

11204

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO



INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

4

SINDROME DE OVARIOS POLIQUISTICOS.
UN PROBLEMA DE ESTERILIDAD

293119

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE:
E S P E C I A L I S T A E N :
BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA
P R E S E N T A :
DRA. BEATRIZ OLIVO ROSALES

TUTOR: DR. MARCO ANTONIO MOTA GALVAN



MEXICO, D. F.

FEBRERO DEL 2000



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INSTITUTO DE ENSEÑANZA PRINATGLOGIA
DR. ERNESTO CASTELAZO MORALES



Mr. Octaviano Pevero

DIRECCION DE ENSEÑANZA

SUBDIRECTOR DE BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA
DR. ANTONIO ESPINOSA DE LOS MONTEROS MENA

A large, stylized signature in black ink, written over a horizontal line.

COORDINADOR DE TESIS
DR. MARCO ANTONIO MOTA GALVAN
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ESTERILIDAD

A signature in black ink, written over a horizontal line.

FACULTAD DE MEDICINA
Sec. de Servs. Escolares
OCT. 9 2000
Unidad de Servicios Escolares
PPL de Posgrado

LA VIDA ES TAN HERMOSA,

MAS LO ES CUANDO...

HAS VISTO LOGRAR TUS SUEÑOS

EN UN PEQUEÑO SER

AL QUE LE HAS DADO

LA VIDA!

TU ERES MI INSPIRACION Y MI RAZON DE SER

TE QUIERO MUCHO PEQUEÑA,

TU MADRE:

BEATRIZ

TITULO: Síndrome de ovarios poliquísticos. Un problema de esterilidad.

OBJETIVO: Revisar los criterios aplicados para diagnóstico de SOP en un grupo de pacientes con problemas de esterilidad por factor endocrino ovárico.

MATERIAL Y METODOS: Se realizó la revisión de 714 expedientes clínicos de mujeres que acudieron al servicio de esterilidad del Instituto Nacional de Perinatología en el período comprendido de enero a diciembre de 1996, clasificando a las pacientes en base a su factor alterado. Correspondiendo a factor endocrino ovárico 152 pacientes, excluyendo a las pacientes con otras causas conocidas de hiperandrogenismo femenino tales como hiperplasia adrenal congénita, tumores secretores de andrógenos, hiperprolactinemia y tiropatías, restando solo 74 pacientes que tuvieron como diagnóstico final Síndrome de Ovarios Poliquísticos. Evaluando en cada uno de estos expedientes los criterios diagnósticos, clínicos, bioquímicos y de gabinete utilizados; así como, tipo de esterilidad, el manejo establecido y resultados obtenidos. Describiendo la frecuencia de alteraciones menstruales, sobrepeso y obesidad, hiperandrogenismo clínico (acné, hirsutismo, voz ronca, alopecia, clitoromegalia, y acantosis nigricans), hiperandrogenismo bioquímico (determinaciones de testosterona libre), relación glucosa /insulina, y progesterona (frecuencia de anovulación), además de la descripción de los esquemas de inducción de ovulación utilizados y sus resultados.

RESULTADOS: Se obtuvieron 74 pacientes con diagnóstico final de síndrome de ovario poliquístico, con edad promedio de 29 años (20 - 37). De estas el 28.4% (21/74) con esterilidad secundaria, y el 71.6% (53/74) con esterilidad primaria. Con un promedio de tiempo de esterilidad de 5 años (2 - 18 años). En relación al índice de masa corporal, se obtuvo una frecuencia de 20.2% (15/74) de pacientes con sobrepeso (IMC 27-30 kg/m²), 28.3 % (21/74) con obesidad (IMC>30 kg/m²), el restante 51.3 % (38/74) con peso normal. El peso promedio de las pacientes fue de 65.4 kg (42 - 97.2 kg). El 31% (23/74) se reportó con patrón menstrual normal, el restante 69 % (51/74) con alguna alteración menstrual, que fueron: opsomenorrea 39.1 % (29/74), amenorrea 4 % (3/74), oligomenorrea 4 % (3/74), hipermenorrea 4 % (3/74); y en un 17.5 % (13/74) combinación de dos o más alteraciones menstruales. La frecuencia de manifestaciones clínicas de hiperandrogenismo fueron: hirsutismo 20.3 % (15/74), acné 2.7 % (2/74), acantosis 6.8 % (5/74); no hubo casos reportados de voz ronca, alopecia e hiperclitoromegalia. El hiperandrogenismo bioquímico se valoró mediante la determinación de testosterona libre (> 3.9 pg/ml) encontrando al 84.4 % de las pacientes con valores normales, por lo tanto el 15.6 % restante con niveles elevados de testosterona. La determinación de androstenediona se encontró elevada en el 9.4 % de las pacientes (7/74).

La relación LH/FSH se encontró mayor de 2 en el 44.3 % (32/74) y en el restante 55.7 % (42/74) en límites normales. La frecuencia de pacientes anovulatorias (progesterona < 5 ng/ml) fue de 79.7 % (59/74) y el restante 20.3 % con progesterona ovulatoria.

Se detectó hiperinsulinemia en el 20.3 % de las pacientes (15/74) y en el restante 79.7 % (59/74) con niveles normales. La relación glucosa/insulina fue menor de 4.5 en el 17.6 % (13/74) y mayor de 4.5 en el 82.4 % (61/74).

En cuanto al diagnóstico de SOP por ultrasonografía se encontró USG compatible con SOP en el 17.6 % (13/74), reportado como US normal en el 52.7 % (39/74) y no se realizó USG en el 29.7 % (22/74).

La estimulación ovárica se realizó antes del diagnóstico definitivo en el 10.8 % de las pacientes (8/74), después del diagnóstico en el 39.2 % (29/74), fue diferida en el 32.4 % (24/74) y se desconoce en el 17.6 % (13/74) de las pacientes.

En cuanto al manejo de inducción de ovulación de estas pacientes se obtuvieron los siguientes resultados; 31 pacientes fueron estimuladas con el esquema de citrato de clomifeno (CC) y gonadotropina coriónica humana (HCG) obteniendo una tasa de embarazos del 25.8 % (8/31), con un promedio de ciclos estimulados de 3.9 (con un mínimo de 1 y un máximo de 6). 5 pacientes recibieron manejo con menotropinas (hMG), observando un 20 % de tasa de embarazo (1/5), con un promedio de ciclos estimulados de 2.6 (mínimo de 1 y un máximo de 4), solamente una paciente recibió estimulación con FSH recombinante, sin lograr embarazo, se obtuvo una tasa de embarazos espontáneos en el 5.4% (4/74). El resto de las pacientes revisadas se desconoce su manejo (13/74) y en otras el mismo fue diferido (24/74).

DISCUSION Y CONCLUSIONES: Dado que el SOP es la forma más típica de hiperandrogenismo y anovulación crónica, aunado a que es el trastorno endocrino más común, y a que sus características clínicas y bioquímicas son heterogéneas, se considera que es una enfermedad multifactorial, que en años recientes también se ha asociado con características de importantes alteraciones metabólicas, las cuales pueden tener importantes implicaciones a largo plazo en la salud de la paciente.

INDICE

INTRODUCCION	1
MATERIAL Y METODOS	65
RESULTADOS	65
DISCUSION	67
BIBLIOGRAFIA	74

ANTECEDENTES

MORFOLOGIA DE LOS OVARIOS

Los ovarios son dos estructuras ovoides localizadas a cada lado del útero y adheridas al ligamento ancho de este órgano; tienen color rosa grisáceo y superficie irregular de 4 cm de largo, 2 cm de ancho y 0.8 cm de espesor. El peso de los ovarios de la mujer cambia durante la vida: aumenta durante la pubertad y durante los años reproductivos, y disminuye en la menopausia; en promedio, el ovario de una mujer fértil pesa 5 gr. Desde el punto de vista histológico, los ovarios están rodeados de epitelio germinal y contienen folículos en diferentes etapas de desarrollo. Los vasos sanguíneos y linfáticos entran y salen de los ovarios por el hilio y se distribuyen a través de las células del tejido conjuntivo denso denominado estroma. Los folículos maduros contienen el óvulo que está rodeado por tres capas celulares: granulosa, teca interna y teca externa. El estroma también contiene células hiliares.(1)

FUNCIONES DE LOS OVARIOS

Los ovarios cumplen dos funciones importantes: la reproducción y el control de los caracteres sexuales secundarios. Estas funciones hormonales radican en el folículo ovárico, en el cual hace posible la fertilidad de liberar el óvulo y regular el ciclo menstrual, mediante la secreción de estrógenos y progesterona. Además los estrógenos estimulan el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios en el sexo femenino.(1)

ESTRUCTURA, SINTESIS, METABOLISMO Y MECANISMO DE ACCION DE LOS ESTROGENOS

Los estrógenos son esteroides con 18 carbonos y un anillo fenólico A con grupo carboxilo en la posición 3; los tres principales son : estradiol, estrona y estriol. El beta estradiol es el más potente e importante producto de los ovarios; el ovario también secreta estrona, pero su origen principal es la conversión extraglandular a partir de androstenediona. Los estrógenos del catecol contienen un grupo hidroxilo en el C₂ o C₄ y pueden mediar la acción intracelular de los estrógenos. En el hígado el estradiol se oxida en la posición 17 y se produce estrona, que se hidroxila a continuación en la posición 16 hasta estriol.

El ovario sintetiza colesterol de novo y también puede utilizarlo de lipoproteínas de baja densidad circulantes. El cuerpo lúteo forma progesterona y 17-hidroxiprogesterona a partir del colesterol, pero las células de la teca y el estroma sintetizan androstenediona y testosterona; estos andrógenos se aromatizan en las células granulosas hasta estrona y estradiol, respectivamente; las células granulosas tienen la capacidad para convertir la estrona en estradiol, y viceversa. El estradiol circula en la sangre fijo principalmente a proteínas plasmáticas, sobre todo con globulina transportadora de esteroides sexuales que transporta también testosterona; la estrona circula fija en albúmina. Los estrógenos son metabolizados en el hígado y después son excretados en la orina; una de las peculiaridades de los conjugados de estrógenos es su capacidad para manifestar actividad biológica. Las mujeres normales excretan diariamente en la orina alrededor de 60 microgr de estrógenos totales; de esta cantidad, 50% es estriol, 35% estrona y 15% estradiol. El mecanismo celular de acción de los estrógenos es similar al de otras hormonas esteroides, es decir, fijación inicial a un receptor citoplasmático, fijación subsecuente del complejo estrógeno-receptor a la cromatina, estimulación del RNA y síntesis de proteína.(1,2)

FISIOLOGIA DE LOS ANDROGENOS EN LAS MUJERES

Secreción y acción.-

Los ovarios normales, además de las glándulas suprarrenales, producen y secretan 3 andrógenos esteroides de C19 principales: 1) androstenediona, 2) testosterona y 3) dehidroepiandrosterona (DHEA). Los andrógenos ováricos son en principio la androstenediona y la testosterona, secretadas por el estroma y por las células de la teca interna. La DHEA y su sulfato (DS) son los principales andrógenos secretados por la zona reticular de la corteza suprarrenal. Las contribuciones relativas de las glándulas suprarrenales y los ovarios pueden variar durante el curso del ciclo menstrual.

La contribución extraglandular significativa al pool total de andrógenos del organismo es resultado de la conversión de esteroides "prehormonales" sin actividad biológica en andrógenos potentes en tejidos como el adiposo, el muscular, el cutáneo y el cerebral. La producción extraglandular de andrógenos puede ser un mecanismo por medio del cual es posible lograr altas concentraciones locales de hormonas en los tejidos blanco sin la necesidad de la presencia de altas concentraciones en la

circulación sistémica. De esta forma puede aumentar muchas veces una acción hormonal específica, en contraste con la cantidad aportada a la circulación. Otro aspecto de la dinámica extraglandular de los andrógenos es la conversión de andrógenos en estrógenos, en especial de androstenediona en estrona. Esta conversión constituye una fuente significativa de estrógenos y actúa como un sumidero del pool de andrógeno.

Androstenediona

Como andrógeno, la androstenediona presenta diversos aspectos distintivos en las mujeres:

1. Es el único andrógeno circulante que tiene niveles más elevados en las mujeres premenopáusicas que en los hombres.
2. Solo el 4% de la androstenediona circulante está unido a la globulina fijadora de esteroides sexuales (SHBG):
3. La potencia androgénica es de solo el 10% de la de la testosterona.
4. Como prohormona, la androstenediona es convertida de manera fácil y rápida en testosterona y estrona y ambos productos son convertibles en estradiol.

La contribución de la producción de androstenediona por los ovarios y las glándulas suprarrenales parece variar con el momento del día y la fase del ciclo ovárico. El flujo suprarrenal de androstenediona responde a la estimulación por la ACTH y tiene ritmo circadiano, con un pico matutino y un nadir vespertino, en coincidencia con el cortisol. Por lo tanto, durante la mañana la contribución suprarrenal al pool circulante puede ser responsable de más del 80% de la producción total de androstenediona, con una reducción sustancial al atardecer. Durante la fase folicular temprana la secreción diaria suprarrenal (1.2mg) excede la de los ovarios (0.8mg). El folículo de de Graaf maduro secreta cantidades crecientes de androstenediona, lo cual se refleja en una elevación de la concentración circulante y un aumento de 2 veces en la producción diaria hacia la parte media del ciclo. Este aumento se mantiene durante la fase lútea por secreción desde el cuerpo lúteo. La tasa promedio de producción sanguínea de androstenediona en los hombres es de 1.4mg/día, en las mujeres que tienen ciclos es de 3.4mg/día y en las mujeres posmenopáusicas es de 1.6mg/día. La tasa de depuración metabólica de la androstenediona es de 2,000L/día.

Testosterona y 5alfa-dihidrotestosterona

La testosterona se considera el andrógeno más potente. Su acción hormonal puede producirse en forma directa o indirecta, lo que depende de los tejidos blanco. En el músculo actúa directamente sobre los receptores de andrógenos produciendo efectos anabólicos y promotores del crecimiento. Sin embargo, la expresión de androgenicidad en las células sexuales blanco requiere la formación de dihidrotestosterona (DHT) por reducción de testosterona en la posición 5 (a través de la 5alfa-reductasa); esta reducción ocurre en tejidos tales como los folículos pilosos, próstata y genitales externos.

Sobre la base de la concentración de testosterona en sangre venosa ovárica y suprarrenal de mujeres normales, se estima que aproximadamente el 25% de la producción de testosterona total es de origen suprarrenal y que otro 25% es aportado por los ovarios. Entre el 50 y el 60% restante proviene del metabolismo periférico de las prehormonas, sobre todo de la androstenediona, que es transformada en diversos sitios y reingresa en la circulación como testosterona.

La tasa de depuración metabólica diaria promedio de la testosterona en las mujeres es de 667L/día, aproximadamente un tercio de la de la androstenediona. En las mujeres normales se encuentra una tasa de producción diaria de 250ug de testosterona.

La testosterona y la androstenediona son precursores de la DHT plasmática. La conversión de la testosterona es responsable de por lo menos el 70% de la DHT plasmática en los hombres pero del menos del 20% en las mujeres normales. La androstenediona parece ser la principal prehormona de la DHT plasmática en las mujeres adultas y es responsable de por lo menos 2/3 de la DHT plasmática formada por conversión periférica. Así, en las mujeres se observa poca secreción ovárica directa de DHT; en cambio, la DHT proviene de la conversión periférica de la testosterona y la androstenediona. Por lo tanto, se sugiere que la concentración plasmática de DHT en las mujeres normales puede reflejar la actividad de los andrógenos en los tejidos blanco periféricos.

