Curso Internacional sobre Síndrome de Ovario Poliquístico*

PREVALENCIA Y DIAGNÓSTICO

Prevalencia y fenotipos del síndrome de ovario poliquístico

Carlos Moran
Dirección de Educación e Investigación en Salud, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco Obstetricia Núm. 4 Luis Castelazo Ayala, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Ciudad de México, México. Correo electrónico: cemoranv@hotmail.com

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) afecta a 4-8% de las mujeres en edad reproductiva; sin embargo, en las mujeres méxico-americanas se ha informado una prevalencia de 12.8%. El presente estudio prospectivo transversal determina la prevalencia de este síndrome en una muestra de mujeres mexicanas que viven en la Ciudad de México. Incluyó a 150 mujeres mexicanas voluntarias de 20 a 45 años. Los ciclos menstruales se registraron y el hirsutismo se clasificó de acuerdo con la escala de Ferriman y Gallwey. Se realizó ultrasonido pélvico y se midieron las concentraciones de andrógenos. El síndrome de ovario poliquístico fue diagnosticado por hiperandrogenismo, hiperandrogenemia (o ambos) y oligoovulación (criterios de los Institutos Nacionales de Salud, NIH, de EU, 1990), y también por dos de los tres criterios siguientes: oligoovulación, hiperandrogenismo clínico, bioquímico (o ambos) y ovarios poliquísticos al ultrasonido (criterios de Rotterdam, 2003), con exclusión de otros trastornos relacionados. En total, 9 de las 150 mujeres se diagnosticaron con síndrome de ovario poliquístico, lo que da una prevalencia de 6% (IC 95%: 1.9-10.1%), de acuerdo con los criterios de NIH. La morfología del ultrasonido de ovarios añadió una paciente para un total de diez con síndrome de ovario poliquístico, una prevalencia de 6.6% (IC 95%: 2.3-10.9%), según los criterios de Rotterdam. Todas las pacientes con síndrome de ovario poliquístico tuvieron oligoovulación, nueve tenían hirsutismo y siete de ellas tenían acné. Ocho de las diez pacientes con síndrome de ovario poliquístico tenían características morfológicas de ovarios poliquísticos. En conclusión la prevalencia del síndrome de ovario poliquístico en las mujeres mexicanas es de aproximadamente de 6%, similar a la de otras poblaciones, pero inferior al 12.8% reportado en mujeres méxico-americanas.

El diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico en la adolescencia

Enrico Carmina
Profesor de Medicina, Universidad de Palermo, Palermo, Italia. Correo electrónico: enrico.carmina@ae-society.org, enricocarmina@libero.it

En la adolescencia (transición de niñas a edad adulta), el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico (SOP) utilizando los mismos criterios diagnósticos de las mujeres adultas puede ser problemático. Las tres principales características que se utilizan para el diagnóstico de este síndrome pueden estar en evolución, o

* Curso organizado por la Asociación Mexicana de Medicina de la Reproducción (AMMR), en colaboración con *Androgen Excess and PCOS Society (AE-PCOS).* Curso pre-congreso de la 48 Reunión Anual de AMMR, Acapulco, México, julio 13 al 16, 2011.

El contenido editorial y científico de estos resúmenes no es responsabilidad de *Revista Mexicana de Medicina de la Reproducción*.

sólo ser transitorias. La asignación de un diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico a una adolescente por los criterios de Rotterdam o de la *Androgen Excess and PCOS Society* (AE-PCOS) puede ser incorrecta y puede determinar tratamientos innecesarios. Debido a que hay muchas posibilidades de hacer un diagnóstico equivocado, es mejor limitar el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico a las pacientes que tienen la mayor probabilidad de tener el trastorno. La búsqueda simultánea de hiperandrogenismo, anovulación crónica y de los ovarios poliquísticos al ultrasonido (los tres criterios en conjunto) es probablemente la mejor manera de hacer el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico en adolescentes. Las adolescentes con criterios incompletos para un diagnóstico de certeza de síndrome de ovario poliquístico deben ser reevaluadas posteriormente.

