



## Información científica

# Conceptos actuales en hiperandrogenismo, síndrome de ovario poliquístico y resistencia a la insulina

Resúmenes del curso realizado por *Androgen Excess Society (AES)* en el VIII Congreso de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Esterilidad y Fertilidad (FLASEF), Acapulco, México, del 20 al 24 de julio de 2005.

Editor: Dr. Carlos Morán

Fecha de recepción: 29-Noviembre-2005

Fecha de aceptación: 07-Enero-2006

### Junta Directiva AES

Presidente. Dr. Onno E. Janssen. Alemania

Vicepresidente. Dr. Robert Norman. Australia

Secretaría-Tesorerera. Dra. Selma Witchel. Estados Unidos

Director Ejecutivo. Dr. Ricardo Azziz. Estados Unidos

### Junta Directiva FLASEF

Presidente. Dr. Alberto Ascenzo. Perú

Secretario General. Dr. Rubén Tlapanco. México

Tesorero. Dr. Alejandro Manzur. Chile

Presidente Comité Científico. Dr. Carlos Morán. México

## CONTENIDO

El síndrome de ovario poliquístico: ¿es realmente un reto diagnóstico?

Enrico Carmina

Prevalencia y herencia del síndrome de ovario poliquístico en diversas poblaciones

Efraín Pérez Peña

Razones para incluir la morfología ovárica en el diagnóstico del síndrome de ovario poliquístico

Gilberto Tena, Carlos Morán

Ovarios poliquísticos en el síndrome de ovario poliquístico

Duarte Pignatelli, Jorge Beires

La resistencia a la insulina en el síndrome de ovario poliquístico: ¿mecanismo único, dual o desconocido?

Marcelino Hernández

Hiperplasia suprarrenal no clásica vs síndrome de ovario poliquístico: ¿se justifica su diagnóstico diferencial?

Carlos Morán

Síndrome metabólico en el síndrome de ovario poliquístico

Rogerio Lobo

Sensibilizantes a la insulina o antiestrógenos para iniciar la inducción de la ovulación en el síndrome de ovario poliquístico

Onno E. Janssen

Efecto preventivo de la metformina para el aborto en el síndrome de ovario poliquístico

Daniela Jakubowicz

Una nueva época para el tratamiento quirúrgico del ovario en el síndrome de ovario poliquístico

Ranferi Gaona

El riesgo cardiovascular en pacientes con síndrome de ovario poliquístico

Francesco Orio

Impacto de la obesidad y su distribución corporal en la función ovárica

Francesco Orio, Teresa Cascella, Stefano Palomba, Silvia Savastano, Gaetano Lombarda

El espectro continuo de los síndromes hiperandrogénicos

Enrico Carmina

### El síndrome de ovario poliquístico: ¿es realmente un reto diagnóstico?

Enrico Carmina. Unidad de Endocrinología, Departamento de Medicina Clínica. Universidad de Palermo. Palermo, Italia. E-mail: enricocarmina@libero.it

Por muchos años no hubo un acuerdo sobre el diagnóstico del síndrome de ovario poliquístico (SOP). Hace cerca de 15 años, en un encuentro en los Institutos Nacionales de Salud (NIH), (Bethesda, USA), se sugirió hacer el diagnóstico con base en dos datos clínicos: hiperandrogenismo (clínico o bioquímico) y anovulación crónica. Sin embargo, en Europa y principalmente en Inglaterra muchos expertos decidieron utilizar los hallazgos al ultrasonido de ovarios poliquísticos como el principal criterio para hacer el diagnóstico de SOP. Finalmente, en 2003 en un encuentro de la Sociedad Europea de Reproducción Humana (ESHRE) y la Asociación Americana de Medicina Reproductiva (ASRM), se hizo un consenso para diagnosticar el SOP con base en al menos dos de los siguientes criterios: anovulación crónica, hiperandrogenismo y hallazgos al ultrasonido de ovarios poliquísticos. De acuerdo con estas nuevas guías, se pueden considerar tres grupos de mujeres con SOP: 1) pacientes con hiperandrogenismo y anovulación crónica; 2) pacientes con hiperandrogenismo, ciclos ovulatorios y ovarios poliquísticos; 3) pacientes con anovulación crónica y ovarios poliquísticos. Sin embargo, en tanto los dos primeros grupos utilizan los mismo criterios del NIH y nuestros estudios han demostrado que las mujeres del segundo grupo comparten muchas características del SOP (como respuesta aumentada a los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas y moderada resistencia a la insulina), no hay estudios que indiquen que el tercer grupo es realmente parte del SOP. En lugar de eso, algunos autores han mencionado que este grupo puede incluir pacientes con anovulación hipotalámica, por lo que parece razonable excluir a estas pacientes del SOP hasta que haya más datos disponibles. Hay también algunas situaciones limítrofes donde el diagnóstico del SOP es dudoso. Por ejemplo, de acuerdo a los nuevos lineamientos, las pacientes que ovulan con hirsutismo y ovarios poliquísticos pero con andrógenos normales, con ovarios de tamaño normal y sin hiperplasia de la teca son consideradas como SOP. En el pasado estas pacientes se consideraron con hirsutismo idiopático. Puede ser que en condiciones limítrofes el diagnóstico de SOP requiera más criterios al ultrasonido de los ovarios, tales como el incremento ovárico y el hallazgo de hiperplasia de la teca. En conclusión, los nuevos lineamientos no resuelven el diagnóstico del SOP y han creado otros motivos de incertidumbre. Se necesitan más estudios para definir mejor los límites del SOP.