La tasa de depuración metabólica de la DHT es relativamente baja, con una media de 650L/día. Esta depuración lenta esta relacionada, por lo menos en parte, con la alta afinidad de unión con la SHBG. La tasa de producción diaria media es de 56ug en las mujeres normales.

Androstenediol

Es un esteroide con actividad androgénica moderada que es un metabolito intermedio en la formación de testosterona a partir de DHEA. La concentración promedio en las mujeres es de casi el doble del nivel de testosterona. Tiene una fuerte afinidad por la albúmina, pero se une con mucho menos fuerza con la SHBG. La tasa de depuración metabólica es de 850L/día. La tasa de producción aproximada es de 1,000ug/día, en las mujeres. En mujeres hirsutas la producción de androstenediol es 2 veces más alta que lo normal, lo que se asocia con un aumento de la tasa de depuración. En mujeres normales el metabolismo periférico de la DHEA aporta un tercio de la producción de androstenediol; en mujeres hirsutas es responsable de la mitad de la producción total. El resto del androstenediol circulante parece ser secretado por los ovarios y las glándulas suprarrenales. Por lo tanto, la concentración circulante de androstenediol refleja el metabolismo de la DHEA y su sulfato.

DHEA y sulfato de DHEA

Estos andrógenos tienen menor actividad biológica que otros andrógenos. Representan los principales andrógenos secretados por las glándulas suprarrenales, con pequeñas cantidades de DHEA provenientes de los ovarios. En mujeres adultas jóvenes se producen 16mg diarios de DHEA, de los cuales menos del 10% pueden adjudicarse a la secreción ovárica. El DS es de origen exclusivamente suprarrenal, con una tasa de producción de 19mg /día. La vida media circulante de la DHEA es de 25 minutos. Esta vida media relativamente breve se debe, en gran medida, a su amplia conversión en DS. En contraste la vida media plasmática del DS es de alrededor de 10 horas. La tasa de depuración de la DHEA es de 1,600L/día, mientras que la del DS es de 15L/día. El DS parece ser hidrolizado de forma continua por lo que aporta casi el 28% del pool de DHEA libre. Lo que explica porque el nivel de DHEA circulante se mantiene en niveles basales a pesar de la vida media breve. Las concentraciones circulantes en las mujeres adultas normales varían de 1.5 a 6 ng/ml para la DHEA y de 0.75 a 2.5ug/ml para el DS.(2,3)

METABOLISMO DE ANDROGENOS EN LA MUJER

Los andrógenos ováricos son secretados por las células de la teca y el estroma. Los principales andrógenos sanguíneos en la mujer son : dihidrotestosterona, testosterona, androstenediona, dehidroepiandrosterona (DHEA) y sulfato de DHEA (DHEA-S). La dehidrotestosterona es la más potente y le siguen testosterona, androstenediona, DHEA y DHEA-S. La mayor parte de la testosterona circulante (98%) se encuentra fija en proteínas plasmáticas: 80% en la proteína fijadora de esteroides sexuales, beta globulina producida por el hígado; y el resto con albúmina; sólo el 2% de la testosterona circula en forma libre. La afinidad para la fijación en la globulina fijadora de esteroides sexuales es tres veces mayor para la dehidrotestosterona y 20 veces menor para androstenediona DHEA y DHEA-S en comparación con la testosterona. Esta última se metaboliza en el hígado hasta 17-cetoesteroides, que se conjugan con ácido glucurónico y sulfúrico, y se excretan por la orina. En el parenquima hepático, pequeñas cantidades de testosterona se convierten en estrógenos. En algunos órganos blancos como la piel, la testosterona se convierte en dehidrotestosterona por acción enzimática de 5 alfa reductasa; la dehidrotestosterona es dos a tres veces más potente que la testosterona, y en la piel se convierte, por acción de la 3 alfa reductasa, en androstenediol y glucoronato de androstenediol; la producción de este último compuesto se incrementa en las pacientes con hirsutismo y sirve como marcador del trastorno.

De la testosterona plasmática femenina, 70 % proviene de la conversión periférica (hígado, sangre, piel, músculo esquelético) de andrógenos suprarrenales, en especial androstenediona; el restante 30% se origina directamente de los ovarios. La concentración plasmática de los andrógenos de origen suprarrenal predominante, como la androstenediona y la DHEA, experimenta cambios diurnos sincrónicos a los del cortisol (elevados por la mañana y bajos por la noche) debido al control de la ACTH. La administración de estrógenos incrementa la concentración plasmática de testosterona al aumentar la capacidad de fijación de la globulina esteroide sexual y reduce la tasa de depuración de testosterona. La capacidad de fijación de la globulina transportadora de esteroides sexuales se incrementa también en las pacientes con hipertiroidismo y se encuentra disminuida, en aquellas con hipotiroidismo o acromegalia, después de la administración de glucocorticoides o progesterona.(3)

FISIOLOGIA DE LA FORMACION EXTRAGLANDULAR DE ESTROGENOS.

En mujeres que tienen ciclos la mayor parte de los estrógenos en el cuerpo deriva de la secreción de estradiol; sin embargo, una parte significativa proviene también de la conversión extraglandular de androstenediona en estrona y en menor medida, de la conversión de testosterona y estrona en estradiol.

Se estima que el 1.3% de la androstenediona es convertida en estrona y que solo el 0.15% de la testosterona es convertido en estradiol.

Si bien el porcentaje de conversión es bajo, la tasa de producción diaria relativamente elevada de androstenediona por las glándulas suprarrenales y los ovarios da como resultado una cantidad significativa de formación de estrona por esta vía. Se estima que hasta 40ug de estrona provienen del precursor androstenediona en mujeres adultas. La contribución de la estrona proveniente de la conversión de la androstenediona está muy aumentada en los estados anovulatorios debido a la mayor disponibilidad del sustrato.

Se ha demostrado la aromatización de andrógenos en estrógenos en diversos tejidos donde se encuentra presente la enzima aromatasa:

1. El músculo y el tejido adiposo son los principales sitios de aromatización; el tejido muscular es responsable del 25 al 30% y el tejido adiposo del 10 al 15% de la aromatización extraglandular total de andrógenos en estrógenos. La conversión fraccional de la androstenediona es mayor que la conversión fraccional de la testosterona, lo que sugiere que la afinidad de unión de la aromatasa es mayor por la primera hormona que por la segunda.
2. Aun cuando el hígado es bien conocido como el principal sitio de metabolismo de los esteroides, el proceso de aromatización en este órgano es limitado. Es responsable de menos del 4% de la aromatización periférica global de andrógenos en estrógenos.
3. Los fibroblastos cutáneos y los folículos pilosos son capaces de aromatizar andrógenos en estrógenos y estas hormonas ejercen una acción paracrina sobre estos sitios blanco en lugar de contribuir al pool de estrógenos circulantes.
4. El cerebro, en especial el hipotálamo, contiene la enzima aromatasa, la cual es responsable de la formación in situ de estrógenos a partir de los andrógenos.(2)

FISIOPATOLOGIA DE LA MAYOR FORMACION EXTRAGLANDULAR DE ESTROGENOS.

En diversas condiciones fisiopatológicas la producción extraglandular de estrógenos puede ser excesiva, lo que da como resultado un nivel elevado y relativamente constante de estrógenos circulantes. Esta producción extraglandular acíclica de estrógenos puede ocurrir en las siguientes circunstancias:

1. Una mayor disponibilidad de precursores, como en la hiperplasia suprarrenal congénita, el síndrome de ovarios poliquísticos, los tumores productores de andrógenos y algunos casos de síndrome de Cushing.
2. El envejecimiento en hombres y mujeres, que se asocia con un aumento de 2 a 4 veces en la formación extraglandular de estrógenos. Esto se debe en gran medida, al aumento de actividad de la enzima aromatasa en el tejido adiposo.
3. El aumento de tejido extraglandular para la conversión, como en la obesidad simple. En los casos de obesidad asociada con síndrome de Cushing puede estar involucrado tanto el mayor número de células adiposas como el nivel elevado de cortisol.
4. La mayor conversión de andrógenos en estrógenos, lo cual también se observa en el hipotiroidismo y el hipertiroidismo como resultado de alteraciones del metabolismo de los esteroides sexuales y de los sistemas enzimáticos involucrado en las interconversiones.

Dado que la estrona es el principal estrógeno formado por producción extraglandular, sería de esperar un aumento en la relación E1/E2 en pacientes con aumento de la conversión periférica de androstenediona. Además, la menor secreción ovárica de estradiol, provocada por la detención folicular en estados anovulatorios, también puede contribuir a la mayor relación E1/E2 en estas pacientes.(2)

MICROAMBIENTE OVARICO.

Dentro del complejo folicular la interacción entre los compartimientos de las células de la granulosa y la teca, que da como resultado la formación acelerada de estrógenos, no parece ser totalmente funcional hasta el estadio avanzado del desarrollo antral: Las células de la granulosa de los folículos preantrales poseen la capacidad de convertir la androstenediona en andrógenos más potentes en lugar de estrógenos. Este proceso está mediado por la 5 α -reductasa, la cual cataliza la formación del

andrógeno no aromatizado, DHT, a partir de testosterona. En contraste, las células de la granulosa aisladas de los grandes folículos antrales tienen una gran actividad de aromataza que convierte los andrógenos en estrógenos. Así, el cambio del microambiente androgénico al microambiente estrogénico puede ser el principal determinante de la autoregulación en la selección y el mantenimiento dependientes de las gonadotropinas del folículo dominante.

En los estados de anovulación crónica no se produce la maduración folicular y en consecuencia, el microambiente del aparato ovárico cambia de predominio estrogénico cíclico al proceso relativamente lineal de la expresión con predominio androgénico. En este microambiente hiperandrogénico puede haber múltiples folículos pequeños como resultado de la tasa normal de reclutamiento, junto con la detención folicular.(2)

SINDROME DE OVARIOS POLIQUISTICOS (SOP).

HISTORIA Y TERMINOLOGIA.

En 1935 Stein y Leventhal reconocieron una asociación entre la presencia de ovarios poliquísticos bilaterales y los signos de amenorrea, hirsutismo y obesidad. Esta tríada de signos representaba los criterios rígidamente aplicados al diagnóstico de lo que entonces se conocía como síndrome de Stein-Leventhal. Estudios morfológicos e histológicos de los ovarios de estas pacientes revelaron una delgada túnica albugínea, hiperplasia de la teca interna y del estroma cortical, además de múltiples folículos subcapsulares en varios estadios de atresia. Más tarde, en 1964, Stein informó una reversión del 95% a ciclos menstruales normales y una tasa de concepción del 85% luego de la resección ovárica bilateral en cuña en las pacientes diagnosticadas por los criterios mencionados. En posteriores estudios morfológicos, bioquímicos y endocrinológicos efectuados en pacientes con este síndrome se ha reconocido una constelación heterogénea de anomalías subyacentes. Se introdujo el término enfermedad ovárica poliquística, o SOP, para enfatizar la heterogeneidad del síndrome. Concentraciones séricas incrementadas de LH o un incremento en la relación LH/FSH fue demostrada como característica y llegó a ser un criterio diagnóstico común en las biopsias con evidencia de ovario poliquístico. Más recientemente, estudios sobre el metabolismo de los andrógenos, las actividades

funcionales del eje H-H-O y las glándulas suprarrenales, así como sobre la insulina y los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF) en este síndrome han arrojado nuevos datos acerca de su fisiopatología.

La asociación de hiperandrogenismo con concentraciones séricas incrementadas de LH o con ovarios poliquísticos por ultrasonografía fueron un criterio diagnóstico usual para SOP, sin embargo estos hallazgos individuales no son específicos, mujeres con prolactinomas o con hiperplasia adrenal congénita virilizante debida a la deficiencia de la 21 hidroxilasa pueden tener ovarios poliquísticos y niveles séricos elevados de LH, indistinguibles del SOP. Niveles elevados de LH o de la relación LH/FSH han sido reportados en mujeres con tumores ováricos virilizantes. Finalmente, más del 23% de mujeres voluntarias normales se les encontró criterios sonográficos para ovario poliquístico.

Algunos investigadores requieren solamente la presencia de oligomenorrea e hirsutismo para hacer el diagnóstico de SOP; otros requieren además, hiperandrogenismo. Algunos solo han considerado la hiperandrogenemia para tener el síndrome, sin hacer caso de si tienen ovarios poliquísticos, hipertecosis, o anomalías de las gonadotropinas. Definido por criterios ultrasonográficos o por criterios clínicos y bioquímicos, el SOP parece ocurrir en cerca del 75% de las pacientes con infertilidad anovulatoria.

Varios hallazgos han sugerido que el común denominador en mujeres con anovulación hiperandrogénica, teniendo o no un típico SOP, es el hiperandrogenismo ovárico funcional (HOF). El trastorno es funcional por dos razones: primero, porque una base anatómica para el hiperandrogenismo ovárico no parecer ser requisito, y segundo, porque el desorden parecer ser dependiente de gonadotropinas.

El concepto de que el SOP es una forma de HOF ha recibido recientemente apoyo de la aplicación de un nuevo test de la función ovárica esteroideogénica usando una prueba con un agonista de GnRH. Estos estudios indican que la mayoría de los casos el exceso de andrógenos en el SOP es debido a una regulación anormal de la esteroideogénesis más que a un bloqueo de la esteroideogénesis.(3)

DEFINICION DE SOP

Los criterios diagnósticos recomendados para el SOP son hiperandrogenismo y disfunción ovárica con exclusión de desordenes específicos. La morfología de los ovarios poliquísticos es consistente, pero no esencial para el diagnóstico del síndrome. Los ovarios poliquísticos son definidos por ultrasonografía por la presencia de 8 o mas quistes foliculares subcapsulares $\leq 10\text{mm}$ y un incremento del estroma ovárico. Estos cambios pueden estar presentes en las mujeres que son endocrinológicamente normales. La imagen ultrasonográfica clásica es de ovarios aumentados de tamaño, conteniendo un incrementado número de pequeños folículos (2-10mm) alrededor de la corteza ovárica, como un collar de perlas, aunque esto es algunas veces incompleto y la presencia de una incrementada ecogenidad del estroma. Utilizando avances recientes en ultrasonografía, la ecogenidad del estroma ovárico puede ser determinado subjetivamente por la medición del nivel de intensidad dentro del estroma. La ecogenidad de un área dada puede entonces ser calculada. El volumen ovárico total y el volumen del estroma están incrementados en mujeres con SOP. La velocidad de flujo sanguíneo del estroma ovárico es significativamente mayor en los ovarios poliquísticos que en los ovarios normales. Se ha sugerido que factores de crecimiento del endotelio vascular tienen un papel en el mantenimiento del flujo sanguíneo perifolicular, mostrando recientemente correlacionar de forma positiva este factor de crecimiento y la velocidad de flujo sanguíneo del estroma ovárico en mujeres con SOP diagnosticado por USG. Esta vascularidad incrementada posiblemente mediada por el factor de crecimiento del endotelio vascular, es por lo tanto, responsable de la formación de un incrementado estroma y el último fenotipo asociado con SOP.

Hay un incrementado índice estromal así como un incrementado volumen estromal en mujeres con ovarios poliquísticos. Se ha sugerido que la rutinaria medición del volumen estromal ovárico y del flujo sanguíneo intraovárico se realice en mujeres con SOP en inducción de ovulación porque da valor predictivo en cuanto a la respuesta del ovarios a la estimulación hormonal. (27).