Tratamiento de los trastornos menstruales en la adolescencia

Enrico Carmina
Profesor de Medicina, Universidad de Palermo, Palermo, Italia. Director ejecutivo de *Androgen Excess and PCOS Society.* Correo electrónico: enricocarmina@libero.it; enrico.carmina@ae-society.org

Las irregularidades menstruales son comunes en la adolescencia, pero pueden ser transitorias, dependiendo de la maduración retrasada del proceso ovulatorio. De 40 a 50% de las adolescentes con oligomenorrea o amenorrea tienen menstruaciones ovulatorias normales durante su vida adulta y los resultados reportados de muchos tratamientos pueden estar determinados por mejoría espontánea del ciclo menstrual. Debe ponerse especial atención al peso corporal porque la obesidad o el bajo peso corporal en las adolescentes puede influir negativamente en la función ovárica. Debido a que hay una progresión hacia ciclos más ovulatorios con aumento de la edad ginecológica, no debe darse tratamiento farmacológico contra los trastornos menstruales durante los primeros dos años después de la menarquia. En adolescentes mayores puede intentarse dar metformina para normalizar los ciclos menstruales. Si las menstruaciones permanecen irregulares, las estroprogestinas pueden ser una alternativa segura. Todos los productos deben suspenderse al final de la adolescencia para permitir un estudio diagnóstico más útil y establecer el tratamiento final.

Morfología ovárica en pacientes con síndrome de ovario poliquístico

Gilberto Tena, Carlos Moran, Rocío Romero, Segundo Morán
Dirección de Educación e Investigación en Salud, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco Obstetricia Núm. 4 Luis Castelazo Ayala, y Coordinación de Investigación en Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Ciudad de México, México. Correo electrónico: cemoranv@hotmail.com, tenagil@prodigy.net.mx

El propósito de este estudio es evaluar la imagen ultrasonográfica de los ovarios y diversas medidas antropométricas y hormonales en un grupo de pacientes con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico (SOP). Este estudio incluyó a 86 mujeres con diagnóstico clínico de SOP y 13 mujeres sin hiperandrogenismo y ciclos menstruales regulares. Se les realizó ultrasonido pélvico endovaginal y se les evaluaron las características antropométricas y las concentraciones de gonadotropinas, insulina y andrógenos. Se consideró ovario poliquístico a la presencia por ultrasonido de 12 o más folículos, menores de 10 mm de diámetro en uno o ambos ovarios. Las pacientes con SOP se dividieron en dos grupos: sin imagen de ovarios poliquísticos (n = 33), y con imagen de ovarios poliquísticos (n = 53). Los resultados mostraron que en 53 de las 86 (61.6%) pacientes con SOP se encontró la imagen de ovarios poliquísticos. Las pacientes con ovarios poliquísticos mostraron un índice de masa corporal significativamente mayor y un mayor espesor de tejido adiposo subcutáneo y visceral que las pacientes sin ovarios poliquísticos. Se encontraron concentraciones más altas de testosterona total, dehidroepiandrosterona y sulfato de dehidroepiandrosterona en las pacientes con ovarios poliquísticos en comparación con quienes no tenían ovarios poliquísticos. En conclusión, las pacientes con SOP e imagen de ovarios poliquísticos tienen mayor hiperandrogenismo y más obesidad que las pacientes con síndrome de ovario poliquístico sin imagen de ovarios poliquísticos al ultrasonido. La presencia de ovarios poliquísticos parece indicar una mayor alteración clínica del síndrome de ovario poliquístico.

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Genes y factores ambientales en pacientes con síndrome de ovario poliquístico

Richard S Legro
Penn State Colegio de Medicina, Hershey, PA, EUA. Correo electrónico: rsl1@psu.edu