### Prevalencia y herencia del síndrome de ovario poliquístico en diversas poblaciones

Efraín Pérez Peña. Instituto Vida. Guadalajara, Jalisco, México. E-mail: eprezp@institutovida.com

La estimación de prevalencia y herencia en el síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) se dificulta por su heterogeneidad clínica, endocrinológica y metabólica, como también por la variación en resultados según el tipo de población que se estudie. La prevalencia en la población general varía entre 4-12%, lo que la vuelve la endocrinopatía más frecuente en mujeres. Es la causa más común en consultas ginecológicas por anovulación, hirsutismo o trastornos menstruales. La prevalencia es mayor cuando se estudia en mujeres con un síntoma o un signo de SOP, con cifras de 87% en oligomenorrea y 92% en hirsutismo. La mayor prevalencia en hermanas y madres de mujeres afectadas apoya una base genética y los genes candidatos se han estudiado en áreas relacionadas con la producción y acción de esteroides y gonadotropinas, así como los ligados al metabolismo de carbohidratos y regulación de energía. Se discute el papel de diversas alteraciones y polimorfismos en genes como el CYP11A, el del receptor de andrógenos, el de la globulina transportadora de esteroides sexuales (SHBG), de la subunidad dos de FSH, de folistatina, de insulina, del receptor de insulina, así como muchos otros postulados en la etiopatogenia de este síndrome. La identificación de genes implicados en el SOP aunque dista de estar bien definida tiene implicaciones diagnósticas y terapéuticas. No es factible la terapia génica, pero sí localizar a mujeres con mayor sensibilidad para desarrollar anovulación, hiperandrogenismo y alteraciones metabólicas, con complicaciones serias a largo plazo. Así se puede incidir de manera agresiva en cambios de estilo de vida que influyan positivamente en la expresión de esos genes. Otra línea es la de la farmacogenómica y farmacogenética, en donde el diseño de medicamentos para estimulación ovárica estará basado en la constitución genética individual que condiciona la sensibilidad o resistencia a un medicamento. En el SOP, donde es más probable la hiperestimulación, esto representa mayor eficacia y disminución de complicaciones.

### Razones para incluir la morfología ovárica en el diagnóstico del síndrome de ovario poliquístico

Gilberto Tena, Carlos Morán. Coordinación de Investigación en Salud. Hospital "Luis Castelazo Ayala". Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, Distrito Federal, México. E-mail: gilberto\_tena@yahoo.com.mx

En un inicio, el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico (SOP) se establecía cuando en las pacientes con hirsutismo, trastornos menstruales y obesidad se observaba alteraciones morfológicas e histopatológicas características. Posteriormente, el desarrollo de pruebas sensi-

bles de laboratorio permitió conocer mejor su fisiopatología, por lo que el diagnóstico se fundamentaba con base en algunos niveles hormonales alterados y las manifestaciones de hiperandrogenismo. Con el uso del ultrasonido se ha podido correlacionar la imagen de ovarios poliquísticos (OP) con las alteraciones hormonales e histopatológicas características del síndrome. Por lo tanto, recientemente se ha incluido a la imagen ultrasonográfica de OP como parte de los criterios diagnósticos del SOP. En un estudio en curso, a 100 mujeres con diagnóstico clínico se les realizó ultrasonido pélvico endovaginal con el propósito de analizar su morfología ovárica. El diagnóstico ultrasonográfico de OP se estableció con base en los criterios de Rotterdam del 2003. Las pacientes se dividieron en dos grupos, con OP (n = 64) y sin OP (n = 36). No hubo diferencias significativas en la edad, menarca, ciclos menstruales y número de embarazos en ambos grupos. En cuanto a las características antropométricas, las pacientes con OP mostraron mayor índice de masa corporal y diámetro de cadera. No hubo diferencia en el diámetro de la cintura, ni en el índice cintura cadera. El grado de hirsutismo fue similar entre ambos grupos. Con el propósito de analizar la distribución de la grasa, mediante ultrasonido se midió el espesor del tejido graso subcutáneo y la grasa visceral. Las pacientes con OP mostraron una mayor tendencia a acumular grasa subcutánea y visceral que las pacientes sin OP. Con respecto al volumen ovárico, sólo el ovario izquierdo de pacientes con OP mostró ser significativamente mayor. En el análisis de los niveles hormonales no se evidenciaron diferencias significativas entre ambos grupos. La frecuencia de OP encontrada en esta población de pacientes fue similar a la que se informa en la literatura. Si bien no se pudo demostrar diferencias entre ambos grupos en la mayoría de los indicadores antropométricos y hormonales, llama la atención que las pacientes con OP presenten mayor cantidad de tejido graso subcutáneo y visceral que las pacientes sin OP. Se debe analizar en estudios prospectivos más extensos, la correlación entre la morfología ovárica y los índices antropométricos como la distribución grasa en pacientes con SOP