Los cambios morfológicos ultrasonográficos en el ovario muestran una cercana correlación con las anomalías de la función endocrina que condicionan la presencia o ausencia de anomalías del ciclo menstrual (28,53)

Los cambios de la secreción de las gonadotropinas, con un incremento característico en la LH en relación a la liberación de la FSH, ha sido apreciado por largo tiempo en el SOP. Hay un incremento significativo en la frecuencia y amplitud de la liberación de la LH con una liberación normal de la FSH en SOP. El incremento de la frecuencia de los pulsos de LH refleja un incremento en la liberación de GnRH y sugiere la presencia de un defecto hipotalámico en SOP(29). Otra causa de hiperandrogenismo, sin embargo, puede resultar en similares cambios de la secreción de gonadotropinas, tales como neoplasia secretoras de andrógenos o hiperandrogenismo adrenal de la deficiencia de la 21-hidroxilasa. Mujeres ovulatorias con la morfología del ovario poliquístico pueden tener elevada la relación LH/FSH. Esto, así como la falta de especificidad, ha conducido a la recomendación de que la relación LH/FSH no debe ser incluida en los criterios diagnósticos para SOP (3).

Muchas mujeres anovulatorias hiperandrogénicas tienen incrementada de forma significativa la respuesta esteroidogénica ovárica a la estimulación con análogos de GnRH que Rosenfield y cols. han llamado hiperandrogenismo ovárico funcional (HOF). Ellos han propuesto como un nombre alternativo para el SOP. La mayoría de las mujeres que tienen hiperandrogenemia y anovulación crónica tienen ovario poliquístico por ultrasonido y tienen respuesta a análogos de GnRH compatible con HOF. Así los términos SOP, HOF y ACH (anovulación crónica hiperandrogénica) definen grupos similares de mujeres (3).

El SOP a menudo tiene una edad de comienzo de la menarquia caracterizada por una falla para establecer un patrón regular de menstruaciones. El hirsutismo puede desarrollarse peripuberalmente o durante la adolescencia o puede estar ausente hasta la tercera década de la vida. Seborrea, acné y alopecia son otros signos clínicos comunes de hiperandrogenismo. Algunas mujeres nunca desarrollan signos de exceso de andrógenos por la diferencia genética en el número y/o sensibilidad de los tejidos blanco a los andrógenos. La consecuencia clínica de la anovulación crónica es alguna forma de irregularidad menstrual que va desde oligomenorrea (menstruaciones cada 6 semanas a seis meses) amenorrea, o sangrado uterino disfuncional. la infertilidad puede ser el síntoma manifiesto de la anovulación. dependiendo de la población estudiada, 16-80% de las pacientes con SOP son abesas.

Acantosis nigricans de leve a moderado está presente en mujeres con SOP. Una rápida progresión de los síntomas androgénicos y/o virilización verdadera son raros en el SOP (4,5,6).

Se ha encontrado que aproximadamente el 40% de las mujeres hirsutas refieren tener ciclos menstruales regulares, y es sabido que una minoría de mujeres con SOP pueden también tener ciclos regulares, y ser ovulatorias, lo cual ha sido pobremente documentado. Las pacientes con hiperandrogenismo pero con ciclos menstruales regulares en un estudio reportado por Carmina y cols., mostraron alta prevalencia de morfología de ovarios poliquísticos, y una incrementada respuesta con 17 OHP a la administración de análogos de GnRH, con niveles normales de gonadotropinas e insulina, pero altos niveles circulantes de testosterona. Aunque se cree que la acididad crónica y la anovulación son los más apropiados criterios para diagnósticos de SOP, el síndrome es extremadamente heterogéneo y no es posible excluir formas leves de SOP en las cuales la función ovulatoria puede estar intacta (54).

PREVALENCIA DEL SOP

Datos sobre la prevalencia del SOP son variables, en parte por la falta de criterios diagnósticos bien aceptados. Estudios que utilizaron ultrasonografía para identificar la presencia de ovarios poliquísticos han reportado tasas de prevalencia del 22% entre mujeres aleatoriamente seleccionadas. Aunque las irregularidades menstruales y el hirsutismo son las características más comunes en mujeres con ovarios poliquísticos que en mujeres con morfología ovárica normal, también se ha reconocido sin embargo, que muchas mujeres con ovarios poliquísticos son endocrinológicamente normales.

Oligomenorrea puede ser alternativamente usado como un marcador funcional para SOP: Evidencia bioquímica de exceso de andrógenos fué reportada en el 40% de mujeres oligoovulatorias, no hirsutas en un estudio. mientras que otro reportó 90% de mujeres con oligomenorrea consideradas como SOP sobre la base de concomitante hirsutismo, estado estrogénico y relación LH/FSH. La prevalencia de oligomenorrea secundaria fué de 4.4% en un estudio de población sueca, mientras que un índice mucho mayor, 21% fue reportado entre los Indios Pima, una población conocida por su alta frecuencia de obesidad.

Dos estudios recientes han valorado la prevalencia de SOP, definido por oligomenorrea e hiperandrogenismo. Datos preliminares de un estudio transversal en Grecia indica una prevalencia del 9% de SOP usando esta definición. La mejor estimación de la prevalencia del SOP viene de un estudio poblacional de Knochenhauer y cols., donde se valoró las características del ciclo menstrual y las manifestaciones clínicas del exceso de andrógenos, además de la medición de los niveles séricos de andrógenos. Entre este cohorte, la prevalencia de SOP fue estimada en un 4.6%, con un posible rango de 3.5-11.2%.

EVIDENCIA PARA LA GENESIS DE SOP/HOF EN LA NIÑEZ

Ha sido reconocido desde los estudios de Stein-Leventhal que los síntomas de SOP inician aproximadamente con la menarca. La típica anomalía hormonal se ha documentado con alta frecuencia en adolescentes. El diagnóstico ha sido hecho en niñas prepúberes antes de la menarca. Desde una perspectiva puramente anatómica, ovarios poliquísticos bilaterales han sido documentados en el 3.5% de autopsias consecutivas no seleccionadas en mujeres, las cuales incluyeron niñas y mujeres postmenopáusicas.

El SOP en adultos es parecido a la anovulación fisiológica del adolescente. Ambos están caracterizados por morfología ovárica similar, incremento de los niveles de LH y andrógenos y resistencia a la insulina con niveles incrementados de insulina. Los niveles de LH de adolescentes normales parecen disminuir al desarrollar ciclos ovulatorios, pero esto no parece ser el caso en adolescentes con anovulación persistente (3).

SOP-HOF puede ser causado por trastornos congénitos de la función ovárica de aparición en la adolescencia. Un grupo familiar de casos ha sido reportado usando criterios bioquímicos y ultrasonográficos. El SOP ha sido documentado en gemelos monocigóticos; se han propuesto formas de herencia autosómica, ligada al X y anomalías HLA. en la mayoría de los casos sin embargo, no hay una historia familiar clara del trastorno.

Mutaciones en el gen del receptor de insulina causante de la resistencia a la insulina congénita tipo A, son una causa rara de SOP de inicio después del comienzo de la pubertad. Resistencia a la insulina extrema ha sido reconocida como leprechaunismo en el período neonatal un estadio de transitoria

secreción de gonadotrofinas puberal en el que se encuentra ovarios quísticos y signos de exceso de andrógenos. Trastornos congénitos adrenales masculinizantes pueden programar el sistema neuroendócrino para secretar cantidades excesivas de LH en la pubertad.(3). Se ha tratado de buscar asociación causal con la frecuencia de mutaciones en la molécula de LH, siendo los estudios reportados sin significancia alguna en cuanto a que la presencia de las variantes de la LH no causa algún cambio significativo en los niveles séricos de andrógenos y estrógenos en pacientes con SOP y en mujeres sanas. (30).

ASPECTOS CLINICOS.

Actualmente es bien sabido que la combinación de insuficiencia ovulatoria e infertilidad, hirsutismo, obesidad y ovarios poliquísticos bilaterales no es exclusiva del SOP; también se asocia con múltiples disfunciones endocrinas de etiología diversa. Entre las que se encuentran: el síndrome de Cushing, la hiperplasia suprarrenal congénita de inicio tardío, los tumores ováricos y suprarrenales virilizantes, la hiperprolactinemia, el hiper e hipotiroidismo.

Diversas son las manifestaciones clínicas del SOP, infertilidad, hirsutismo, amenorrea, obesidad, hemorragia funcional, virilización, etc.

La gran variabilidad complica el diagnóstico, ya que deben descartarse las anomalías endocrinas secundarias a los trastornos específicos.

El comienzo peripuberal de las irregularidades menstruales, el mayor crecimiento del pelo y el exceso de peso son antecedentes comunes a la mayoría de las pacientes. Cronológicamente es frecuente que los síntomas comiencen alrededor de la época de la pubertad, antes de la sincronización final de las interacciones H-H-O.(5)

Relación de la regulación anormal de la secreción ovárica de andrógenos con las características clínicas del SOP/HOF.

A. Gonadotrofinas

Aunque la mayoría de las mujeres con regulación anormal de la secreción ovárica de andrógenos tienen niveles séricos elevados de LH, y así se encontró un criterio común para el diagnóstico de SOP, es

actualmente claro, que una concentración elevada de LH no es necesaria para la regulación ovárica anormal. Aproximadamente, la mitad de las mujeres con regulación anormal de la secreción ovárica de andrógenos definida por test con agonistas de GnRH no tienen concentraciones séricas elevadas de LH. Estos resultados apoyan una impresión clínica general de que mujeres hiperandrogénicas, oligomenoréicas sin exceso demostrable de LH tienen, en general, una forma de HOF estrechamente relacionada con SOP:

Hay una considerable heterogeneidad molecular en la molécula de LH, y hay evidencia de que la LH bioactiva está elevada en muchas pacientes en quienes la LH inmunoreactiva es normal. Aunque las anomalías de la LH han sido tradicionalmente consideradas como primarias en el SOP, un incremento en la relación de la LH bioactiva/inmunoreactiva puede bien ser el resultado del exceso de andrógenos.

Finalmente, en el SOP hay una concordancia general del patrón diurno de los niveles de LH y el de los niveles de insulina, lo cual eleva la posibilidad de que la insulina aumente la respuesta de la LH a la GnRH así como la respuesta ovárica a la LH.

B. Estructura ovárica

Criterios sonográficos para ovarios poliquísticos varían ampliamente. Los criterios más conservadores son aquellos que requieren la presencia de 10 o más quistes, de 2-8mm de diámetro, dispuestos periféricamente alrededor de centro de estroma denso o dispersos en toda la incrementada cantidad de estroma. Usando estos criterios, arriba del 23% de voluntarias ovulatorias, aparentemente normales tienen ovarios poliquísticos por ultrasonido. Sin embargo, estudios recientes sugieren que mujeres ovulatorias con ovarios poliquísticos tienen una leve regulación anormal de la función ovárica.

Muchos investigadores han sostenido que los ovarios de mujeres con SOP pueden ser sonográficamente normales. Mientras que algunos investigadores han demostrado una correlación positiva entre los niveles séricos de andrógenos y los parámetros ultrasonográficos tales como, volumen ovárico, área o número de folículos, más capaces de demostrar alguna correlación.

C. Prueba de supresión de andrógenos con dexametasona

La prueba de supresión con dexametazona ha sido utilizada por varios grupos como un indicador del origen de los andrógenos en las mujeres hiperandrogénicas. La dosis usualmente recomendada es de 0.5 mg cuatro veces al día por 4 - 7 días. Este régimen causa una supresión profunda de la producción adrenal de andrógenos. Una reducción de la testosterona plasmática de al menos 50% ha sido considerada como indicador de un origen adrenal de los andrógenos. Más importante la falla de la dexametazona para suprimir la testosterona plasmática libre a lo normal por este régimen en presencia de supresión adrenocortical normal ha sido considerado como indicador de un origen ovárico o no adrenal. Sin embargo, la especificidad de esta prueba ha sido cuestionada.

D. Hiperandrogenismo adrenal

Las anomalías de la esteroidogénesis adrenal son un hallazgo común en mujeres con hiperandrogenismo incluyendo aquellas con SOP/HOF. Hiperplasia adrenal congénita no clásica debida a leve variante alélica de deficiencia homocigótica del 21 hidroxilasa ocurre en una pequeña porción de pacientes que se presentan con un cuadro similar al SOP. Hirsutismo, oligomenorrea, ovarios poliquísticos, y niveles elevados de LH pueden ser encontrados. Tratamiento glucocorticoide típicamente normaliza los andrógenos plasmáticos y los niveles de LH, resultando en menstruaciones ovulatorias. El hiperandrogenismo ovárico ocasional que persiste después de tratamiento de la hiperplasia suprarrenal congénita no clásica puede ser explicado por la sensibilidad de los ovarios a las gonadotropinas después de la supresión adrenal.

Para la mayoría, la naturaleza de las anomalías adrenales en el SOP han sido inexplicables. Yen y cols. describieron una capacidad adrenocortical supranormal para la síntesis de andrógenos y fueron los que propusieron que esto puede resultar de una adrenaemia exagerada. Lucky y cols. mostraron un patrón secretor adrenal de esteroides más común en mujeres hiperandrogénicas compatibles con este concepto.

La anomalía adrenal más común en mujeres hiperandrogénicas es la hipersensibilidad a ACTH de la delta 5-3B-hidroxiesteroides17-hidroxipregnenolona y dehidroepiandrosterona.

Esta regulación anormal de la biosíntesis y metabolismo de esteroides, notable pero no exclusivamente involucrando las actividades de la P450c17 , explica la mayoría del hiperandrogenismo adrenal. Esta regulación anormal puede ser aparente como disfunción adrenal sola, como disfunción ovárica sola, a como ambas juntas. El exceso de insulina probablemente juegue un papel (31).

E. Obesidad y trastornos de la secreción y acción de la insulina.

Ver abajo.(3,4,7)

FISIOPATOLOGIA.

Hiperandrogenismo

Se han hallado niveles elevados de casi todas las hormonas androgénicas y sus precursores en pacientes con SOP. Esto incluye los esteroides androgénicos potentes, 17 β -hidroxiesteroides (DHT, testosterona y androstenediol), y los precursores menos androgénicos pero importantes, 17-cetoesteroides (DHEA, DS y androstenediona). Además la concentración de 17-hidroxiprogesterona está aumentada en las pacientes con SOP.

Este exceso de andrógenos es responsable de la moderada elevación de los niveles totales de estrógenos provenientes sobre todo de la conversión periférica de androstenediona a estrona, en particular en las pacientes obesas. La secreción ovárica de estradiol está sustancialmente disminuida, pero los niveles de estradiol durante la fase folicular media se mantienen, lo que representa la suma de la formación extraglandular de estradiol a partir de la testosterona y la interconversión de estrona y estradiol , así como pequeñas cantidades secretadas de forma directa por los ovarios poliquísticos. El nivel de SHBG está disminuído, lo cual da como resultado el aumento de la fracción libre de estradiol y testosterona, que están disponibles de forma rápida y fácil para los tejidos blanco(2, 32).

Orígenes suprarrenal y ovárico del exceso de andrógenos

Los niveles elevados de DHEA y DS circulantes en pacientes con SOP son fácilmente suprimibles por la administración de dexametasona e indican el origen suprarrenal de estos andrógenos. En contraste, los niveles elevados de testosterona y androstenediona, así como los de 17-hidroxiprogesterona, son de

origen ovárico. Se produce una respuesta ovárica exagerada de 17-hidroxiprogesterona bajo estimulación con gonadotropinas endógenas o inducida por un agonista de la GnRH, lo cual sugiere un aumento de la actividad de la enzima P-450 ovárica en pacientes con SOP.

Si bien las evidencias avalan un origen combinado del exceso de andrógenos, solo el 50% de las pacientes con SOP tienen niveles elevados de andrógenos suprarrenales. Parece haber una hiperfunción de la P-450, la enzima formadora de andrógenos, tanto en los ovarios como en las glándulas suprarrenales de las pacientes con SOP.(3)

Hirsutismo

El aumento del crecimiento del pelo con el patrón masculino en las mujeres es un reflejo de la estimulación androgénica de los folículos pilosos. El grado de hirsutismo en pacientes con SOP no siempre se correlaciona con la magnitud del exceso de andrógenos. Esta aparente disociación entre el nivel de andrógenos y el grado de hirsutismo refleja los diferentes grados de sensibilidad a los andrógenos de los tejidos blanco y la actividad de la 5 α -reductasa. Por lo tanto, el hirsutismo en pacientes con SOP es una manifestación de androgenicidad, secundaria al exceso de andrógenos y a la mayor sensibilidad de las unidades pilosebáceas a los andrógenos.(2, 33).