Hay varias líneas de evidencia que sugieren que el síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una enfermedad genética. Estas evidencias incluyen la agrupación familiar de anormalidades reproductivas y metabólicas asociadas con el SOP en familias con SOP, la afección multisistémica en el mismo individuo, la persistencia de anormalidades en las células de las mujeres con SOP que se mantienen en cultivos a largo plazo y, en última instancia, la identificación de genes causantes del SOP. Los estudios de familiares de primer grado indican la agrupación familiar de los estigmas del SOP. Estos estudios demuestran que los ovarios poliquísticos, el hiperandrogenismo y la oligomenorrea son mucho más comunes en las hermanas que en la población de los controles. Estos estudios también han demostrado una penetrancia variable en las familias, es decir, la gravedad es diferente entre las hermanas, y no todas las hermanas tienen los estigmas de la misma manera que el caso índice. Nuestro grupo ha demostrado consistentemente vinculación y asociación con una repetición bialélica en un intrón del gen de la fibrilina 3. Este lugar está situado en las proximidades del gen del receptor de la insulina, nuestro lugar inicial de genes candidatos. Este marcador se ha asociado con la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina en los casos índice y en parientes en primer grado de las familias. Estudios de asociación amplia del genoma (GWAS) en la diabetes tipo 2 han producido varios nuevos genes candidatos, muchos en genes inesperados y en el intrón, como el gen TCF7L2. Un estudio inicial de GWAS en pacientes con SOP ha identificado tres importantes polimorfismos de nucleótido único (SNPs). El SNP más importante es el rs13405728. Varios genes conocidos se encuentran cerca (± 500 kb de rs13405728), y un pequeño desequilibrio de ligamento (LD) de bloques de aproximadamente 53.4 kb de tamaño contiene el *GTF2A1L* (TFIIA-alfa y el factor beta-*like*) y los genes *LHCGR*. En la actualidad se está tratando de replicar este hallazgo y la identificación de los genes cercanos que pueden estar implicados.

Glucosilación y formas moleculares de las gonadotropinas en pacientes con síndrome de ovario poliquístico

Marcelino Hernández Valencia
Unidad de Investigación en Enfermedades Endocrinas, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional, IMSS, Ciudad de México, México. Correo electrónico: mhernandezvalencia@prodigy.net.mx

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) tiene múltiples implicaciones endocrinas y metabólicas que han motivado un enfoque multicausal en su etiopatogenia. El objetivo de este trabajo fue establecer si el síndrome de ovario poliquístico está condicionado por las modificaciones en la glucosilación de las gonadotropinas hipofisarias. Éste es un estudio de casos y controles anidados en una cohorte. Cuarenta mujeres en etapa reproductiva de 18 a 35 años se clasificaron proporcionalmente en dos grupos: un grupo con 20 pacientes que recibieron tratamiento y no tuvieron involución de los quistes y otro grupo de 20 pacientes que también recibieron el esquema terapéutico, pero que mostraron regresión de los quistes de ovario. Las mediciones principales fueron: concentraciones hormonales y porcentaje de glucosilación de las isoformas moleculares de gonadotropinas. Durante el periodo de opsomenorrea y a los seis meses de instalado el tratamiento se hicieron las determinaciones para comparación de variables entre los grupos usando ANOVA. Las formas moleculares de la hormona estimulante del folículo en las mujeres que persistieron con quistes de ovario mostraron un incremento de la fracción fuertemente unida, es decir,

con formas con alto contenido de glucosilación, con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$). En las mujeres que persistieron con quistes de ovarios la determinación de isoformas de la hormona luteinizante mostró un menor porcentaje de formas débilmente unidas ($p < 0.05$). Se observaron cambios mínimos en el perfil de distribución, lo que podría estar en función a un proceso de desregulación hormonal, ya que se observó sólo en las mujeres que persistieron con quistes de ovario, lo que indica la participación de las isoformas de gonadotropinas en los cambios funcionales del ovario. Esto puede dar la oportunidad de establecer nuevos criterios diagnósticos y de intervención en el síndrome de ovario poliquístico.

Enfocando la sensibilidad a la insulina en el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico

Renato Pasquali
División de Endocrinología, Departamento de Medicina Clínica, Hospital St. Orsola-Malpighi de la Universidad *Alma Mater Studiorum*, Bolonia, Italia. Correo electrónico: renato.pasquali@aosp.bo.it, renato.pasquali@unibo.it