#### **Ovarios poliquísticos en el síndrome de ovario poliquístico**

*Duarte Pignatelli, Jorge Beires. Facultad de Medicina, Universidad de Porto y Hospital San Joao. Porto, Portugal. E-mail: dpignatelli@yahoo.com*

En el comienzo el SOP se definió anatómicamente por la presencia de ovarios aumentados, y otras manifestaciones clínicas y bioquímicas variables. La relación causa-efecto entre los ovarios aumentados y las manifestaciones clínicas se comprobó por la cirugía conocida como resección en cuña de los ovarios que redujo el tamaño de

los ovarios y corrigió temporalmente la anovulación, y consecuentemente el trastorno de la fertilidad. En la definición del Consenso de los Institutos Nacionales de Salud en 1990, el SOP se definió por la presencia de anovulación crónica e hiperandrogenismo. Paradójicamente, la caracterización anatómica fue secundaria y culminó en la extraña situación de un SOP que no tenía forzosamente ovarios poliquísticos (OP). La revisión de los criterios diagnósticos realizada en Rotterdam en 2003 introdujo la morfología poliquística de los ovarios en la definición del SOP, el cual se considera cuando se observan dos de las siguientes manifestaciones: ovarios poliquísticos, hiperandrogenismo y anovulación. Sin embargo, este nuevo consenso tiene algunas consecuencias complejas que son difíciles de entender, principalmente la posibilidad de algunos SOP que no tienen OP, algunos otros sin hiperandrogenismo, y finalmente otros sin anovulación. Los criterios para la caracterización morfológica de los OP son tan polémicos como la definición del síndrome, partiendo desde el criterio de Adam, el cual requiere la presencia de 10 o más quistes con una distribución periférica alrededor de un estroma hipertrófico y/o ovarios aumentados, hasta el criterio de Ballen, en el cual se necesitan 12 o más quistes y un volumen mayor de 10 cc por ovario. La identificación de un ovario poliquístico unilateral es suficiente en esta clasificación. Esto fue retomado recientemente por Jonard -Catteau S et al (ENDO 2005 abstract book, pg. 257) con la sugerencia de que el valor del punto de corte para el volumen debiera ser menor de 7 cc por ovario. Estos hechos indican que no existen bases sólidas para una caracterización adecuada para los OP. Con el advenimiento de tecnología más sofisticada de ultrasonido se espera que estos criterios se puedan modificar. Lo cierto es que hoy en día los ovarios de la mujer con SOP son más grandes, tienen quistes y ovulan raramente, pero algunas pacientes indiscutiblemente tienen SOP y no tienen ovarios aumentados ni la presencia de quistes. En contraste, existen mujeres normales que tienen OP. Sin embargo, este cuadro confuso no se restringe a las características del ultrasonido en el SOP. Por ejemplo, la anovulación considerada como el punto clave del SOP es algunas veces desafiada por la ocurrencia de embarazos espontáneos, y no hay una buena correlación entre los resultados bioquímicos de las hormonas androgénicas y las mediciones del hirsutismo. Por tanto, en conclusión, la variabilidad de signos y síntomas son la regla en la mayoría de estudios de casos de SOP, con una baja correlación entre la morfología y los aspectos endocrinos. El ultrasonido es una buena herramienta para el estudio morfológico y funcional de los ovarios, como para evaluar los resultados terapéuticos, particularmente el proceso ovulatorio. Esto apenas está en sus primeras etapas de desarrollo y se esperan muchas contribuciones en el futu-

ro próximo. Falta un elemento de consenso que permita a todos los investigadores comenzar a hablar acerca de la misma enfermedad. Se tiene esperanza en los factores genéticos que están siendo identificados progresivamente. El verdadero sello del síndrome es todavía una ilusión.

### **La resistencia a la insulina en el síndrome de ovario poliquístico: ¿mecanismo único, dual o desconocido?**

*Marcelino Hernández. Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas. Coordinación de Investigación en Salud. Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, Distrito Federal, México.*