Resistencia a la insulina e hiperandrogenismo

El SOP se asocia con resistencia periférica a la insulina, intolerancia a la glucosa e hiperinsulinemia independiente de la obesidad. Se ha observado una notable correlación positiva entre el grado de hiperinsulinemia y el hiperandrogenismo. La hiperandrogenemia en pacientes con SOP es consecuencia de la hiperinsulinemia; la reducción de la secreción ovárica de andrógenos no altera la resistencia a la insulina, pero la disminución de la hiperinsulinemia da como resultado una marcada reducción de la concentración sérica de testosterona.

Un tipo único de resistencia extrema a la insulina se manifiesta en la clínica por exceso de andrógenos, amenorrea, ovarios poliquísticos bilaterales y acantosis nigricans. En este síndrome la resistencia a la insulina se relaciona con 2 tipos de anomalías de los receptores de insulina:

1. Defectos de los receptores de insulina (tipo A). Se han descrito mutaciones puntuales en el DNA que codifican las subunidades alfa y las subunidades beta de los receptores de insulina y el procesamiento de

los precursores de los receptores . El leprechaunismo, un raro síndrome genético con mutación puntual de la subunidad alfa y severa resistencia a la insulina en niñas, con frecuencia se asocia con ovarios poliquísticos, hiperandrogenismo y acantosis nigricans.

2. La presencia de autoanticuerpos contra los receptores de insulina asociada con enfermedades autoinmunes (tipo B). Hasta el momento no existen evidencias que sugieran defectos de los receptores de insulina en pacientes con SOP. Puede ser que los sucesos posreceptor, en particular de los transportadores de la glucosa, sean el defecto responsable de la resistencia a la insulina en pacientes con SOP (34).

Insulina y factores de crecimiento similares a la insulina en la esteroidogénesis ovárica

La insulina y los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF-I e IGF-II) desempeñan un papel crítico en la modulación de la foliculogénesis y la esteroidogénesis mediadas por gonadotropinas.

Los IGF son péptidos mitogénicos que circulan en el suero y tienen amplia distribución en muchos tejidos. Son 2 polipéptidos homólogos monocatenarios de bajo peso molecular con notable similitud estructural y funcional con la insulina. Si bien la hormona del crecimiento media la producción hepática y la expresión genética, los IGF también son sintetizados en múltiples sitios extrahepáticos, entre ellos los ovarios, donde están bajo el control de la FSH y desempeñan papeles autocrinos y paracrinos.

Hay receptores de insulina y de IGF-I en los ovarios humanos. Los IGF reaccionan de forma cruzada entre sí y con los receptores de insulina. Los receptores de IGF-I tienen una estructura heterotetramérica de notable similitud con los receptores de insulina. Los receptores de IGF-I son capaces de unirse con ambos tipos de IGF y con la insulina con una afinidad de unión relativa de IGF-I>IGF-II>insulina. Los receptores de IGF-II contrastan de forma marcada con los receptores del IGF-I y de la insulina; se unen con IGF-II con mayor afinidad que con IGF-I y muestran poca o ninguna unión con la insulina.

El IGF-I y el IGF-II circulantes y tisulares están asociados con proteínas fijadoras (IGF-BP) específicas y de alta afinidad que modulan su biodisponibilidad. Se han identificado diversas proteínas fijadoras y se conocen las secuencias y las expresiones del DNA complementario que codifica las 4 IGF-BP humanas.

La concentración plasmática de IGF-I (150 a 200ng/ml) tiene una marcada dependencia de GH, aumenta en la acromegaalia y disminuye en el hipopituitarismo. La concentración plasmática de IGF-II

es 3 veces más alta (600 a 800ng/ml) que la de IGF-I y se correlaciona mal con el nivel de GH. Los niveles totales de IGF-I e IGF-II son de por lo menos 800ng/ml, aproximadamente 1,000 veces por encima del nivel de la insulina. (10)

Producción y acción intraovárica de los IGF y las proteínas fijadoras de los IGF

Papel autocrino. Diversos estudios han sugerido que las células de la granulosa ovárica son el sitio de producción, recepción y acción de IGF-I, IGF-II e IGF-BP. Tanto la FSH como la LH son capaces de regular en más los receptores de IGF-I en las células de la granulosa y es probable que la acción del IGF-I esté mediada por la unión con los receptores de insulina y de IGF-I en el humano. La GH exógena también puede inducir un aumento de los niveles de IGF-I en los ovarios. Las células de la granulosa son capaces de producir IGF-BP, lo cual sugiere que estas proteínas fijadoras son importantes en la regulación de la acción de los IGF en los ovarios. La capacidad del IGF-I de amplificar la inducción por FSH de los receptores de LH, la síntesis de progesterona y la actividad de la aromatasa y la secreción de inhibina por las células de la granulosa sugiere que esta hormona tiene una función autocrina.

Acción paracrina. El IGF-I y el IGF-II son capaces de inducir las actividades funcionales de P-450 y el nivel del RNAm de P-450 y de aumentar la capacidad de la LH de inducir las actividades de P-450 y 17alfa-hidroxilasa/17-20 liasa en las células tecales e intersticiales. Estos efectos amplificadores de los IGF son similares a los de la insulina en la producción de andrógenos estimulada por la LH por parte de las células tecales e intersticiales. De esta forma, los IGF de las células de la granulosa proporcionan un asa de retroalimentación paracrina intraovárica que modula los sustratos apropiados de los andrógenos para la producción continua de estrógenos proporcional al crecimiento folicular.(2,3,4)

Eje hipotalámico-hipofisario (amplificación de la liberación pulsátil de hormona luteinizante)

La concentración elevada de LH hallada en las pacientes con SOP es resultado de la liberación pulsátil amplificada de LH con niveles normales de secreción de FSH por la unidad hipotalámico-hipofisaria. La frecuencia relativa de los pulsos de LH en mujeres con SOP está aumentada o es similar a la hallada durante la fase folicular media del ciclo normal. La sensibilidad hipofisaria a la GnRH exógena está aumentada en pacientes con SOP; esto puede reflejar un aumento de los receptores de GnRH en los

gonadotropos. Los niveles crónicamente elevados de estrógenos no unidos pueden aumentar la sensibilidad hipofisaria a la GnRH por una acción directa sobre la síntesis de gonadotropinas y por el incremento de los receptores de GnRH inducidos por la GnRH.

Debe evaluarse la posibilidad de que la hiperinulinemia y/o el aumento del IGF-I no unido también puedan estar aportando su acción a la hipersecreción de LH hipofisaria.

A nivel hipotalámico se ha propuesto un aumento de la liberación pulsátil de GnRH en el SOP como resultado de una disociación de los mecanismos inhibidores dopaminérgicos y opioidérgicos sobre la actividad de las neuronas de GnRH. La inversión de la función cíclica hipotalámico-gonadotrofinica en respuesta a diversas formas de tratamiento es un argumento en contra de un defecto hipotalámico primario en el SOP. De ello se deduce que es probable que estas aberraciones hipotalámicas en el SOP sean inducidas por la retroalimentación estrogénica inapropiada, en particular en presencia de privación crónica de progesterona. Esto es sustentado por el hecho de que el mecanismo inhibidor opioidérgico puede ser restablecido de forma rápida y fácil en las pacientes con SOP mediante la administración de un progestágeno. La propuesta de que la alteración de la función hipotalámico-hipofisaria en pacientes con SOP es de naturaleza funcional está avalada por la observación de respuestas apropiadas a las acciones por retroalimentación negativa y positiva del estradiol. Además, con el aumento del estradiol endógeno, resultado de la aparición inducida por clomifeno o espontánea de la maduración folicular, se produce la oleada de gonadotropinas con la consiguiente ovulación.

El mecanismo de hipersecreción de LH no acompañada por FSH en mujeres con SOP no está del todo claro, pero la secreción de FSH puede explicarse por la acción de retroalimentación negativa sinérgica de la retroalimentación crónica sin oposición de estrógenos y la cantidad normal de inhibina folicular.(2)

RESISTENCIA A LA INSULINA Y SOP

Introducción

La asociación entre un trastorno del metabolismo de los carbohidratos e hiperandrogenismo fue descrito en 1921 por Achard y Thiers fue llamada "la diabetes de la mujer barbuda". La lesión de la piel con acantosis nigricans, fue reportada que ocurre frecuentemente en mujeres con hiperandrogenismo y

diabetes mellitus por Kierland en 1947. Brown y Winkelmann notaron en 1968 que la diabetes mellitus resistente a la insulina tenía una base genética y lo que fue sugerido por reportes de hermanas afectadas, incluyendo un par de gemelos idénticos quienes también tenían características acromegaloides. varios síndromes adicionales con distintas características fenotípicas, acantosis nigricans, hiperandrogenismo y diabetes mellitus insulino resistentes han sido identificados. Estos incluyen los síndromes lipoatróficos (total y parcial), leprechaunismo (retardo en el crecimiento intrauterino, crecimiento gonadal, fascie de duende y falta de crecimiento), y el síndrome de Rabson-Mendenhall (fascie fuera de lo común, hipertrofia pineal, precocidad dental, uñas gruesas y crecimiento ovárico).

La atención fue enfocada sobre la asociación de hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans en 1976 cuando Kahn y cols. describieron un trastorno que afectaba a niñas adolescentes, al cual designaron síndrome tipo A. estas niñas estaban virilizadas (incremento de la masa muscular, crítoromegalia, calvicie temporal, engrosamiento de la voz) y tenían resistencia a la insulina extrema con diabetes mellitus así como notable acantosis nigricans. Este grupo identificó un segundo síndrome de resistencia extrema a la insulina en mujeres postmenopáusicas con acantosis nigricans y características de enfermedad autoinmune al cual llamaron síndrome tipo B y determinaron que era causado por anticuerpos endógenos contra receptor de insulina. estudios subsecuentes ha identificado mutaciones en el receptor de insulina como la causa del leprechaunismo, del síndrome de Rabson-Mendenhall y de algunos casos del síndrome tipo A.

En 1980 Burghen y cols. reportaron que mujeres con el común trastorno hiperandrogénico de SOP, tenían hiperinsulinemia basal y al estímulo con glucosa comparadas con mujeres control, sugiriendo la presencia de resistencia a la insulina. Ellos notaron correlación lineal positiva entre los niveles de insulina y andrógenos sugiriendo que esto puede tener significancia etiológica. En la mitad de los 80's varios grupos notaron que la acantosis nigricans ocurría frecuentemente en mujeres hiperandrogénicas obesas. Estas mujeres tenían hiperinsulinemia basal y durante una prueba de tolerancia con glucosa oral, comparadas con mujeres control. La presencia de hiperinsulinemia en mujeres con SOP, independiente de la obesidad, fue confirmada por un número de grupos mundialmente.

estudios sugieren que estas mujeres tienen SOP típico, excepto por incrementada hipertecosis estromal ovárica, lo cual es diagnóstica para encontrar islas de células tecales luteinizadas dentro del estroma ovárico. Cuando esto es muy extenso es llamado hipertecosis y esta asociado con un más profundo hiperandrogenismo. Estos cambios morfológicos son más intensos en mujeres con SOP y resistencia a la insulina sugiriendo que la hiperinsulinemia tiene un impacto sobre la morfología ovárica así como sobre la función. esta hipótesis ha sido apoyada por los hallazgos, en un estudio subsecuente, de una correlación positiva entre hiperinsulinemia e hipertecosis estromal ovárica (4, 34).

Acción de la insulina en el SOP

A. Tolerancia a la glucosa

La resistencia a la insulina es un defecto importante en el patogénesis de la diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID). A pesar del hecho que la hiperinsulinemia, refleje algún grado de resistencia periférica a la insulina fue bien reconocida en el SOP a la mitad de los 80's, la tolerancia a la glucosa no fue sistemáticamente bien investigada sino hasta 1987. Encontrando mujeres con SOP obesas que tenían significativamente incrementados los niveles de glucosa mediante una prueba de tolerancia a la glucosa oral comparadas con mujeres control y mujeres hiperandrogénicas ovulatorias. 20% de estas mujeres obesas con SOP tenían alteración de la tolerancia a la glucosa o franca DMNID según los criterios del grupo nacional de diabetes. No hubo diferencias significativas, sin embargo, en los niveles de glucosa durante la prueba de tolerancia a la glucosa oral en las mujeres con SOP comparadas con mujeres control.

Un estudio subsecuente en mujeres postmenopáusicas con historia de SOP se encontró una prevalencia significativamente incrementada de DMNID así como de hipertensión. Se ha continuado encontrado índices de prevalencia de intolerancia a la glucosa tan altos como del 40% en mujeres obesas con SOP cuando los menos estrictos criterios de la OMS son usados. la mayoría de las mujeres afectadas están en la tercera-cuarta de la vida, pero también se han encontrado adolescentes con SOP, con alteración de la tolerancia a la glucosa o DMNID: Se ha encontrado que la prevalencia de intolerancia a la glucosa es significativamente mayor en mujeres con SOP obesas (30%) comparadas con controles normales (10%). Mujeres no obesas con SOP tienen alteración de tolerancia a la glucosa sólo ocasionalmente,

consistente con el efecto sinérgico negativo de la obesidad y SOP sobre la tolerancia a la glucosa. Finalmente, basados en la prevalencia de intolerancia a la glucosa en mujeres, la prevalencia de intolerancia a la glucosa en SOP y sobre una estimación conservadora de la prevalencia de SOP (5%) puede ser extrapolado que la resistencia a la insulina relacionada al SOP contribuye a aproximadamente al 10% de los casos de intolerancia a la glucosa en mujeres premenopáusicas. El estudio a las mujeres premenopáusicas con una historia de SOP encontró una prevalencia del 15% de DMNID. Es así claro que el SOP es un factor de riesgo mayor para DMNID en mujeres, a pesar de la edad.(4)

La determinación de hiperinsulinemia en ayuno y la determinación del índice glucosa /insulina en ayuno (≤ 4.5) pueden diferenciar satisfactoriamente mujeres con hiperandrogenismo e hiperinsulinemia de aquellas mujeres normoinsulinémicas. Sin embargo, este índice no requiere de un valor normal previo, y así puede ser fácilmente calculado en la práctica clínica diaria para establecer manejos terapéuticos específicos en un estadio temprano de la evaluación de las pacientes (8)

Obesidad, localización grasa corporal (superior contra inferior), y masa muscular todos tienen efectos independientes sobre la sensibilidad a la insulina. Alteraciones sobre algunos de estos parámetros podría potencialmente contribuir a la resistencia a la insulina en el SOP. Mujeres con SOP tienen una prevalencia incrementada de obesidad, y mujeres con obesidad superior, en oposición con obesidad inferior tienen una incrementada frecuencia de hiperandrogenismo. Ya que el músculo es el mayor sitio de uso de glucosa mediado por insulina y los andrógenos pueden incrementar la masa muscular, cambios potenciales mediados por los andrógenos en masa corporal magra (principalmente músculo) deberán también ser controladas en el SOP. producción hepática basal de glucosa y el valor ED₅₀ de insulina para la producción hepática de glucosa están significativamente incrementados solo en mujeres obesas con SOP. Este efecto sinérgico negativo de la obesidad y el SOP sobre la producción hepática de glucosa es un factor importante sobre la patogénesis de la intolerancia a la glucosa. Parece, sin embargo, que la grasa corporal tiene un más pronunciado efecto negativo sobre la sensibilidad de insulina en mujeres con SOP.(9)

B. Secreción de insulina en SOP

En presencia de resistencia a la insulina periférica, la secreción pancreática de insulina por las células beta se incrementa de una forma compensatoria. DMNID se desarrolla cuando los niveles compensatorios incrementados de insulina no son lo suficientemente grandes para mantener la euglucemia. Es esencial por lo tanto, examinar la función de la células beta en el contexto de sensibilidad a la insulina periférica. Bajo circunstancias normales esta relación es constante.