Las modificaciones del estilo de vida y los sensibilizadores a la insulina juegan un papel fundamental en el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico, particularmente cuando hay obesidad. La razón es el hecho de que la disminución de la concentración de insulina, como resultado de disminuir la resistencia a la insulina, puede dar lugar a modificaciones metabólicas y tiene efectos importantes en el hiperandrogenismo, en particular en la fertilidad. Los sensibilizadores a la insulina pueden agregarse a la intervención en el estilo de vida, cuando hay obesidad, aunque hay evidencias preliminares de que alguna modificación de conducta en los hábitos alimenticios puede tener un efecto positivo, incluso en mujeres con síndrome de ovario poliquístico y peso normal, pero con resistencia a la insulina. La reducción de peso en el tratamiento de síndrome de ovario poliquístico debe ser alentado antes de cualquier otro tratamiento farmacológico, como los sensibilizadores de insulina o agentes contra la obesidad, aunque esto no es aceptado en todo el mundo. La pérdida de peso sostenida puede revertir completamente el fenotipo del síndrome de ovario poliquístico (SOP) en un subgrupo de mujeres con obesidad con SOP, lo que apoya la idea de que puede existir un SOP "secundario" a la obesidad. De forma interesante, esto se asocia con una disminución notable de la resistencia a la insulina y la normalización de la insulina en ayunas y estimulada por la glucosa. Esto da nuevas perspectivas al efecto fisiopatológico de la obesidad en el SOP. Sin embargo, la investigación futura debe ocuparse de los factores que determinan la susceptibilidad individual a padecer este trastorno en presencia de obesidad. Una cuestión importante es la respuesta individual a los sensibilizadores de insulina, administrados solos o en combinación. El efecto de la variación genética en el transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1) en la acción de la metformina sugiere que el genotipo OCT1 puede ser un factor determinante de la farmacocinética de la metformina en pacientes con SOP. Además, los estudios clínicos preliminares apoyan que esta agrupación de mujeres con SOP puede explicar parcialmente la respuesta individual a la metformina. Los datos más recientes apoyan el concepto de que la dosis de metformina tiene un efecto importante en la mejoría de la sensibilidad a la insulina y en la disminución de las concentraciones circulantes de insulina. Finalmente, las mujeres con SOP resistentes a la insulina tienen una lista creciente de enfermedades monogénicas, que representan un blanco potencial para los sensibilizadores de insulina específicos, como las tiazolidinedionas.

Participación suprarrenal en el síndrome de ovario poliquístico de acuerdo con la obesidad

Carlos Morán, Mónica Arriaga
Dirección de Educación e Investigación en Salud, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco Obstetricia Núm. 4 Luis Castelazo Ayala, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Ciudad de México, México. Correo electrónico: cemoranv@hotmail.com

El objetivo de este estudio es evaluar el comportamiento del hiperandrogenismo por dehidroepiandrosterona (DHEA) y sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) de acuerdo con la masa corporal en el síndrome de ovario poliquístico (SOP). Se incluyeron 136 pacientes con SOP, de 20 a 35 años, y 42 mujeres controles sin SOP ni otras enfermedades, de edad similar. De acuerdo con

el índice de masa corporal (IMC) se clasificaron en cuatro grupos: *1)* con SOP y obesidad (*n* = 100), *2)* con SOP y peso adecuado (*n* = 36), *3)* sin SOP y obesidad (*n* = 16) y *4)* sin SOP y peso adecuado (*n* = 26). Se les determinó hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH), insulina, testosterona (T) total, testosterona libre, androstendiona (A_4), DHEA, DHEAS y glucosa en suero. También se les realizó ultrasonido de ovarios. Las pacientes con SOP y obesidad tuvieron más resistencia a la insulina y menos disfunción gonadotrópica que aquellas con SOP y peso adecuado. La concentración de A_4 fue significativamente menor en las pacientes con SOP y obesidad que en las pacientes con SOP y peso adecuado. La proporción de pacientes con hiperandrogenismo por A_4, como por DHEA y DHEAS juntas fue significativamente menor en el grupo de SOP y obesidad que en el de SOP y peso adecuado. La relación de la T/A_4 fue significativamente mayor en el grupo de SOP y obesidad que en el grupo de SOP y peso adecuado, y que en los grupos controles, con y sin obesidad. En conclusión, las pacientes con SOP tienen un patrón de hiperandrogenismo suprarrenal relacionado con la masa corporal, es más frecuente cuando tienen peso adecuado que obesidad.