*E-mail: mhernandezvalencia@prodigy.net.mx*

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) involucra múltiples trastornos, entre los que se encuentran el componente metabólico que se origina de un estado de resistencia a la insulina y en consecuencia el desarrollo de hiperinsulinismo. La resistencia a la insulina parece relacionarse directamente con la disfunción ovárica que produce la anovulación y el hiperandrogenismo, por lo que se ha propuesto la utilización de fármacos que pueden corregir esta resistencia, con lo cual se restablece el trastorno metabólico, mejora el hiperandrogenismo y la resistencia a la insulina. El mecanismo directo en el trastorno de las señales de insulina involucra al receptor de insulina, el cual no es un componente estático de la maquinaria celular y las diversas acciones de la insulina resultan de la generación de las señales postreceptoras, y la acción de la insulina promueve los eventos ováricos a pesar de la pérdida de la homeostasis de glucosa. Se han descrito diversos trastornos involucrados en la resistencia a la insulina, entre los que se encuentran el defecto celular, lo cual causa una reducción en el número de receptores por defectos bioquímicos o mutaciones, la presencia de autoanticuerpos que condiciona la inhibición del sitio de unión de la insulina, una acelerada degradación del receptor aunque las enzimas responsables no han sido identificadas, así como otros mecanismos potenciales como la sobreproducción por los adipocitos del factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ). Los trastornos por la acción de la insulina son múltiples, entre los que se encuentra el incremento de insulina que estimula al factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), el cual inhibe a la proteína transportadora del IGF (IGFBP) e impide la atresia. Se ha descrito que la fosforilación de tirosina del receptor de insulina se encuentra alterada en el SOP, lo que ocasiona que el estímulo de insulina no transmita el mensaje y permita la fosforilación de serina del sulfato del receptor de insulina (IRS). También se ha descrito que las citosinas proinflamatorias promueven la degradación del IRS, ya que se ha observado una actividad cruzada entre la actividad inflamatoria y la sensibilidad a la insulina; así las

citosinas proinflamatorias como el TNF- $\alpha$  y la interleucina-1 (IL-1) se asocian con el aumento de la fosforilación de serina en el sulfato del receptor de insulina (IRS) y puede contribuir a la resistencia a la insulina. Si bien las prostaglandinas son necesarias para la ovulación, la inflamación aguda y crónica causan resistencia a la insulina, la cual ocurre también por el tipo de dieta, estrés y obesidad. El mecanismo fisiopatológico de la resistencia a la insulina aún permanece sin aclararse, aunque se sospecha que dos factores son relevantes, uno genético y otro intrauterino, a los que se suma posteriormente el impacto ambiental.

### **Hiperplasia suprarrenal no clásica (HSNC) vs síndrome de ovario poliquístico: ¿se justifica su diagnóstico diferencial?**

*Carlos Morán. Coordinación de Investigación en Salud. Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, Distrito Federal, México. E-mail: cemoranv@hotmail.com*

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un trastorno muy frecuente que afecta por lo menos 5% de las mujeres en edad reproductiva de todas las razas, y constituye el 75% de los casos de hiperandrogenismo. El SOP se diagnostica por la presencia de anovulación, hiperandrogenismo clínico o bioquímico y ovarios poliquísticos, después de excluir otras causas de hiperandrogenismo. Por otra parte, la HSNC es una enfermedad genética, homocigótica recesiva rara que se presenta en 0.05% de la población general y sólo explica entre 1 y 10% de los casos de hiperandrogenismo, dependiendo del grupo étnico. La HSNC es producto de un bloqueo enzimático y se diagnostica por concentraciones aumentadas de 17-hidroxiprogesterona (17-HP). El SOP se manifiesta clínicamente alrededor de la adolescencia por hirsutismo, acné, trastorno menstrual y obesidad. La HSNC se puede presentar en la infancia por pubarca prematura y clitoromegalia, como también en la adolescencia o la edad adulta por cuadros de hiperandrogenismo. Es difícil diferenciar clínicamente el SOP y la HSNC, por lo que es necesario realizar la determinación de 17-HP, estableciéndose el diagnóstico de HSNC cuando los niveles de 17-HP son mayores de 10 ng/mL. La mayor parte de las pacientes con SOP presentan resistencia a la insulina. Sin embargo, parece que ésta no es una característica fundamental de la HSNC. El tratamiento del SOP se orienta a regular el funcionamiento metabólico con dieta, ejercicio, sensibilizantes a la insulina, y la corrección del motivo fundamental de consulta, como la inducción de la ovulación, el tratamiento del hirsutismo o el acné, y la prevención en lo posible de las secuelas a mediano y largo plazo, como la intolerancia a los carbohidratos y la diabetes mellitus. El tratamiento de la HSNC se dirige a la corrección del ambiente hormonal

alterado, lo cual se puede lograr mediante un bloqueo de la suprarrenal, por medio de la sustitución con glucocorticoides y el tratamiento de los problemas específicos. Existen datos de la mayor frecuencia de SOP en familiares de pacientes con este problema. Por otra parte, hay evidencias de al menos 15% de transmisión de la HSNC a los hijos, dependiendo de la frecuencia de transportadores genéticos de las mutaciones en los diferentes grupos étnicos. También existe la posibilidad de transmisión de mutaciones que producen cuadros de hiperplasia suprarrenal clásica, pero parece que es rara, menor al 3%. En conclusión, se justifica el diagnóstico diferencial del SOP y la HSNC por tener un diferente abordaje terapéutico en algunos casos, y por la posibilidad de consejería genética para los padres con deseo de reproducción.