Hiperinsulinemia de ayuno está presente en mujeres con SOP obesas y esto es, en parte, secundario a un rango de secreción basal de insulina incrementado. La respuesta de insulina a una carga de glucosa oral está incrementada en mujeres con SOP delgadas y obesas, pero la respuesta aguda de insulina a una carga intravenosa de glucosa, primera fase de secreción de insulina, son similares con las de mujeres control. Cuando la relación entre la secreción y sensibilidad a insulina es examinada, mujeres con SOP delgadas y obesas caen por debajo de la relación en comparación con mujeres control y el índice de disposición está significativamente disminuido por el SOP así como por la obesidad. Evidencias de la disfunción de las células beta en el SOP es provista por un elegante estudio de Erhmann y cols., quienes han demostrado defectos en las células beta a una infusión oscilatoria de glucosa y decrementos de la respuesta secretoria de insulina relacionada a la comida. Estos defectos son mucho más pronunciados en mujeres con SOP quienes tengan un familiar de primer grado con DMNID, sugiriendo que tales mujeres pueden ser particularmente de alto riesgo para desarrollar intolerancia a la glucosa. La mas obligada evidencia sugiere que la disfunción de las células beta, en adición a la resistencia a la insulina, es una característica del SOP. La capacidad de diagnosticar SOP a la edad de la pubertad haría posible realizar estudios prospectivos longitudinales de la ontogenia de estos defectos.(4,11,12)

C. Depuración de insulina en el SOP.

Hiperinsulinemia puede resultar del decremento en la depuración de insulina así como del incremento de la secreción de insulina. El decremento en la depuración de insulina está usualmente presente en estados de resistencia a la insulina ya que la depuración de insulina es mediada por receptor y obtiene decrementos en número de receptores y/o función están a menudo presentes en resistencia a la insulina

secundaria a hiperinsulinemia y/o hiperglucemia. Por lo tanto, en el SOP, hiperinsulinemia es probablemente el resultado de una combinación de secreción de insulina incrementada y decremento de la depuración hepática de insulina. (4)

D. Mecanismo celulares y moleculares de la resistencia a la insulina.

1. Mecanismos moleculares de la resistencia a la insulina. La acción de insulina es mediada a través de la unión de receptores activados por tirosina cinasa, similar a un número de otros factores de crecimiento. Una variedad de cascadas de señales de fosforilación y desfosforilización están cuando son activados conduciendo a las acciones pleiotropicas.

2. Defectos de la acción molecular de la insulina en el SOP. estudios de la acción de la insulina en adipocitos aislados de pacientes con SOP han revelado marcado decremento en la sensibilidad de insulina junto con menos notable, pero significativo decremento en los índices máximos de transporte de glucosa estimulada por insulina.

Aunque los fibroblastos no son la clásica célula blanco de la insulina, defectos identificados en el número de receptores para la insulina y/o actividad de cinasas en ellos han reflejado mutaciones en los receptores para insulina. Así, la presencia de factor de fosforilación de serina en cultivo de células de mujeres con SOP sugiere que la fosforilación anormal del receptor de insulina está genéticamente programado. Se ha encontrado que algunos parientes de primer grado de mujeres con SOP son insulino resistentes, incluyendo a hermanos consistente con un defecto genético. Recientes estudios de gemelos y familias también ha sugerido que la resistencia a insulina es un defecto genético en el SOP.(4)

Hipótesis para la asociación de la resistencia a la insulina y SOP

A. Asociación causal.

1. ¿Los andrógenos causan resistencia a la insulina? Si la utilización de la insulina es utilizada como una función de la masa muscular en vez de la masa corporal total, las mujeres parecen ser más sensibles a la insulina que los hombre. Cuando células grasas son comparadas, los adipocitos femeninos son más sensibles que los masculinos a la entrada de glucosa mediada por insulina. Estas son sutiles diferencias, sin embargo, no se aproxima al grado del daño en la sensibilidad a la insulina observada en el SOP. Es posible, que los andrógenos puedan producir leve resistencia a la insulina.

Diamanti-Kandarakis y cols. reportaron que la terapia antiandrogénica no altera la sensibilidad a la insulina en SOP. Otros investigadores han fundamentado modestas mejoras en la sensibilidad a la insulina en SOP durante la supresión androgénica o terapia antiandrogénica. tales cambios son aparentes en mujeres con ovario poliquístico con menos resistencia a la insulina, menos obesas o no obesas.

Givens y cols. han propuesto que los andrógenos tienen efectos diferentes sobre la acción de la insulina, con la testosterona se empeora la sensibilidad de la insulina y los andrógenos adrenales, DHEA mejora. Esta hipótesis está basada en diferentes correlaciones de estos esteroides con estudios de unión a la insulina en células sanguíneas y sobre sus observaciones de que mujeres con elevados niveles de DHEA-S tienen sensibilidad a la insulina normal.

El hiperandrogenismo característico del SOP puede contribuir a la asociada resistencia de insulina. factores adicionales son necesarios para explicar la resistencia a la insulina, ya que suprimiendo los niveles de andrógenos no se restaura la sensibilidad a la insulina normal. La administración de andrógenos de la misma magnitud como la vista en el SOP. (4,13)

2. ¿La hiperinsulinemia causa hiperandrogenismo? El síndrome de resistencia extrema a la insulina está comúnmente asociado con hiperandrogenismo cuando ocurre en mujeres premenopáusicas. Los mecanismos celulares de resistencia a la insulina en estas condiciones van desde bloqueo por anticuerpos de sitios de unión de insulina a su receptor (síndrome tipo B) hasta defectos genéticos en el receptor resultando en un decremento en el número y/o depresión de la función del receptor (síndrome tipo A, leprechaunismo); la característica bioquímica común es una hiperinsulinemia intensa. Por consiguiente, se ha propuesto que la hiperinsulinemia produce hiperandrogenismo.

La insulina está presente en el líquido folicular humano pero en concentraciones más parecidas a un ultrafiltrado del plasma más que una producción local. En contraste, IGF-I es producida por el tejido ovárico humano, y los receptores de la IGF-I están presentes en el ovario. La IGF-I y su receptor muestra una considerable homología en su secuencia, estructura, y funcional con la insulina y su receptor, respectivamente. El receptor de la IGF-I es un heterotetramero con dos dímeros ensamblados alfa y beta, análogos a el receptor de la insulina. La insulina puede unirse al receptor de dominio de la

IGF-I y activar la actividad de la tirosina cinasa de la subunidad B y así , los eventos intracelulares mediados por la IGF-I. La IGF-I puede unirse y activar el receptor de la insulina, resultando en efecto rápido sobre el metabolismo de la glucosa. La afinidad del receptor de IGF-I por la insulina es considerablemente menor que para el IGF-I y viceversa.

La insulina en altas concentraciones puede simular las acciones de la IGF-I por ocupar el receptor de la IGF-I, y esto ha sido propuesto como un mecanismo del hiperandrogenismo mediado por insulina. La insulina tiene acciones específicas sobre la esteroidogénesis a través de su propio receptor. Estas acciones parecen estar preservadas en estados de resistencia a la insulina, por las diferencias en la sensibilidad del receptor a esta acción de la insulina o por la regulación diferente de el receptor en este tejido.

Los niveles de biodisponibilidad de la IGF-I están incrementados en mujeres con SOP y resistencia a la insulina, y esto puede contribuir a las anomalías esteroidogénicas ováricas en la vía de activación de el receptor de IGF-I. En las mujeres con SOP delgadas, el incremento de la liberación de la HG puede también afectar la esteroidogénesis ovárica.

Estudios en los cuales los niveles de insulina han sido disminuidos por periodos prolongados han sido mucho más informativos. estos ha sido, aquellos que disminuyen la secreción de insulina, diazoxido o somatostatina, o con los que mejoran la sensibilidad a la insulina como el metformin o troglitazone.

Estudios en los cuales los niveles de insulina ha sido disminuidos por una variedad de modalidades indican que la hiperinsulinemia aumenta la producción de andrógenos en el SOP. Esta acción parece ser directamente mediada por la acción de la insulina a través de su receptor afin más que por la ocupación de el receptor de la IGF-I. Anomalías intrínsecas en la esteroidogénesis parece ser necesario para que esta acción de la insulina sea manifestada ya que niveles muy bajos de la insulina no afectan los niveles circulantes de andrógenos en las mujeres normales.(4,14)

B. Posible asociación genética del SOP y la resistencia a la insulina.

1. Estudio de familias con SOP. Agregaciones familiares de SOP sugerentes de una etiología genética han sido claramente establecidos. Cooper y cols reportaron una historia de oligomenorrea más común en madres y hermanas de mujeres con SOP que en controles. El mecanismo propuesto de herencia fue

autosómico dominante con penetrancia disminuida. Grandes estudios sin embargo, han encontrado cariotipos normales.

2. Genes candidatos para SOP. El fenotipo bioquímico reproductivo en el SOP está caracterizado por secreción elevada de LH y liberación acíclica de FSH. Los ovarios (en respuesta a LH) y a menudo, las suprarrenales secretan andrógenos excesivos, y hay aromatización ovárica disminuida de andrógenos a estrógenos. Los andrógenos circulantes retroalimentan sobre el eje hipotalámico hipofisario (directamente o vía su aromatización extragonadal a estrógenos) para incrementar la liberación relativa de LH y FSH, produciendo un síndrome que se mantiene por sus propios medios. El efecto que inicia estas acciones reproductivas en el SOP es desconocido, pero puede ser demostrado experimentalmente que hay factores que incrementan la secreción de andrógenos o la liberación de LH que pueden reproducir estas alteraciones. Algunos factores reguladores de la secreción o acción de las gonadotropinas, de la esteroidogénesis adrenal u ovárica y/o de la aromatización extragonadal pueden ser posibles genes candidatos para el fenotipo reproductivo del SOP.

La resistencia a la insulina en el SOP es secundario a un defecto postunión en el receptor de insulina. Alrededor de 50% de mujeres con SOP estudiadas, la anomalía parece estar en una enzima reguladora del receptor de insulina con actividad de tirosina cinasa. Cuando esta enzima es identificada, sería un excelente gen candidato para la resistencia a la insulina en el SOP. Esta enzima también puede ser responsable por alterar la actividad de P457c17 que resulta en hiperandrogenismo y el fenotipo reproductivo del SOP. Parece que al menos el 50% de mujeres con SOP no tienen este defecto en la acción de la insulina y así como algún factor regulador de la señal del receptor de insulina es un gen candidato potencial para la resistencia a la insulina en tales mujeres.

El polimorfismo en el Gen para P450c17 mismo afecta la región promotora del gen y la frecuencia de este polimorfismo está significativamente incrementada en el SOP sugiriendo que puede jugar un papel en la modificación del fenotipo. Genes candidatos investigados en estas familias sugieren un enlace con el gen de la síntesis de esteroides CYP11a, y un estudio de asociación indicó un incremento significativo en el polimorfismo del CYP11a en mujeres hirsutas con SOP. El polimorfismo fue también significativamente asociado con niveles elevados de testosterona. Estas observaciones sugieren que

puede haber una base genética para el hallazgo de resistencia a la insulina solamente en mujeres anovulatorias con hiperandrogenismo o con morfología de ovario poliquístico. No habido mutaciones en las porciones codificadoras del Gen para el receptor de insulina detectadas en el SOP (4,15, 35).

3. ¿La resistencia a la insulina produce SOP en mujeres con ovarios poliquísticos? La morfología del ovario poliquístico (detectada por ultrasonido) ha sido reportada que es heredada como una forma dominante autosómica, si la calvicie prematura es usada como fenotipo masculino. Se ha encontrado que mujeres latinas tienen dos veces más prevalencia de SOP comparadas con otros grupos étnicos. En el 50% de las mujeres con SOP defectos en la fosforilación del receptor de insulina persisten en cultivos celulares, lo cual apoya la hipótesis de que hay un componente genético para SOP y resistencia a la insulina asociado.

La hiperinsulinemia resulta de un espectro de defectos en la acción de la insulina, al menos uno de los cuales son genéticos, pudiendo jugar un papel permisivo en el desarrollo del SOP en mujeres genéticamente susceptibles. Ovarios poliquísticos pueden secretar andrógenos en exceso cuando la hiperinsulinemia y/o la resistencia a la insulina están presentes. Esta hipótesis es apoyada por los hallazgos del SOP (hiperandrogenismo y anovulación) primariamente en mujeres con ovarios poliquísticos quienes también son hiperinsulinémicas.

4. Podría el SOP y la resistencia a la insulina resultar de un defecto simple un hallazgo reciente de Miller es la observación de que la fosforilación de insulina del P450c17, es la enzima clave reguladora de la biosíntesis de andrógenos tanto ovárica como adrenal, incrementando la actividad de 17, 20 liasa. Una modulación de la enzima esteroidogénica por fosforilación de serina ha sido reportada para la 17 β -hidroxi esteroide deshidrogenasa. Si el mismo factor de la fosforilación de serina del receptor de insulina causa la resistencia a la insulina también la fosforilación de serina del P450c17 causa hiperandrogenismo, podría explicarse la asociación de SOP y resistencia a la insulina por un defecto genético único (16, 36,37,55).

Implicaciones clínicas de la resistencia a la insulina en el SOP

A. Diagnóstico clínico de la resistencia a la insulina

Hacer diagnóstico de resistencia a la insulina en un individuo es problemático. Primero, hay un amplio rango de sensibilidad a la insulina en individuos normales tal que al rededor del 25% de sujetos normales tienen valores de acción de insulina que solapan con aquellos individuos que tienen resistencia a la insulina. Segundo, mediciones clínicamente disponibles de la acción de insulina, tales como valores de insulina estimulados por ayuno o glucosa, no correlacionan bien con mediciones más detalladas de sensibilidad a la insulina en investigaciones establecidas.

Es prudente considerar a todas las mujeres con SOP como de riesgo a la resistencia a insulina y a las anomalías metabólicas asociadas: dislipidemia, enfermedad coronaria arterial e hipertensión. Los niveles de lípidos y lipoproteínas deberán ser obtenidos en todas las mujeres con SOP, y en mujeres con SOP obesas deberán tener determinación del nivel de glucosa en ayuno y dos horas posterior a una carga de 75 gr de glucosa como un tamiz para intolerancia a la glucosa. Los criterios de la OMS para intolerancia a la glucosa pueden ser aplicados: <140 mg/dl normal; 140-199 mg/dl alterado; ≥ 200 mg/dl es igual a DMNID. Los criterios para el diagnóstico de DM basados en el valor de glucosa en ayuno están actualmente siendo revisados por abajo de los criterios viejos de 140 mg/dl a 126 mg/dl.(4,17,

B. Otros trastornos metabólicos en el SOP

1. Dislipidemia, disfibrinólisis y enfermedad coronaria arterial. Mujeres con SOP pueden estar en alto riesgo para dislipidemia por tener niveles elevados de andrógenos y ser frecuentemente obesas. Ya que también son hiperinsulinémicas y resistentes a la insulina, se espera que tengan un riesgo incrementado de dislipidemia asociada con resistencia a la insulina. Un gran número de estudios han demostrado que mujeres con SOP tienen bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad, así como altos niveles de triglicéridos y lipoproteínas de alta densidad. Los niveles de insulina más que los andrógenos, correlacionan mejor con las anomalías lipídicas, ya que la supresión de los niveles de andrógenos no alteran el perfil lipídico en el SOP. Mujeres con SOP también tienen alteración de la actividad fibrinolítica con niveles circulantes incrementados del inhibidor del activador de plasminógeno, PAI-1. Los niveles elevados de PAI-1 están asociados con resistencia a la insulina, y estos niveles disminuyen

cuando mejora la sensibilidad a la insulina mediante pérdida de peso o por agentes sensibilizadores a la insulina (4,18,19,38).