EMBARAZO Y RESULTADOS REPRODUCTIVOS

Tratamiento contra la infertilidad en pacientes con síndrome de ovario poliquístico

Roger A Lobo
Universidad de Columbia, Nueva York, NY, EUA. Correo electrónico: ral35@columbia.edu

La mayoría de las mujeres con SOP, pero no todas, tienen problemas de infertilidad, sobre la base de la anovulación. En los últimos años, la definición de este síndrome se ha ampliado y ahora incluye un fenotipo “ovulatorio”. Sin embargo, estas mujeres también pueden tener subfertilidad. Esto puede ser el resultado de hiperandrogenismo y ovarios poliquísticos asociados. Varias líneas de evidencia apuntan a cambios del endometrio asociados con hiperandrogenismo. Además, existe la posibilidad de que ocurran alteraciones en relación con morfología ovárica alterada y respuestas subovulatorias a la función “ovulatoria” endógena. Esto también puede conducir a una mayor tasa de aborto involuntario espontáneo en mujeres con síndrome de ovario poliquístico, aunque esta cuestión no se ha resuelto. Las directrices basadas en la evidencia para el tratamiento de la infertilidad en pacientes con síndrome de ovario poliquístico han sido proporcionadas por una reunión de consenso ESHRE/ASRM en Tesalónica, Grecia, en 2007. Se hizo hincapié en que es necesario estimular las variables de estilo de vida, así como las estrategias antes del embarazo que aseguren la ausencia de intolerancia a la glucosa, etc. Después de esto, el citrato de clomifeno sigue siendo el tratamiento de primera línea. La metformina se considera de utilidad sólo en el ámbito de la tolerancia a la glucosa, y en ese momento la administración de inhibidores de la aromatasa se desalentó. La segunda línea de tratamiento incluye terapia con gonadotropinas o las perforaciones ováricas por laparoscopia con el uso de electrocauterio. Se cree que éstas son terapias equivalentes, aunque las perforaciones resultan más invasivas pero con menor riesgo de hiperestimulación y de embarazos múltiples. El tratamiento de tercera línea es la fertilización *in vitro* y transferencia de embriones, que suele tener éxito en pacientes con síndrome de ovario poliquístico, aunque hay más ovocitos inmaduros obtenidos, ya que en general hay letrozol, así como una prescripción más liberal de la metformina como tratamiento adjunto en ciertas circunstancias. Por ejemplo, la metformina, así como los ciclos del antagonista, parecen ser benéficos para evitar el síndrome de hiperestimulación ovárica. Las mujeres con los rasgos más característicos de este síndrome también parecen tener mayores complicaciones del embarazo y una mayor tasa de muerte fetal y muerte neonatal. Esto

probablemente no se refiere a los fenotipos más leves de este síndrome, incluidas las mujeres con ovulación y aquéllas con hiperandrogenismo no detectable.

Complicaciones en el embarazo y el medio intrauterino en pacientes con síndrome de ovario poliquístico

Richard S Legro
Penn State Colegio de Medicina, Hershey, PA, EUA. Correo electrónico: rsl1@psu.edu