#### **Síndrome metabólico en el síndrome de ovario poliquístico**

*Rogério Lobo. College of Physicians and Surgeons, Columbia University. New York, New York, United States of America. E-mail:ral53@columbia.edu*

El síndrome metabólico lleva un riesgo sustancial para la enfermedad cardiovascular en la mujer. El síndrome metabólico es frecuente en el síndrome de ovario poliquístico (SOP), ocurre en el 42% de mujeres adultas en los Estados Unidos, pero en menor frecuencia en Europa (< 10%), condición que se explica principalmente por la frecuencia de obesidad en los Estados Unidos. La prevalencia también depende de cómo se defina el SOP, y aumenta con el uso de los criterios clásicos como hiperandrogenismo y anovulación crónica. La clave del manejo del síndrome metabólico en el SOP depende del control de peso y del mejoramiento de la resistencia a la insulina. El logro de estas metas a su vez depende de las necesidades de la mujer que desea o no desea concebir. El uso de la metformina, junto con dieta y ejercicio, permanece como el apoyo principal del manejo del síndrome metabólico, independiente del motivo de consulta terapéutica para la paciente. En tanto que la rosiglitazone y la pioglitazone pueden ser beneficiosas para la inducción de la ovulación y la disminución de la resistencia a la insulina, la principal desventaja es el aumento del peso, que imposibilita su uso a largo plazo en SOP. En las mujeres que no desean concebir, los tratamientos complementarios de la supresión ovárica y la terapia antiandrogénica se han encontrado beneficiosos para la pérdida de peso.

#### **Sensibilizantes a la insulina o antiestrógenos para iniciar la inducción de la ovulación en el síndrome de ovario poliquístico**

*Onno E. Janssen. Universidad de Essen. Essen, Alemania. E-mail:onno.janssen@uni-essen.de*

El síndrome de ovario poliquístico (SOP), definido como la combinación de oligoovulación o anovulación e hiperandrogenismo, afecta a más del 5% de las mujeres en edad reproductiva. La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia parecen desempeñar un papel importante en su patogénesis. El citrato de clomifeno (CC), introducido en 1960, fue el primer agente para la inducción de la ovulación y todavía representa la opción terapéutica estándar en el manejo de los trastornos de la fertilidad de tipo anovulatorio. El CC actúa por varios mecanismos, el más importante de los cuales es la acción antiestrogénica que incrementa la frecuencia y la concentración de los pulsos de FSH y LH, aumentando el número de folículos ováricos que llegan a la ovulación. En las mujeres con SOP el tratamiento con CC resulta en una tasa ovulatoria de 60-80% y un índice del embarazo de 30-40%. La popularidad del CC se debe a su bajo costo, efectos secundarios limitados y sencillez en la administración. En la década pasada se ha propagado el uso de la metformina y otros sensibilizantes a la insulina para el tratamiento de SOP. Existe escasa controversia sobre la acción de la metformina para mejorar muchas características bioquímicas y clínicas del SOP, incluyendo una reducción en la testosterona, el mejoramiento del acné y el hirsutismo, y la pérdida de peso en pacientes con sobrepeso u obesidad. La metformina puede inducir ciclos ovulatorios en mujeres con SOP con o sin resistencia al CC. También mejora la tasa de ovulación cuando se suministra a pacientes que reciben CC, en comparación a quienes solamente reciben CC. En la primera y única comparación directa de la metformina y el CC, se informó que la metformina tuvo una tasa acumulativa de embarazo significativamente mayor, la cual no se relacionó con diferencias en la tasa de ovulación, sino en un índice mucho mayor de la tasa de aborto en las mujeres tratadas con CC. Debido a que la metformina es de bajo costo y pocos efectos colaterales, se debería considerar a la par que el CC como primera línea de tratamiento de los trastornos de la fertilidad en el SOP, teniendo en cuenta la posibilidad de tratamiento combinado.

#### **Efecto preventivo de la metformina para el aborto en el síndrome de ovario poliquístico**

*Daniela Jakubowicz. Departamento de Medicina Interna, División de Endocrinología. Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela. E-mail:daniela\_jakubowicz@cantv.net*

Las mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP) que después de largos, arduos y costosos tratamientos para la fertilidad logran el embarazo, enfrentan la penosa perspectiva de un riesgo elevado de aborto durante el primer trimestre. Las tasas de la pérdida temprana del embarazo