Las mujeres con ovarios poliquísticos tienen más altos niveles de testosterona libre, triglicéridos, y péptido C y más bajos niveles de lipoproteínas de baja densidad que las mujeres con ovarios normales, sugiriendo que las primeras tienen el trastorno endócrino y metabólico del SOP.

2. Hipertensión. Se ha sugerido que la resistencia a la insulina causa hipertensión; esperando así que las mujeres con SOP sean hipertensas. Incrementos significativos en la presión sanguínea sistólica aunque dentro de los rangos normales, han sido reportados en mujeres con SOP obesas. Mujeres con SOP delgadas no son hipertensas consistente con un efecto de la obesidad más que del SOP sobre la presión sanguínea. Cuidadosos estudios de medición de presión arterial por 24 hrs y de la masa ventricular izquierda han fallado para encontrar evidencia de hipertensión en mujeres con SOP en la segunda a cuarta década de la vida. Puede ser que la hipertensión no sea manifiesta sino hasta más tarde en la vida de las mujeres con SOP.(19)

3. Diabetes mellitus gestacional. Mujeres con historia de diabetes mellitus gestacional son insulino resistente, con riesgo incrementado para desarrollar DMNID y tener defectos en la función de la acción de las células B que puedan ser detectados en ausencia a intolerancia a la glucosa. Mujeres con SOP comparten estas características y podría ser esperado que tengan un riesgo elevado de desarrollar diabetes mellitus gestacional. Dos estudios pequeños sobre esto han producido resultados conflictivos: un estudio no encontró incremento de DMG mientras que otro encontró un riesgo elevado para diabetes mellitus gestacional en mujeres con SOP. Un estudio prospectivo en mujeres con SOP que incluya apropiados controles es necesario para valorar este punto. Hasta entonces, es prudente informar a las mujeres con SOP que contemplen el embarazo que pueden tener un elevado riesgo para desarrollar diabetes mellitus gestacional (39,40,41).

4. Leptinas en el SOP. Leptinas, los productos recientemente identificados del gen O, han sido investigados en el SOP. Ya que la leptina es un producto de la célula grasa que actúa sobre el hipotálamo puede unir las alteraciones metabólicas y neuroendócrinas características del SOP. La producción de leptinas es regulada por la insulina y podría ser modulada en mujeres con SOP y

resistencia a la insulina vía este mecanismo. Un reporte inicial sugirió que los niveles de leptinas estaban elevados en algunas mujeres con SOP. Sin embargo, En este estudio el efecto confusor de diferentes pesos corporales no fue ajustado apropiadamente. Estudios subsecuentes en SOP con apropiados controles no han encontrado diferencias significativas en los niveles de leptinas en mujeres con SOP.(20)

C. Consideraciones terapéuticas.

Agentes que exacerbaban la resistencia a la insulina podrían ser evitados en el SOP, particularmente en mujeres quienes son también obesas. Los anticonceptivos orales son ampliamente usados en el SOP para control de las irregularidades menstruales e hiperandrogenismo. Muchos agentes de anticonceptivos orales han sido demostrados que producen resistencia a la insulina en mujeres normales, y un estudio encontró un empeoramiento de la resistencia a la insulina durante la terapia con una combinación de anticonceptivos orales teniendo progestinas trifásicas. Anticonceptivos teniendo solamente noretindrona no causan resistencia a la insulina en mujeres normales y así, pueden ser un agente alternativo para mujeres con SOP. Estudios específicos deberán ser realizados para verificar esta hipótesis.

Los glucocorticoides pueden exacerbaban la resistencia a la insulina y deberán ser evitados en el SOP. Hay varios agentes terapéuticos para hiperandrogenismo que no empeoran y pueden mejorar la sensibilidad a la insulina en el SOP, estos son espironolactona, análogos de GnRH y flutamida. Aunque el acetato de medroxiprogesterona disminuye la sensibilidad a la insulina en mujeres normales, retiro intermitente de progestinas con este agente con la mínima dosis efectiva serían preferibles para continuar la terapia anticonceptiva oral como protección endometrial.

La pérdida de peso es bien sabido que disminuye los niveles de andrógenos y restablece la ovulación en el SOP. Un poco menos del 7% de reducción del peso corporal puede restaurar la fertilidad en mujeres con SOP obesas, y esto deberá alentar a todas mujeres con SOP y sobrepeso. Parece que una reducción de los niveles circulantes de insulina es el mecanismo asociado a la pérdida de peso que explica los beneficios reproductivos. Agentes que disminuyen los niveles de insulina por mejorar la sensibilidad a la misma pueden proveer una nueva modalidad terapéutica para el SOP. El metformin

actúa principalmente por supresión de la producción hepática de la glucosa y sus acciones sensibilizantes a la insulina son primariamente mediadas a través de pérdida de peso que frecuentemente ocurre durante la terapia. En dos estudios con pacientes con SOP, la terapia con metformin resultó en un decremento significativo de los niveles de insulina y andrógenos. En un estudio esto fue también asociado con pérdida de peso. La pérdida de peso ocurrió por efecto del metformin sobre los niveles de hormonas sexuales. En otros estudios el metformin no alteró los niveles de andrógenos ni la acción de la insulina (42,43,44,45). En contraste, la tiazolidenediona, troglitazone mejoró la sensibilidad de insulina sin alterar el peso corporal y disminuyó los niveles circulantes de andrógenos, estrógenos y LH en el SOP. Sin embargo estudios están en progreso para determinar el papel de la troglitazone como un agente terapéutico para el SOP.(46,47,48).

Ovarios poliquísticos

Aspectos morfológicos.-

Desde el punto de vista morfológico los ovarios poliquísticos están aumentados de tamaño bilateralmente y cada ovario tiene una cápsula avascular lisa pero engrosada. En los cortes los ovarios muestran numerosos quistes foliculares subcapsulares, cuyo diámetro varía de 4 a 7 mm. Los quistes en general están revestidos por unas pocas capas de células de la granulosa, pero el aspecto más llamativo es la hiperplasia de las células estromáticas y tecales que rodean los múltiples folículos quísticos. Debe enfatizarse que la presencia de ovarios poliquísticos no es diagnóstico del SOP.(2,5,6,7)

Hiperactividad de las células tecales.-

Las células tecales hiperplásicas son resultado de la estimulación crónica por LH y de la producción excesiva asociada de andrógenos. La hipersecreción sostenida de andrógenos por el compartimiento tecal puede ser aumentada por la presencia de hiperinsulinemia y posiblemente por una mayor acción de los IGF ocasionada por el menor nivel de las IGF-BP. Esta propuesta requiere que los ovarios estén excluidos de la resistencia periférica a la insulina, lo cual es compatible con las conocidas diferencias específicas de los tejidos en la actividad de los receptores de insulina. De forma alternativa, la hiperinsulinemia puede regular en menos los receptores de insulina en los ovarios y la acción de la insulina está mediada por los receptores de IGF-I. Aun así estas acciones tróficas sinérgicas sobre las

células tecales pueden ser responsables de la manifestación de la hiperactividad de la enzima P-450 formadora de andrógenos en el SOP. La elevada concentración intraovárica de andrógenos resultante puede ejercer un papel inhibitor sobre la maduración folicular y el desarrollo de las cápsulas ováricas engrosadas.(2)

Inactividad de las células de la granulosa.-

Los quistes foliculares en los ovarios de las pacientes con SOP no alcanzan la madurez total y la ausencia de folículos maduros da como resultado la menor producción de estradiol. Las células de la granulosa en estos folículos detenidos son escasas y están prácticamente desprovistas de actividad de P-450 (aromatasa), la cual puede restablecerse por medio del agregado in vitro de FSH o IGF-I. Dado que la FSH desempeña un papel directo y específico en la estimulación de la actividad de la aromatasa en las células de la granulosa, la baja actividad de la aromatasa en el SOP implica un bloqueo de la acción de FSH. Como el líquido folicular de las pacientes con SOP contiene concentraciones de saturación de IGF-I y FSH se ha propuesto la hipótesis de la presencia de inhibidores de la FSH.

En resumen, las anomalías morfológicas y esteroideogénicas en los ovarios de pacientes con SOP se deben a la estimulación inapropiada por la LH amplificada por el estado hiperinsulinémico y los IGF ováricos. La expresión excesiva de la enzima formadora de andrógenos P-450 puede mediar la producción y la secreción excesiva de andrógenos y 17-hidroxiprogesterona que resultan de la estimulación crónica de las células tecales por la acción sinérgica de los IGF, la insulina y la LH. A pesar de la abundante disponibilidad de precursores de andrógenos las células de la granulosa son incapaces de formar cantidades adecuadas de estrógenos. Las alteraciones de las acciones autocrinas y paracrinas intrafoliculares de los IGF y la presencia de las IGF-BP como potenciales inhibidores de la FSH son posibles explicaciones de la deficiencia de aromatasa y la detención folicular en los ovarios poliquísticos.(2)

Obesidad

Cuando se delinea la génesis y el papel de la obesidad en el SOP debe tenerse presente que no todas las pacientes con SOP son obesas. No se conoce la fisiopatología de este aumento del depósito de tejido adiposo, en general evidente cerca del momento de la pubertad. Se ha documentado muy bien

que el impacto endocrino-metabólico de la obesidad se relaciona más estrechamente con la distribución del tejido adiposo (superior vs inferior) que con la adiposidad per se (es decir, la masa de tejido adiposo). La relación entre la obesidad y la resistencia a la insulina y el estado hiperinsulinémico resultante han permitido una nueva caracterización del SOP (49,50).

Obesidad y trastornos de la secreción y acción de la insulina

La obesidad es observada en el 30-50% de las mujeres con SOP y estuvo presente en la mayoría de las pacientes originalmente descritas por Stein y Leventhal en 1935. Las mujeres con SOP se caracterizan frecuentemente por un modelo androide de obesidad como lo refleja el incremento en la circunferencia cintura cadera y otras sofisticadas medidas de la distribución corporal grasa. Estudios recientes han documentado el impacto deletéreo de la distribución androide de la grasa corporal sobre los niveles de andrógenos, la tolerancia a la glucosa, la secreción de insulina y el perfil de lipoproteínas.

La obesidad contribuye a la resistencia a la insulina en el SOP porque la magnitud de la resistencia a la insulina es mayor en mujeres obesas que en delgadas con el síndrome. Sin embargo, la resistencia a la insulina en el SOP es únicamente dado que es independiente de la masa corporal libre de grasa y es de similar magnitud a la observada en la diabetes no insulino dependiente (DMNID). Pacientes con SOP no obesas pueden no mostrar la hiperinsulinemia debida a la resistencia a la insulina.

La causa de la obesidad en el SOP resulta enigmática. Una posible explicación es que la hiperinsulinemia este ejerciendo un efecto lipogénico. Otra posibilidad es que la falta anovulatoria de progesterona predispone a obesidad abdominal y a un cambio en el tipo de fibra muscular, teniendo ambas consideraciones deletéreas consecuencias metabólicas.

Niveles de andrógenos incrementados y las irregularidades menstruales han sido reportadas como comunes entre las mujeres hiperinsulinémicas de los indios Pima. La reducción de la resistencia a la insulina mediante terapia con metformin en SOP reduce los niveles de andrógenos e incrementa la ovulación.

Seguimientos a largo plazo de mujeres con evidencia morfológica de ovarios poliquísticos revelan una incrementada prevalencia de DMNID cuando se compararon con controles apropiados, y un 20% de mujeres obesas con SOP han sido reportado que desarrollan daño en la tolerancia a la glucosa o franca

DMNID a la edad promedio de 40 años. Los efectos sinérgicos de la resistencia a la insulina y la obesidad se ha pensado que ocurren por la predisposición de las mujeres con SOP a desarrollar DMNID. Porque solamente un subgrupo de mujeres con SOP desarrollan franca DMNID, sin embargo, es probable que factores ambientales y/o genéticos adicionales a la resistencia a la insulina sean necesarios para el desarrollo de la DMNID.

Se ha encontrado que la capacidad de las células beta para ajustar y responder a las oscilaciones plasmáticas de los niveles de glucosa fue significativamente reducida en sujetos con SOP con una historia familiar de DMNID comparadas con aquellas sin tal historia familiar. (4,21)

Resistencia a la insulina en la obesidad.-

La resistencia a la insulina en la obesidad parece ser un defecto distal a la unión con los receptores en la secuencia de acción de la insulina; tanto el menor número como la actividad alterada de los transportadores de glucosa pueden contribuir a la resistencia celular a la insulina. En la resistencia a la insulina en pacientes con SOP puede haber diferentes defectos posreceptores, ya que las pacientes con SOP no obesas también presentan resistencia a la insulina. Por lo tanto, pareciera que la obesidad es aditiva o que puede representar un componente separado de la causa subyacente de la resistencia a la insulina en el SOP.(4,22)

Efectos de los IGF en las células adiposas humanas.-

Los estudios de los efectos metabólicos agudos y la unión de los receptores de IGF-I y IGF-II en células adiposas humanas han demostrado que ambos IGF inhiben la liberación de glicerol y estimulan el transporte y la oxidación de glucosa de forma tan efectiva como la insulina. Las células adiposas carecen de receptores de IGF y estos efectos insulínicos agudos de los IGF están mediados por los receptores de insulina. El papel de los IGF en la resistencia a la insulina en el SOP no se conoce. Es necesario examinar el hecho de que existe un menor nivel sérico de IGF-BP-I en pacientes con SOP y que puede dar como resultado un aumento del nivel de IGF-I libre, lo que influiría sobre la acción insulínica en el tejido adiposo.(2)

El tejido adiposo como un compartimento endocrino.-

Estudios recientes han ampliado el papel del tejido adiposo en el almacenamiento y el metabolismo de las hormonas esteroideas sexuales. La captación activa de andrógenos y la síntesis in situ de estrógenos se produce en las células adiposas. Hay gran actividad de la aromatasa y la 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (dos enzimas que en gran medida determinan la formación extragonadal de estrógenos) en las células adiposas de ambos sexos. La obesidad se asocia con una disminución de la 2-hidroxilación y la 17 α -oxidación de estrógenos, vías metabólicas alteradas en favor de un estado hiperestrogénico relativo.

Existen evidencias sustanciales que sugieren que los diferentes fenotipos de obesidad se asocian con ambientes hormonales opuestos. En mujeres con obesidad en la parte superior del cuerpo se observan tasas de producción de andrógenos más elevadas y niveles elevados de testosterona libre; en mujeres con obesidad de la parte inferior del cuerpo hay mayor cantidad de estrona que proviene de la aromatización de la androstenediona.

Por lo tanto, el tejido adiposo constituye un compartimento endocrino-metabólico dinámico y está influido por los estrógenos y contribuye a las expresiones biológicas de estos, los andrógenos, la DHEA y los glucocorticoides, así como de la insulina y los IGF. Dado que no todas las pacientes con SOP son obesas, queda por establecer la importancia de estos hallazgos en cuanto a la fisiopatología del SOP.(2)

Factores de riesgo en el síndrome de ovarios poliquísticos

Hay evidencias que sugieren que la exposición crónica a estrógenos sin oposición, como en el caso de las pacientes con SOP, puede conducir al desarrollo de un carcinoma de endometrio. Algunos estudios epidemiológicos han demostrado un mayor riesgo de cáncer de endometrio y de mama.