Las mujeres con SOP tienen múltiples problemas antes de la concepción que deben abordarse antes del embarazo. Éstos incluyen altas tasas de tabaquismo, obesidad e intolerancia a la glucosa. Las parejas deben ser examinadas más a fondo para factores de infertilidad, como el factor masculino y el factor tubárico, incluso antes del tratamiento de primera línea. Las mujeres con síndrome de ovario poliquístico son más propensas a las complicaciones del embarazo; éstas incluyen un mayor riesgo de diabetes gestacional, hipertensión gestacional y complicaciones neonatales. Es discutible si las mujeres con síndrome de ovario poliquístico tienen mayor riesgo de pérdida gestacional en el primer trimestre. La evidencia actual sugiere que su posibilidad de aborto refleja el de otras poblaciones. La diabetes gestacional se relaciona principalmente con intolerancia a la glucosa en mujeres con síndrome de ovario poliquístico, y las mujeres con intolerancia a la glucosa preexistente están en mayor riesgo. La metformina se ha administrado ampliamente en múltiples escenarios reproductivos, en particular para prevenir aborto espontáneo y complicaciones después del embarazo. La evidencia actual recomienda precaución en la administración prolongada de metformina durante el embarazo. En múltiples estudios epidemiológicos la disminución de peso al nacer y la delgadez relativa al nacimiento se han vinculado con un mayor riesgo de obesidad, síndrome metabólico, diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular en la edad adulta. Este origen de aparición potencial de la enfermedad de adultos comúnmente se conoce como la hipótesis de Barker, que postula que las limitaciones nutricionales de la madre durante el embarazo resultan en respuestas de adaptación en el feto que limitan el crecimiento, preferentemente derivan los recursos de nutrición a sistemas y órganos importantes. Estas respuestas de adaptación pueden incluir respuestas hormonales alteradas o receptividad de los tejidos a estas hormonas. Se ha propuesto que el síndrome de ovario poliquístico tiene un origen en el desarrollo. Primero, la exposición prenatal a los andrógenos puede producir una fenocopia del síndrome de ovario poliquístico en macacos *rhesus*, ovejas, roedores y seres humanos. Segundo, varios estudios en seres humanos sugieren que existe una asociación entre el bajo peso al nacer y las características del síndrome de ovario poliquístico. Sin embargo, los estudios en seres humanos han sido limitados por el tamaño pequeño de la muestra, fenotipo reproductivo o metabólico incompleto, y la falta de grupos de comparación basados en la familia. Hemos notado que el peso al nacer en pacientes de familias con síndrome de ovario poliquístico refleja los datos de los controles y los de la población de Estados Unidos, aun corregidos para la edad gestacional, no tienen ninguna asociación de fondo con anomalías reproductivas y metabólicas en mujeres con síndrome de ovario poliquístico, sus familiares femeninas, o sus parientes masculinos.

Efecto de la obesidad y la distribución de grasa corporal en el síndrome de ovario poliquístico

Renato Pasquali
División de Endocrinología, Departamento de Medicina Clínica, Hospital St. Orsola-Malpighi de la Universidad *Alma Mater Studiorum*, Bolonia, Italia. Correo electrónico: renato.pasquali@aosp.bo.it, renato.pasquali@unibo.it

El síndrome de ovario poliquístico (SOP), uno de los trastornos más comunes de hiperandrogenismo, afecta a 4-7% de las mujeres. La definición de este síndrome se basa en la existencia de hiperandrogenismo, clínico, bioquímico (o ambos), oligoanovulación crónica y la morfología poliquística de los ovarios en la ecografía, con la exclusión de otras causas de hiperandrogenismo. La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia asociada ahora también se reconocen como factores patogénicos importantes en la determinación de hiperandrogenemia en la mayoría de las mujeres con SOP, en particular cuando existe obesidad, aunque pueden detectarse en mujeres no obesas con el síndrome. Las mujeres con SOP suelen ser obesas o tener sobrepeso, y hay evidencia

de que el exceso de grasa puede jugar un papel fisiopatológico independiente en el exceso de andrógenos, la infertilidad y trastornos metabólicos. Además, el exceso de peso hace que las mujeres con SOP sean más susceptibles de padecer diabetes tipo 2 y, potencialmente, favorece la aparición de enfermedades cardiovasculares. La prevalencia de obesidad en pacientes con SOP parece ser mucho mayor que la esperada en la población general, que va de 30 a 70%, según la etnia, las zonas geográficas, los factores ambientales, la susceptibilidad genética y otros factores aún desconocidos. En toda la gama de índice de masa corporal, la prevalencia de obesidad abdominal probablemente podría explicarse por el exceso de exposición a concentraciones más elevadas que las normales de testosterona total y libre, lo que en las mujeres en particular tiende a aumentar los depósitos de grasa visceral. Al abordar el efecto del tratamiento del síndrome de ovario poliquístico, apoyamos la idea de que en presencia de exceso de peso −y en particular de obesidad−, el primer paso debe ser favorecer la pérdida de peso, ya que todos los estudios disponibles publicados hasta la fecha documentan que de esta manera todas las características de este síndrome tienden a disminuir, a menudo independientemente de la cantidad de kilogramos perdidos. Si aceptamos este concepto simple, también debemos aceptar que el tratamiento de la obesidad por sí misma no debe ser sustancialmente diferente en presencia de este síndrome y que el simple traslado de las recomendaciones aceptadas en todo el mundo para el tratamiento de la obesidad es probablemente la mejor manera de conseguir resultados positivos, incluso si esto no es tan fácil de lograr.