(PTE) definido como aborto durante el primer trimestre, son de 30%-50% en las mujeres con SOP. Esta incidencia de PTE es tres veces mayor que la informada en las mujeres normales. Además, 36%-82% de mujeres con PTE y aborto recurrente tienen SOP. Estudios previos han sugerido que mujeres con hipersecreción de hormona luteinizante (LH), tienen un mayor riesgo de PTE; sin embargo, la supresión de la liberación endógena de LH antes de la concepción no disminuye esa incidencia. Otros factores de riesgo para el PTE incluyen la obesidad, las concentraciones elevadas de andrógenos y la resistencia a la insulina que parece un factor independiente de riesgo para PTE. En el SOP, la resistencia a la insulina juega un papel patogénico clave, estimulando la secreción de andrógenos y afectando la ovulación. En estas pacientes, los tratamientos con medicamentos sensibilizadores de la insulina como metformina, troglitazona, y D.chiro- inositol, además de aminorar la hiperinsulinemia, producen una disminución de los niveles de andrógenos y aumentan las tasas de ovulación. En virtud de que la metformina produce efectos beneficiosos sobre varios factores de riesgo para la PTE (a saber: disminuye la resistencia de insulina, la hiperinsulinemia, la hiperandrogenemia y la obesidad), se piensa que al disminuir la resistencia de insulina con metformina durante el embarazo, se podría reducir la tasa de PTE en las mujeres con SOP. En las pacientes con SOP la administración de metformina durante el embarazo, disminuye significativamente la tasa de PTE. El aborto ocurre sólo en el 8.8% de las pacientes tratadas vs 41.9% en las mujeres que no reciben metformina. Esta reducción de la incidencia de PTE es muy notable, ya que ellas tuvieron una incidencia de PTE previa de 70%, cuando no habían sido tratadas con metformina. En el grupo control la tasa de PTE de 41.9% se equipara con la incidencia de 30 a 50% descrita para mujeres con SOP. La tasa de 8.8% de PTE observada en las mujeres tratadas con metformina se asemeja a la incidencia de 10 a 15% de PTE encontrada en las mujeres normales, sugiriendo que la metformina aminoró algún riesgo de PTE adicional no inherente al SOP. Resultados semejantes han sido informados en un estudio reciente que mostró una tasa de PTE de 11% en las mujeres con SOP tratadas con metformina durante el embarazo. Las mujeres con SOP a menudo tienen una historia de aborto recurrente (2 o más) y esto se correlaciona con un mayor riesgo de sufrir otra pérdida que una primigrávida con SOP. Por lo tanto, es digno de mención que entre el grupo de mujeres con historia del aborto habitual, el tratamiento con metformina resultó en una tasa de aborto de sólo 11.8% vs 58.3% de PTE en las que no recibieron metformina. Se puede entonces afirmar que el tratamiento con metformina reduce la incidencia de PTE en un 80%. La administración de metformina puede haber disminuido la tasa de PTE por varios mecanismos potenciales. La metformina aminoró la resis-

tencia a la insulina y las elevadas concentraciones de andrógenos disminuyeron un 57% con respecto al grupo control. Se ha informado que la hiperinsulinemia afecta adversamente la receptividad del endometrio para la implantación, disminuyendo la secreción endometrial de las glicodelinas y de la proteína transportadora del factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGFBP-1). Las glicodelinas tienen efectos inmunosupresores que inhiben la respuesta inmune de rechazo al embrión, y el IGFBP-1 parece facilitar los procesos de la adhesión del embrión a la decidua. Numerosos estudios han demostrado que los sensibilizadores de la insulina reducen la hiperinsulinemia, mejoran la ovulación y las concentraciones de testosterona en el SOP. Sin embargo, sólo la metformina tiene un perfil de seguridad que alienta para el uso durante el embarazo. La metformina se clasifica como una droga de categoría B, que significa que no se han observado efectos teratogénicos ni resultados adversos para el feto en estudios animales. En resumen, la administración de metformina en mujeres con SOP durante el embarazo se asoció a una reducción marcada y significativa de la incidencia de PTE. Este efecto beneficioso de la administración de metformina se notó también en mujeres afectadas con una historia establecida de aborto. La metformina no se asocia con ningún efecto adverso sobre el feto. Estos hallazgos sugieren que el tratamiento con metformina durante el embarazo previene el PTE en mujeres con SOP. Se necesitan más estudios para comprobar estos efectos benéficos.

### **Una nueva época para el tratamiento quirúrgico del ovario en el síndrome de ovario poliquístico**

*Ranferi Gaona. Centro Especializado en Esterilidad y Reproducción Humana. Ciudad de México, Distrito Federal, México. E-mail:ranferi60@yahoo.com.mx*

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) se caracteriza por oligomenorrea, hirsutismo, acné, crecimiento ovárico e infertilidad asociada con anovulación crónica. Afecta 4-9% de las mujeres en edad reproductiva. Con citrato de clomifeno se embaraza un 40% a pesar de documentarse ovulación en 80% de los casos y 20-25% presentan resistencia a este tratamiento. El riesgo de desarrollar síndrome de hiperestimulación ovárica y embarazo de riesgo orden fetal se eleva de manera significativa, cuando se usan gonadotropinas exógenas para inducir ovulación ante la resistencia a citrato de clomifeno. Cirugías como la cuña ovárica se ha dejado de practicar por su alta incidencia de complicaciones. El tratamiento quirúrgico actual de elección con indicaciones específicas se conoce como "drilling", que consiste en realizar perforaciones ováricas por laparoscopia. En cuanto al número de perforaciones los estudios concluyen que no deben ser más de siete, con la finalidad de evitar destrucción masiva del tejido ovárico

que pudiera llevar a una falla ovárica prematura. Las adherencias que se pueden asociar a este procedimiento, se pueden abatir con una técnica quirúrgica depurada, asociado al uso de alternativas bioquímicas. Este procedimiento ha demostrado revertir de manera permanente las alteraciones hormonales que acompañan a este síndrome, con restablecimiento de ciclos ovulatorios en un 80%, con tasas de gestación de 40-80% en un periodo corto, además de ofrecer mejor sensibilidad y respuesta al citrato de clomifeno y gonadotropinas exógenas después de su realización. Los resultados en cuanto a la tasa de gestación son aparentemente mejores cuando se compara este procedimiento con los obtenidos con citrato de clomifeno más metformina. Los programas de reproducción asistida (fertilización *in vitro*), se ven favorecidos cuando antes de la hiperestimulación ovárica se realiza el "drilling", con un incremento en la tasa de gestación, disminución de la frecuencia de abortos tempranos y del síndrome de hiperestimulación ovárica.