Dado que los depósitos adiposos representan un gran compartimento para la conversión periférica de andrógenos en estrógenos, la alta incidencia de obesidad en las pacientes con SOP puede representar el factor clave en la génesis de neoplasias endometriales. El carcinoma de endometrio en estas pacientes en general es de tipo bien diferenciado y rara vez es invasivo. En consecuencia, el pronóstico es muy favorable.

La elección de cirugía o de un tratamiento con un agente progestacional para el cáncer de endometrio en estadio I en pacientes con SOP depende de la edad. En las mujeres jóvenes el empleo de un

progestágeno potente, tal como el acetato de medroxiprogesterona, como un enfoque terapéutico inicial es lógico y efectivo. Si no se observa ninguna mejoría en 4 a 6 meses debe considerarse la histerectomía.

El riesgo de cáncer de mama puede estar relacionado con la privación crónica de progesterona y el de una enfermedad coronaria puede vincularse con el exceso crónico de andrógenos. No hay evidencias que sugieran que el riesgo de diabetes está aumentado. Aun así, estas potenciales secuelas son indicaciones para la reversión temprana del sistema H-H-O acíclico en las pacientes con SOP. Como alternativa, la administración cíclica de progestágenos durante 10 días cada mes puede constituir una medida protectora transitoria.(4,7,19)

PATOGENIA.

La causa del SOP no se conoce. El énfasis está puesto de manera variada en la disfunción enzimática de las glándulas suprarrenales y los ovarios, la hiperinsulinemia, la obesidad, las anomalías del eje GH-IGF-I y las disfunciones hipotalámicas de la regulación de la secreción de gonadotropinas. Si bien todos estos elementos pueden estar involucrados en la fisiopatología de este síndrome, todavía no está clara la lesión precisa ni la vinculación del conjunto de las anomalías.

TEORIAS DE LA PATOGENESIS DEL SOP

A. Hipótesis de la estrona.

La hipótesis más ampliamente promulgada de la patogénesis del SOP es la hipótesis de la estrona, que ha establecido que el SOP resulta de un complejo ciclo vicioso por el cual la androstenediona, la cual se origina en parte de las glándulas suprarrenales es aromatizada periféricamente a estrona. Se postula que la elevación de la estrona sensibiliza al gonadotropo para secretar LH en exceso, lo cual inicia o mantiene la secreción ovárica excesiva de androstenediona.

La observación de que antiestrógenos tales como el citrato de clomifeno altera benéficamente la secreción anormal de gonadotropinas en mujeres con SOP ha sido citada como evidencia para el papel del exceso de estrona. La estrona es un estrógeno débil, e intentos por alterar la secreción de gonadotropinas por alteración en los niveles de estrona no ha apoyado la hipótesis. En mujeres

normales o con SOP niveles séricos elevados de estrona no incrementan los niveles séricos de LH o la respuesta de LH al GnRH. Decremento de los niveles séricos de estrona en un 66% al administrar testolactona (inhibidor periférico de la aromatasas) por 7 días no afecta la pulsatilidad de LH o la respuesta de LH a GnRH exógena en mujeres con SOP.

La mejoría frecuente de las irregularidades menstruales en respuesta a la terapia glucocorticoide en la hiperplasia adrenal congénita ha sido citada como evidencia en apoyo a la hipótesis de la estrona al reducir la secreción adrenal de androstenediona. Explicaciones alternas para este efecto glucocorticoide han sido propuestas, tales posibilidades incluyen supresión directa de la secreción de gonadotropinas. Sin embargo, este efecto solamente ha sido documentado con dosis suprafisiológicas de glucocorticoides.

B. Hipótesis del SOP como una forma de HOF.

Se ha propuesto un modelo alternativo de SOP como una forma de HOF dependiente de gonadotropinas en el cual la anomalía central es una concentración intraovárica elevada de andrógenos. La secreción de exceso de andrógenos en la circulación causa las manifestaciones pilosebáceas del síndrome. El exceso de andrógenos local promueve el proceso de atresia folicular. En el modelo de HOF varios procesos pueden causar el exceso de andrógenos ováricos. Estos incluyen el proceso de atresia folicular mismo, trastornos masculinizantes extraováricos, bloqueo de la esteroidogénesis ovárica, estimulación excesiva de LH y secreción androgénica anormal debida a una regulación anormal de la esteroidogénesis.

1. Detención de la madurez folicular y atresia. En el SOP, los folículos parecen madurar prematuramente y conducir a la atresia antes de alcanzar un estadio en el cual oocitos sanos puedan ser sostenidos; folículos viables rara vez se desarrollan más allá del estadio de 6 mm. Las células de la granulosa, las cuales normalmente tienen el cambio más rápido de algunos de los componentes del folículo ovárico, parecen proliferar como una proporción subnormal en el SOP; lo que está asociado con una abundancia de polisomas y la falta de uniones gap entre las células de la granulosa. Muerte celular fisiológica o apoptosis de las células de la granulosa parecen ser un factor contribuyente en el proceso de atresia folicular.

Parece que el exceso intraovárico de andrógenos es responsable de la anovulación por actuar directamente sobre el ovario. Sea que los andrógenos 1) jueguen un papel en el desarrollo prematuro de los folículos, 2) interfieran con la emergencia del folículo dominante conduciendo sin alternativa a la atresia, o 3) activamente causa el proceso de atresia folicular. La atresia folicular inducida por andrógenos ocurre por la entrada de andrógenos en la célula de la granulosa de folículos preantrales donde se une a sus receptores y en concentraciones suficientes, activa la muerte celular. El efecto atretogénico de la LH es mediado por producción intraovárica e incrementada de andrógenos, como lo indica el hecho de ser antagonizado por antiandrógenos. El exceso de andrógenos ováricos puede ocurrir por una alta proporción de folículos que prematuramente alcanzan la atresia en el SOP.

La atresia folicular parece ser una causa, más que un resultado del exceso de andrógenos. El problema es autopropagación en parte porque el folículo atrésico llega a ser un folículo androgénico por un mecanismo deficiente: porque por una baja actividad de la aromatasa en los folículos atrésicos, la androstenediona es preferentemente metabolizada a testosterona y luego a dehidrotestosterona dentro del ovario. En suma, la atresia folicular está caracterizada por apoptosis de células de la granulosa y reemplazo de estas células por células tecaes y fibroblastos. Esto resulta en un incrementado compartimento estromal de células glandulares intersticiales hipertróficas, lo cual, conserva sensibilidad a LH y continúa la secreción de andrógenos.

2. Exceso de andrógenos extraováricos. Trastornos virilizantes extraováricos pueden incrementar la concentración intraovárica de andrógenos a niveles suficientes para iniciar los cambios anatómicos y funcionales típicos del SOP. Sin embargo, muy altas concentraciones plasmáticas de andrógenos son requeridas para este efecto. Inyección de testosterona en un ovario resulta en degeneración folicular local mientras que en el ovario contralateral y las gonadotropinas séricas no resultan afectadas. Concentraciones plasmáticas francamente masculinizantes de andrógenos son capaces de inducir los cambios histopatológicos de SOP en el ovario y causar retención de la madurez folicular. Esto bien puede ser el mecanismo por el cual la hiperplasia adrenal congénita causa ovarios poliquísticos.

3. Bloqueo de la esteroidogénesis ovárica. Defectos primarios de la biosíntesis ovárica de estrógenos y andrógenos resulta en una incrementada concentración intraovárica de andrógenos. Esto parecería ser

un potente ambiente atretogénico y ha sido demostrado que causa SOP. Deficiencias de 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, 17 ceto esteroide reductasa, y aromatasas han sido también reportadas en asociación con SOP.

Deficiencia concomitante de 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa ovárica y adrenal ha sido reportada como causa de SOP. También se han propuesto como causa la deficiencia de 17 ceto esteroide reductasa, sin embargo, evidencia directa para la deficiencia de esta enzima no ha sido obtenida.

Folículos de pacientes con SOP contienen altos niveles de androstenediona con un alto índice de androstenediona a estradiol, sugiriendo un defecto en la aromatización.

4. Exceso de LH. estimulación ovárica apropiada por LH y FSH es necesaria para la iniciación y mantenimiento del desarrollo folicular. Mientras que la LH regula la síntesis de andrógenos por las células de la teca, la FSH es responsable de regular la actividad de la aromatasas en las células de la granulosa, lo cual determina el rango de síntesis de estrógenos de precursores androgénicos. Alguna perturbación que resulta en un incremento en el índice de LH/FSH puede teóricamente resultar en una síntesis ovárica preferencial de andrógenos más que de estrógenos y amplificación de la atresia folicular. Apoyo para este concepto es encontrado en la corrección de la función ovárica en el SOP por la administración de dosis muy bajas de FSH en vivo: administración repetitiva de dosis bajas de FSH baja los niveles séricos de andrógenos, incrementa los niveles séricos de estradiol, y resulta en anovulación.

Niveles elevados de LH o de la relación LH/FSH ambos en respuesta basal y en respuesta a GnRH o administración de agonistas de GnRH ha sido característico de SOP. Esto ha sido generalmente considerado como la anomalía primaria en el SOP clásico, y así, la causa de exceso de andrógenos.

La anomalía ha sido resultado de secreción hipotalámica inapropiada de GnRH. Estudio en mujeres con SOP han documentado un incremento en la amplitud y frecuencia de los pulsos de LH cuando se compara con controles en fase folicular. El incremento en la frecuencia en los pulsos de LH implica un incremento en los pulsos de GnRH (51, 52).

Cuando los ciclos ovulatorios son inducidos en mujeres anovulatorias con SOP por administración de gonadotropinas menopáusicas humanas y gonadotropinas coriónica humana, la respuesta de las

gonadotropinas a la administración de GnRH es subsecuentemente corregida y aproximadamente normal. Estos datos sugieren que las anomalías de las gonadotropinas pueden ser secundarias a un medio esteroide alterado que resulta de anovulación crónica.

Aunque la secreción normal de neurotransmisores tales como la dopamina, norepinefrina y opioides han sido implicados como posibles mediadores de secreción hipotalámica anormal de GnRH, no hay datos consistentes que apoyen un papel central para estos factores en mujeres con SOP.

5. Regulación anormal de la secreción de andrógenos. Hiperrespuesta de LH y una respuesta exagerada de 17hidroxiprogesterona y androstenediona a pruebas de agonistas de GnRh han sido recientemente reportadas en mujeres ovulatorias como anovulatorias con SOP. Hiperrespuesta de 17hidroxiprogesterona a test con agonistas de GnRH han sido encontradas tan temprano como a los 10 años de edad en adolescentes perimenarquicas con hiperandrogenismo y oligomenorrea persistente. Estas observaciones sugieren que este modelo esteroide-ovárico es central en este trastorno, mientras que secundario a anovulación crónica. Este tipo de disfunción no es resultado de hiperandrogenemia porque mujeres con elevaciones comparables de andrógenos de origen adrenal no necesariamente manifiestan este patrón de secreción ovárica.

El modelo de secreción esteroidea en mujeres con SOP parecen ser único, lo cual sugiere que podría ser usado como un marcador para el tipo de SOP con disfunción ovárica.(3,5,19)

Adrenarca Exagerada

El origen de este síndrome como trastorno suprarrenal durante la fase temprana de la maduración sexual ha sido propuesto. Postulado basado en 2 observaciones interrelacionadas: el comienzo peripuberal de los síntomas y la excesiva capacidad de respuesta de los precursores de andrógenos suprarrenales a la estimulación por ACTH luego de la supresión con dexametasona en pacientes con SOP. El suceso clave de la adrenarca es la iniciación de la secreción de andrógenos suprarrenales a través de la activación de la 17-20 liasa. Dado que tanto la actividad de la 17alfa-hidroxilasa como la de 17-20 liasa son codificadas por el gen único de P-450 la expresión entre 17alfa-hidroxilasa y 17,20-liasa es funcional. En vista de que se ha hallado que las mujeres adultas con SOP presentan una respuesta

excesiva de 17-cetoesteroides plasmáticos a la estimulación por ACTH con un patrón que se asemeja al observado durante la maduración suprarrenal puberal (una combinación de actividad de 17,20 liasa relativamente aumentada y actividad de 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa relativamente ineficiente), la etiología suprarrenal es defendible. La propuesta de que la mayor actividad de la enzima formadora de andrógenos también se expresa en los ovarios en las pacientes con SOP está avalada por el hallazgo de respuestas exageradas de 17-hidroxiprogesterona, androstenediona y estrona a la estimulación por gonadotrofinas, lo cual refleja el aumento de la actividad de la enzima P-450 en las células tecaes e intersticiales ováricas. No está claro si esta hiperfunción enzimática común es inherente a las glándulas suprarrenales y los ovarios o pasa en forma secundaria de las glándulas suprarrenales a los ovarios.

En condiciones normales se desarrolla resistencia a la insulina durante el proceso de la pubertad en asociación con el aumento de la secreción de insulina, IGF-I y GH y una reducción del nivel de SHBG e IGF-BP-I. Además, el exceso de andrógenos suprarrenales da como resultado la formación extraglandular de estrógenos, lo cual incrementa la sensibilidad hipofisaria a la GnRH endógena en el momento de la pubertad. Estos cambios pueden incrementar de forma sinérgica la acción de las gonadotrofinas sobre los ovarios. Por lo tanto, la resistencia puberal a la insulina y sus consecuencias pueden servir como un vínculo de la transición del hiperandrogenismo desde las glándulas suprarrenales hacia los ovarios. El hiperandrogenismo suprarrenal y ovárico combinado observado en el 50% de las pacientes con SOP puede representar la persistencia de la hiperfunción de la zona reticular y un aumento relativo de la actividad de la 17,20-liasa suprarrenal.

Si bien el mecanismo todavía no ha sido aclarado, la resistencia a la insulina parece extenderse más allá de la pubertad en mujeres susceptibles al desarrollo del SOP. El posterior hiperinsulinismo compensador inhibe la producción hepática de IGF-BP-I y SHBG, lo cual aumenta la biodisponibilidad de IGF-I y esteroides sexuales para los tejidos blanco. Dado que la insulina y el IGF-I circulantes pueden llegar a los ovarios y que el IGF-I y su BP-I son producidos por las células de la granulosa actúan en combinación para amplificar la acción de las gonadotrofinas. La acción paracrina de los IGF entre las células de la granulosa y las células tecaes prevalece porque la IGF-BP pueden actuar como

inhibidores de la acción de la FSH sobre las células de la granulosa . La hipótesis de la "adrenarca exagerada" se ve reforzada por el hecho de que las pacientes con diabetes de comienzo durante la edad adulta con resistencia a la insulina e hiperinsulinemia no desarrollan el SOP y que las pacientes acromegálicas con hiperinsulinemia y niveles elevados de IGF-I no tienen aspectos bioquímicos similares a los del SOP.