CONFERENCIAS ESPECIALES

Estrategias para la estimulación ovárica en las mujeres mayores en edad reproductiva

Roger A Lobo
Universidad de Columbia, Nueva York, NY, EUA. Correo electrónico: ral35@columbia.edu

La fecundidad (capacidad de quedar embarazada) depende, en gran medida, de la edad. El descenso continuo de esta tasa de los 20 años a mediados de los 40 años es aproximadamente el mismo para todas las mujeres con una edad promedio de la menopausia de 51 años. La fecundidad se reduce de aproximadamente 0.20 a 0.10 entre las edades de 20 y 40 años, pero en algunas mujeres puede ser inesperadamente baja, incluso en la tercera década, por razones que no están claras, o debido a aberraciones genéticas. Por tanto, es importante tener una evaluación de la reserva ovárica en casi todas las mujeres que tengan problemas con la concepción espontánea. En este sentido, hay valiosos datos que apoyan el uso del recuento de folículos antrales, así como la determinación en suero de la sustancia inhibidora mulleriana (MIS) o la hormona antimulleriana (AMH). En general, estos valores ayudan a determinar la estrategia para el tratamiento. En las mujeres con infertilidad inexplicada, incluso a una edad más temprana, el ciclo de fecundidad es sólo de 0.04. La estimulación ovárica, junto con la inseminación intrauterina (IIU) se recomienda como tratamiento de primera línea, y se realiza generalmente por tres a seis ciclos, primero, usando el citrato de clomifeno como agente inductor de la ovulación. Este plan puede cambiar si hay un número significativamente reducido de folículos antrales, concentraciones bajas de AMH, o ambas situaciones. Incluso en mujeres con reserva ovárica normal con esterilidad sin causa aparente, las tasas de fecundidad no superan 0.08 a 0.10. Sin embargo, las tasas de embarazo en las mujeres a principio de sus años 40 con clomifeno/IIU no son mayores de 1-2% en seis ciclos. En este caso, la fertilización *in vitro* y transferencia de embriones es la mejor opción, para la cual son posibles varias pautas de estimulación, pero la reserva ovárica reducida de estas mujeres está estrechamente relacionada con respuesta

ovárica escasa. Existe una clara preferencia por el uso de los ciclos de antagonistas. Ciertos complementos que se han considerado incluyen la administración conjunta de clomifeno o letrozol, más hormona luteinizante, hormona del crecimiento, andrógenos como dehidroepiandrosterona, así como los protocolos de agonistas y el uso de parches de estradiol en la fase lútea, con o sin un antagonista de corto plazo. Sin embargo, en el análisis final, no hay un protocolo que se prefiera sobre el otro por su mala respuesta, pero el médico debe tener varias opciones disponibles.

Aborto y resultados adversos del embarazo en pacientes con síndrome de ovario poliquístico

Renato Pasquali
División de Endocrinología, Departamento de Medicina Clínica, Hospital St. Orsola-Malpighi de la Universidad *Alma Mater Studiorum*, Bolonia, Italia. Correo electrónico: renato.pasquali@aosp.bo.it, renato.pasquali@unibo.it