### **El riesgo cardiovascular en pacientes con síndrome de ovario poliquístico**

*Francesco Orio. Departamento de Endocrinología Clínica, Molecular y Oncología. Universidad "Federico II". Nápoles, Italia. E-mail: francescoorio@virgilio.it*

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una enfermedad endocrina metabólica común que se presenta hasta en el 10% de las mujeres en edad reproductiva. El SOP se considera no sólo una endocrinopatía reproductiva, sino también una enfermedad metabólica asociada con riesgos para la salud a largo plazo, incluyendo diabetes mellitus y enfermedad arterial coronaria. En particular, la resistencia a la insulina, la hiperandrogenemia y la dislipidemia son probablemente los mayores riesgos para la presencia de enfermedad cardiovascular (EVC) en el SOP. Estos factores de riesgo cardiovascular son generalmente evidentes a una edad temprana, sugiriendo que la mujer con SOP representa un gran grupo de riesgo, aumentado para el desarrollo temprano de la EVC. Uno de los signos tempranos de las lesiones cardiovasculares es la lesión endotelial. Se han informado cambios arteriales funcionales y anatómicos en la mujer con SOP. La resistencia a la insulina es probablemente el mayor factor de riesgo para la ocurrencia de EVC en SOP y juega un papel clave en el desarrollo de daño endotelial, el cual representa un signo temprano de aterosclerosis. El riesgo de enfermedad arterial coronaria y de infarto del miocardio se ha informado mayor en las pacientes con SOP en comparación a las mujeres con ciclo regular, aunque la mortalidad por enfermedad circulatoria no se ha encontrado aumentada. La disfunción diastólica y endotelial se ha

visto asociada tanto con los niveles de andrógenos aumentados, como con la resistencia a la insulina en la mujer con SOP. Los marcadores funcionales y morfológicos bioquímicos de la EVC han sido evaluados para identificar la morbilidad cardiovascular en el SOP. Los factores de riesgo cardiovasculares clásicos tales como los niveles de colesterol total y de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), la obesidad, la homocisteína, la hipertrofia ventricular izquierda, la inflamación crónica de grado bajo, están asociadas con un riesgo cardiovascular aumentado. Como consecuencia de la resistencia a la insulina, las pacientes con SOP a menudo muestran un perfil de lípidos aterogénicos con niveles aumentados de triglicéridos, altos niveles de colesterol de baja densidad (LDL-C), bajos niveles de HDL-C, actividad aumentada del inhibidor del activador de plasminógeno-1 (PAI-1) y de los niveles de endotelina-1 (ET-1), independientemente de la obesidad. También se ha descrito en el SOP inflamación crónica de bajo grado, en particular un aumento de la cuenta de las células blancas y niveles de proteína C-reactiva aumentados. Estudios recientes han demostrado daño cardiovascular funcional y estructural en las mujeres con SOP. En efecto, la disfunción endotelial y el grosor de la capa media íntima se han encontrado en el SOP y se han asociado tanto a los niveles de andrógenos elevados como a la resistencia a la insulina. Estudios preliminares han informado incremento de la masa ventricular izquierda y disfunción diastólica, ninguno de los cuales ha sido dependiente del peso en la mujer con SOP, aun en una edad temprana. Los factores de riesgo cardiovascular y las anomalías cardiovasculares precoces son a menudo evidentes a temprana edad, sugiriendo que el medio metabólico anormal crónico encontrado en la mujer con SOP comienza desde la adolescencia y puede predisponer a la aterosclerosis prematura, haciendo a estas pacientes candidatas para desarrollar una EVC temprana.

### **Impacto de la obesidad y su distribución corporal en la función ovárica**

*Francesco Orio, Teresa Cascella, Stefano Palomba, Silvia Savastano, Gaetano Lombarda. Departamento de Endocrinología Clínica y Molecular y Oncología. Universidad "Federico II". Nápoles, Italia. Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad "Magna Graecia". Catanzaro, Italia. E-mail: francescoorio@virgilio.it*

La obesidad es un problema de salud universal importante que está incrementando, y afecta cerca del 15 al 30% de la población en Europa y América del Norte. La obesidad no es sólo un factor predisponente para el desarrollo de diabetes tipo dos, hipertensión, osteoartritis, ciertos tipos de cáncer y enfermedad cardiovascular (EVC), sino que también está asociada con alteraciones reproductivas graves.