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es el trastorno endocrino más común en mujeres en edad reproductiva. Hay un creciente número de evidencias que indica que el SOP puede tener implicaciones significativas para los resultados del embarazo y la salud a largo plazo de una mujer y su descendencia. Es una cuestión permanente de debate si los riesgos mayores son producto del SOP o de los trastornos que coinciden con el SOP, como la obesidad y el tratamiento de la fertilidad. Se cree que las tasas de aborto entre las mujeres con SOP están aumentando en comparación con las de las mujeres fértiles sanas, aunque la evidencia que apoya esta suposición es limitada. Las mujeres embarazadas con SOP experimentan una mayor incidencia de morbilidad perinatal, ya sea diabetes gestacional, hipertensión inducida por el embarazo o preeclampsia. Sus bebés están en mayor riesgo de complicaciones neonatales, como nacimiento prematuro y la admisión en una unidad de cuidados intensivos neonatales. Los cuidados antes del embarazo, la atención prenatal y la atención durante el parto deben estar dirigidos a reducir estos riesgos. Se ha propuesto la administración de fármacos sensibilizadores a la insulina con el fin de disminuir la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia durante el embarazo para reducir el riesgo de diabetes gestacional o preeclampsia. Aunque la metformina parece ser segura, hay muy pocos datos provenientes de estudios clínicos prospectivos, controlados, aleatorios que apoyen su administración durante el embarazo.

El papel del estilo de vida y la metfformina en el manejo de la infertilidad en pacientes con síndrome de ovario poliquístico

Richard S Legro
Penn State College de Medicine, Hershey, PA, EUA. Correo electrónico: rsl1@psu.edu

La obesidad está relacionada con falla en la reproducción por medio de diversos mecanismos, como la infertilidad, aumento de la pérdida gestacional y de la tasa de complicaciones del embarazo, que llevan a un parto prematuro. La prevalencia de obesidad ha aumentado tan rápidamente que aún no se ha apreciado el efecto en la reproducción en un nivel social. El trastorno de ovulación más común en mujeres y la principal causa de infertilidad en la mujer es el síndrome de ovario poliquístico (SOP). La obesidad es común en las pacientes con SOP, lo que exacerba las anormalidades metabólicas y reproductivas. Además, el sobrepeso se asocia con el fracaso de los tratamientos múltiples de infertilidad, que incluyen tratamientos con clomifeno, metformina y gonadotropinas. La pérdida de peso se recomienda como primer paso en la terapia de la infertilidad en mujeres con SOP. De hecho, muchas guías clínicas aplazan el tratamiento de infertilidad en las mujeres obesas con SOP hasta que se haya logrado una pérdida de peso significativa, por medio de modificaciones en el estilo de vida, tratamientos médicos o quirúrgicos. Sin embargo, la eficacia de la pérdida de peso en la mejoría de la fertilidad y la reducción de las complicaciones del embarazo no se ha demostrado en estudios aleatorios. De hecho, para muchas mujeres, el grado de pérdida de peso que es necesario para mejorar significativamente los resultados es inalcanzable a través de la terapia para modificar el estilo de vida. La cirugía bariátrica sigue siendo la única opción realista para restaurar un peso normal; sin embargo, la morbilidad perioperatoria y el efecto de la rápida pérdida de peso en los primeros 6-12 meses, debido fundamen-

talmente a la inanición inducida quirúrgicamente, son preocupantes. Hay efectos adversos potenciales de la reducción repentina y dramática de calorías y del aumento de la actividad durante el periodo periconcepcional en todas las mujeres, incluidas las sometidas a técnicas de reproducción asistida. Se trata de situaciones que repercuten en el eje reproductivo que probablemente pueden llevar al fracaso por una variedad de mecanismos. La evaluación riesgo-beneficio de pérdida de peso en la reproducción debe valorarse cuidadosamente en estudios clínicos bien diseñados y no extrapolar a partir de estudios epidemiológicos o estudios clínicos aleatorios de otras condiciones médicas, que pueden tener prejuicios contra las mujeres obesas. Se necesitan más estudios para identificar el mejor tratamiento contra la obesidad en mujeres infértiles. La metformina resulta en mejorías modestas en el fenotipo de síndrome de ovario poliquístico con reducción en las concentraciones circulantes de insulina y testosterona, pérdida de peso y una mayor frecuencia menstrual-ovulatoria. Es relativamente ineficaz como agente único para tratar la infertilidad; además, tiene un efecto anti-fecundidad en comparación con el clomifeno solo. El clomifeno es la primera opción para el tratamiento de la infertilidad y el patrón de referencia para las mujeres con síndrome de ovario poliquístico. La metformina puede ser útil para prevenir el síndrome de hiperestimulación ovárica cuando se administra junto con gonadotropinas. El beneficio de la metformina en la fertilización *in vitro* en sí misma es incierto.