El exceso de la grasa corporal en particular la obesidad visceral, está asociada significativamente con ciclos menstruales irregulares, fertilidad espontánea e inducida reducida, riesgo aumentado de aborto y embarazo complicado. La relación entre el exceso de tejido adiposo corporal y la alteración reproductiva parece ser mayor para la obesidad de comienzo temprano; de hecho, la obesidad en la infancia y en la adolescencia incrementa el riesgo para problemas menstruales, y la incidencia de obesidad en la pubertad y la adolescencia temprana fue mayor en adultos sin hijos. Cerca del 43% de las mujeres con trastornos menstruales y de la fertilidad tienen sobrepeso u obesidad; en particular la distribución del tejido adiposo corporal más que la cantidad del tejido se ha asociado con disminución de la concepción. Más aún la pérdida de peso en las mujeres con obesidad puede mejorar no sólo la ovulación espontánea e inducida sino también la fertilidad. Los mecanismos para la relación entre la obesidad y la función ovárica son multifactoriales e involucran sistemas reguladores del balance de las hormonas sexuales centrales y periféricas. El tejido graso no es sólo capaz de almacenar varios lípidos solubles esteroides, sino que también representa un sitio de metabolismo e interconversión de las hormonas sexuales. En efecto, los niveles de estrógenos, dehidroepiandrosterona y androstenediona correlacionan significativamente con el peso corporal y la cantidad de tejido adiposo. El patrón de distribución del tejido adiposo afecta los niveles de la globulina transportadora de los esteroides sexuales (SHBG) y la producción y metabolismo de andrógenos. Además, las mujeres con obesidad central general, tienen más bajas concentraciones de SHBG y mayor producción y tasa de aclaramiento de la testosterona en comparación con las mujeres que presentan obesidad periférica. Existe correlación entre el índice cintura-cadera y las concentraciones de testosterona o SHBG, independiente de los valores del índice de masa corporal. La obesidad, particularmente el fenotipo abdominal es una condición de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia compensadora. El exceso de insulina incrementa la producción de andrógenos libres e induce en el ovario atresia folicular prematura y anovulación, inhibiendo la síntesis de SHBG por el hígado y estimulando la esteroidogénesis ovárica, particularmente la producción de andrógenos por el sistema de células de la teca. Un ejemplo de las complicaciones relacionadas con la obesidad que afectan a las mujeres jóvenes es el síndrome de ovario poliquístico (SOP). Aproximadamente el 40-50% de las mujeres con SOP tienen sobrepeso u obesidad, y la ganancia de peso generalmente precede el comienzo de la oligomenorrea y el hiperandrogenismo. Las evidencias sugieren que la obesidad contribuye a la patogénesis del SOP, agravando la resistencia a la insulina intrínseca de estas mujeres, e influyendo negativamente los resultados de las técnicas de reproducción asistida (ART), indepen-

dientemente de la resistencia a la insulina. Las mujeres con SOP con obesidad, particularmente aquéllas con el fenotipo abdominal, tienen más resistencia a la insulina, hiperandrogenismo y anomalías menstruales que las mujeres con SOP que tienen peso normal, en tanto que la pérdida de peso corporal se asocia con efectos beneficiosos clínicos metabólicos y hormonales. Más aún, en presencia de obesidad y SOP, se ha demostrado un incremento en el tono del sistema opioide que puede favorecer el desarrollo de hiperinsulinemia y consecuentemente de hiperandrogenemia. Recientemente varios péptidos, particularmente la leptina y la gonadorrelina han mostrado regular el metabolismo y balance de energía, e influenciar la función gonadal, actuando directamente sobre el ovario o modulando la resistencia a la insulina, emergiendo como nuevos candidatos potenciales involucrados en la patogénesis del hiperandrogenismo y de la infertilidad relacionada al SOP.

#### **El espectro continuo de los síndromes hiperandrogénicos**

*Enrico Carmina. Unidad de Endocrinología, Departamento de Medicina Clínica. Universidad de Palermo. Palermo, Italia. E-mail:enricocarmina@libero.it*

Se pueden distinguir actualmente tres principales síndromes hiperandrogénicos. El síndrome de ovario poliquístico (SOP) clásico (anovulación crónica e hiperandrogenismo), el SOP ovulatorio leve (ciclos ovulatorios, hiperandrogenismo y ovarios poliquísticos), y el hiperandrogenismo idiopático (ciclos ovulatorios, hiperandrogenismo y ovarios normales). El 95% de las pacientes con hiperandrogenismo pueden ser incluidas en uno de estos síndromes. Sin embargo, ellos se superponen en muchos aspectos y esta clasificación refleja más la severidad del patrón metabólico y endocrino que diferencias en mecanismos etiopatogénicos. En efecto, la resistencia a la insulina, la secreción de andrógenos, las anomalías en las gonadotropinas y las alteraciones metabólicas pueden estar presentes en todos estos síndromes hiperandrogénicos, pero con una escala de severidad que va desde el fenotipo leve (hiperandrogenismo idiopático) al fenotipo más grave (el SOP clásico). Es posible que todos estos síndromes compartan algún mecanismo patogénico común, pero que algunos factores en particular genéticos (resistencia a la insulina), y principalmente del medio ambiente, puedan modificar su apariencia, determinando un fenotipo diferente. Se propone la hipótesis que la obesidad, principalmente determinada por los factores ambientales, es el principal modificador del fenotipo hiperandrogénico, el cual puede transformarse de la forma más leve del SOP a la forma anovulatoria más grave. La intervención en el estilo de vida puede determinar reversión de la apariencia fenotípica al SOP ovulatorio.