El papel de la obesidad en la patogenia del SOP no está claro. Debe decirse, sin embargo, que la distribución del tejido adiposo corporal (pero no la masa del tejido adiposo corporal) es importante en la determinación del impacto endocrino-metabólico por el tejido adiposo. En esta aspecto, las niñas prepúberes (estadio II de Tanner) con tejido adiposo localizado de forma predominante en las caderas han tenido niveles más elevados de estrógenos, andrógenos y gonadotropinas circulantes. Esta observación puede ser importante en la patogenia del SOP si es confirmada por estudios longitudinales. Aun así, la obesidad per se aumenta el grado relativo de hiperinsulinemia e hiperandrogenismo en el SOP. La obesidad en pacientes con SOP constituye un componente importante en el mantenimiento de la anovulación crónica y un factor significativo que debe considerarse en el esquema de manejo.(2)

Factores Hereditarios

Ya se ha informado la ocurrencia familiar del SOP. Se han mencionado patrones autosómicos y ligados con el cromosoma X para explicar la naturaleza familiar de este trastorno, pero los datos de linajes disponibles no permiten diferenciar entre estas formas de herencia. El problema principal de los estudios previos residió en la falta de especificidad del fenotipo y el empleo de ultrasonido para la detección de la presencia de ovarios poliquísticos puede ser engañoso. Por lo tanto, todavía no se ha definido las consideraciones de la naturaleza familiar y las potenciales anomalías genéticas en las pacientes con SOP.(3,5,7)

ENFOQUE DIAGNOSTICO

Diagnóstico.-

Para establecer la dirección de la evaluación diagnóstica es necesario efectuar un interrogatorio detallado en cuanto al desarrollo cronológico de los signos y síntomas. Puede hacerse una evaluación confiable de las alteraciones hormonales por medio del examen físico cuidadoso y sistemático.

Las pacientes con SOP en general tienen antecedentes de comienzo peripuberal de crecimiento aumentado del pelo, irregularidades de las menstruaciones y sobrepeso. El hirsutismo puede ser progresivo o no, pero los signos manifiestos de virilización por lo común reflejan la presencia de un tumor productor de andrógenos o hipertecosis ovárica. El curso temporal del desarrollo de los signos androgénicos tiene gran importancia; la androgenización reciente de comienzo rápido requiere métodos diagnósticos urgentes y especiales para diferenciar el SOP de otras causa más severas de exceso de andrógenos.

Siempre hay un grado inadecuado de actividad estrogénica, determinada por desarrollo mamario y citología vaginal. En la mayoría de los casos los ovarios quísticos con aumento bilateral de tamaño pueden detectarse por medio del examen bimanual.

Los estudios de laboratorio pueden incluir la determinación de las concentraciones de LH y FSH en suero o plasma. Las relaciones LH/FSH y E1/E2 elevadas son compatibles con el SOP, pero también pueden hallarse en cualquier tipo de estado de anovulación crónica o en otros trastornos, como por ejemplo el síndrome de feminización testicular. La determinación de los niveles séricos de testosterona, androstenediona y DS es útil para establecer el grado y el origen del exceso de andrógenos. También es valiosa la evaluación sonográfica vaginal de ovarios poliquísticos bilaterales para determinar el número y el tamaño de los múltiples folículos quísticos.(5)

Diagnóstico Diferencial.-

Muchos estados que involucran exceso de andrógenos y mayor producción extraglandular de estrógenos simulan el SOP. El desarrollo de un tipo multiquístico de ovarios no es exclusivo del SOP. El ovario, como el testículo, es básicamente un órgano endocrino productor de andrógenos dependiente de LH. La secreción apropiada de estrógenos se produce solo cuando ocurre la maduración folicular ordenada dependiente de FSH. Por lo tanto, cuando la relación LH/FSH esta aumentada, a menudo debido a la acción por retroalimentación periférica acíclica de los estrógenos, se produce la anovulación crónica con aumento de la producción ovárica de andrógenos, con el resultado de un aspecto macroscópico de los ovarios semejante al observado en el SOP.(6)

HIPERTECOSIS OVARICA.

En 1943 Fraenkel describió una lesión patológica no neoplásica del ovario humano caracterizado por la presencia de islas de células tecales luteinizadas en el estroma ovárico a cierta distancia de los folículos. Estudios clínicos, hormonales e histológicos del síndrome de hipertecosis ovárica han revelado los siguientes aspectos notables que los diferencian del SOP:

1. El grado de exceso de andrógenos de origen ovárico, incluidas las testosterona, la androstenediona y la DHT, es mayor en la hipertecosis; en consecuencia, la androgenización es más severa que la que suele hallarse en el SOP:
2. La tasa de formación de estrona es mayor, debido a la mayor tasa de producción de andrógenos.
3. Los niveles de LH y FSH son normales o con frecuencia más bajos que en las mujeres normales.
4. Las pacientes no responden al tratamiento habitual, como el CC, para la reversión de la anovulación crónica.
5. Las islas de células tecales luteinizadas en el estroma ovárico no están presentes en los ovarios de las pacientes con SOP.
6. La resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo son mucho mayor que lo observado en el SOP. Hay correlaciones positivas entre los niveles de insulina y los niveles venosos ováricos de testosterona, androstenediona y DHEA, lo cual sugiere que el hiperinsulinismo tiene relación causal con el hiperandrogenismo producido por los grandes nidos de células luteinizadas en el estroma ovárico. Se considera que la hiperinsulinemia puede desempeñar un papel en el desarrollo de la hipertecosis.(2)

ENFOQUE TERAPEUTICO

Además de restablecimiento de la fertilidad, el objetivo del tratamiento de las pacientes con SOP consiste en reducir la probabilidad de los factores de riesgo y en revertir el hirsutismo. En la mayor parte de los casos es posible establecer la ovulación cíclica y ésta debe de ser la primera consideración.

Citrato de Clomifeno

La efectividad del citrato de clomifeno (CC), un agente antiestrógeno, para inducir la ovulación está muy bien establecida. La tasa de éxito, en especial en las pacientes con una cantidad sustancial de

estrógenos endógenos es alta. La mayoría de las pacientes con SOP responden a un curso de 5 días de 50 a 100mg/día de CC. Si no se produce ciclo ovulatorio en los 3 meses siguientes al último curso de CC, debe repetirse el tratamiento. La dosis de CC debe aumentarse o disminuirse, de acuerdo con el nivel circulante de estrógenos totales.

El CC induce un incremento de la secreción de FSH que es crítico en la iniciación de la función cíclica de los ovarios. Si bien hay un aumento concomitante e indeseado del nivel de LH la maduración folicular se produce, lo que da como resultado un aumento de los niveles de estradiol circulante. Por este efecto de retroalimentación positiva sobre la unidad hipotalámico-hipofisaria el nivel aumentado de estradiol genera la oleada ovulatoria de LH y FSH. Este suceso en general ocurre, en promedio, 7 días después de finalizado el tratamiento. La ovulación y la formación del cuerpo lúteo parecen acompañarse de la reducción de los niveles de testosterona y androstenediona.

A pesar de las extensas investigaciones realizadas, tanto básicas como clínicas, los mecanismos y sitios de acción del CC en la reversión del estado anovulatorio todavía no se han aclarado en su totalidad. Se sugiere que los sucesos ovulatorios iniciados por el CC pueden representar la suma de sus efectos directos sobre el eje H-H-O. Como otros agentes anti-hormonas, el CC puede tener efectos estrogénicos o antiestrogénicos, lo que depende de los sitios blanco y de los medios de estrógenos endógenos.

El CC induce ovulación en aproximadamente 70-85 % de las pacientes aunque solamente el 40-50% se embaraza. Se ha sugerido que la razón más importante para la baja tasa total de embarazos con CC es la discontinuación de la terapia. No hay duda de que la mayoría de los ciclos con CC no son monitorizados, y es recomendable que al menos el primer ciclo de tratamiento si no es que todos debieran ser monitorizados con una combinación de ultrasonidos seriados y valores séricos hormonales. Se ha reportado una tasa de embarazo múltiple del 11 % y una tasa de abortos del 23.6 % principalmente en aquellas con concentraciones séricas elevadas de LH inmediatamente después de la administración de CC (58). Con respecto a anomalías congénitas se ha indicado que no hay evidencias de riesgo incrementado.

Es necesaria la cuidadosa monitorización de la terapia y su discontinuación si la respuesta a la misma es anormal (caracterizada por concentraciones séricas significativamente elevadas de LH, junto con

luteinización prematura y niveles altos de estradiol durante el ciclo). Por lo que resulta útil la medición de los niveles séricos de LH en la fase media folicular y si es anormalmente alta (>10 UI/l) la posibilidad de éxito es baja y el índice de tasa de aborto es elevada. Si hay una respuesta exagerada a 50 mg de CC como ocurre en algunas pacientes con SOP la dosis puede ser disminuida a 25 mg. La terapia con CC deberá ser discontinuada si la paciente es anovulatoria después de que las dosis ha sido incrementada en ciclos consecutivos. Una dosis diaria de más de 100 mg rara vez confiere algún beneficio, dosis de 150 mg o más no confieren beneficios y solo empeoran los efectos colaterales, particularmente un espesamiento del moco cervical y puede también tener efecto antiestrogénico sobre el endometrio. En los EU la dosis máxima de CC aprobada para uso por la FDA es de 100 mg por día por 5 días. Sin embargo, se ha encontrado que altas dosis sean requeridas particularmente en mujeres con sobre peso.

Terapia adyuvante con naltrexone el cual por su acción como bloqueador del receptor opioide puede normalizar la secreción de gonadotrofinas en mujeres con SOP, se ha encontrado que incrementa la eficacia del clomifeno en pacientes previamente no respondedoras. En pacientes resistentes al clomifeno la administración de progesterona previo al CC, en dosis de 50 mg IM por 5 días causó supresión de la FSH y LH, haciendo a estas pacientes respondedoras al CC.

Un disparo ovulatorio en la forma de HCG es raramente requerido y deberá ser dado solamente si ha habido evidencia repetitiva de un folículo no roto por monitorización ultrasonográfica.

El uso de CC es actualmente permitido por sólo 6 meses por su incrementado riesgo de cáncer ovárico. Se encontró una relación entre CC y cáncer de ovario con una terapia de más de 12 meses y en mas casos de uso prolongado la indicación fue infertilidad inexplicable más que anovulación (24).

Se ha sugerido que en mujeres con SOP un moderado incremento del IMC (>25 y <30), sobre peso, pero sin hiperinsulinemia es el principal factor asociado con una respuesta negativa a CC de clomifen; cuando el IMC >30 más hiperinsulinemia es un factor concomitante asociado con una respuesta negativa a CC(56).

Combinación de CC y dexametasona

Luego del tratamiento prolongado con 1 mg de dexametsona se la observado la marcada supresión de la DHEA, el androstenediol y el cortisol, mientras que los niveles elevados de testosterona y androstenediona no se han modificado, con una persistencia de la anovulación. Por lo tanto, el efecto benéfico de la supresión de los andrógenos suprarrenales solamente, continua siendo cuestionable. Sin embargo, en pacientes tratadas con CC combinado con 0.5mg de dexametasona por la noche se ha observado una tasa significativamente más elevada de ovulación y concepción que con el CC solo. Este enfoque terapéutico combinado puede resultar más efectivo en pacientes con orígenes suprarrenal y ovárico del exceso de andrógenos. Una dosis de 0.25mg de dexametasona al acostarse puede normalizar los niveles de andrógenos suprarrenales sin cambios en la secreción de cortisol.

CC después del tratamiento con progestágenos

La administración de un progestágeno da como resultado una marcada reducción del nivel elevado de LH en las pacientes con SOP. Lo que se acompaña de una sustancial disminución de la frecuencia de los pulsos de LH y restableció la actividad opioidérgica hipotalámica. Es necesario evaluar la posibilidad de que la administración cíclica de progestágenos pueda iniciar el suceso ovulatorio.

Se ha informado que el tratamiento con progesterona (50mg por vía IM durante 5 días) en pacientes con SOP resistentes al CC generó una reducción de los niveles de LH y FSH y llevó a la respuesta al CC con evidencias de ovulación en pacientes resistentes al CC con SOP.

Gonadotropina menopáusica humana y hormona foliculoestimulante

Se ha informado que la inducción de la ovulación con la administración de gonadotropina menopáusica humana (hMG) en el SOP ha tenido gran éxito, con tasas de embarazo del 58 al 72%. Debido a los efectos colaterales de la estimulación excesiva y al costo, esta forma de tratamiento debe reservarse para cuando otros métodos hayan fracasado.

La terapia con gonadotropinas está indicada para mujeres con anovulación por SOP quienes ha sido tratadas con antiestrógenos y no han ovulado o a pesar de haber respondido no lograron el embarazo. Sobre la base de la premisa de que los niveles crónicamente bajos de FSH pueden constituir un factor

importante en la falta de maduración folicular es estas pacientes, el uso adecuado de FSH hipofisaria humana purificada es una alternativa terapéutica racional.

GnRH y agonistas de la GnRH

El concepto de que la elevada frecuencia y amplitud de los pulsos de LH en pacientes con SOP puede ser superada por medio de la administración programada de GnRH exógena con una menor frecuencia ha demostrado ser incorrecto. Se han reportado relativamente bajas de ovulación y una tasa incluso menor de embarazos en comparación con otros regímenes médicos. Es probable que la hipersensibilidad de la hipófisis a la GnRH en pacientes con SOP sea el motivo de la mala respuesta a la administración pulsátil de GnRH.

Cuando se regula en menos la secreción de gonadotrofinas endógenas por medio de un agonista de la GnRH y por lo tanto se crea un estado hipogonadotrófico en pacientes con SOP, puede lograrse una notable mejoría de la tasa de ovulación con la función normal del cuerpo lúteo por medio de la administración pulsátil de GnRH. Si se emplea el tratamiento con gonadotrofinas exógenas en lugar del régimen pulsátil con GnRH sigue existiendo el riesgo de embarazos múltiples y de hiperestimulación ovárica.

Hormona del crecimiento y somatostatina

No se cree que la HG tenga un papel significativo como cogonadotrofina en el tratamiento de la anovulación por SOP. Un análogo de la somatostatina de larga acción, el octreotide entre cuyos efectos están la reducción de la hiperinsulinemia, disminución del IGF-1, los niveles de andrógenos y LH e incrementa los niveles de IGF-BP, mejorando el medio endócrino y el funcionamiento ovulatorio cuando es dado con menotropinas, quizá por el costo y la complejidad de la terapia no ha sido ampliamente adoptado. El octreotide no fue más efectivo que el placebo para pacientes con CC resistentes al CC pero redujo los niveles de estradiol y el número de folículos cuando se combinó con FSH urinaria. Por lo tanto puede reducir la incidencia del SHO en pacientes con SOP (57).

Resección en cuña de los ovarios

Desde 1906 se sabe que la resección en cuña de los ovarios en pacientes con SOP en general es seguida por la iniciación de ciclos ovulatorios. Los resultados de este tratamiento, son muy variables.

En el caso del restablecimiento de las menstruaciones regulares la tasa de éxito promedio es de un 80% y solo el 63% de las pacientes quedan embarazadas con posterioridad. En la mayoría de las pacientes pero no en todas, los resultados exitosos de la resección en cuña son permanentes.

El mecanismo por el cual la resección en cuña induce o inicia la ovulación y los ciclos regulares no están claros. Se ha demostrado una disminución marcada pero transitoria de la producción ovárica de androstenediona y una persistente disminución de la secreción de testosterona luego de este tratamiento. También se observa una disminución transitoria acompañantes de los niveles de E1 y E2. Ciertos cambios en los factores intraováricos, como los inhibidores intrafoliculares de la acción de la FSH, pueden ser postulados como responsables de la ovulación postoperatoria:

1. Una reducción local aguda de andrógenos, lo cual da como resultado una disminución de su efecto inhibitor sobre la maduración folicular.
2. Alteraciones de los efectos autocrinos y paracrinos de los factores de crecimiento, lo que permite un microambiente ovárico más favorable para la iniciación de la foliculogénesis.

Actualmente la resección en cuña solo se efectúa en raras ocasiones debido a la facilidad y el éxito del tratamiento con CC y a causa de la frecuente aparición de adherencias postoperatorias que ocasionan infertilidad. Debe considerarse en las pacientes en las que los tratamientos médicos han fracasado o en las pacientes que no los cumplen (24).

Electrocauterización ovárica

Al electrocauterizar folículos quísticos en pacientes con SOP, se consigue la aparición de la ovulación en un número significativo de pacientes. Estudios han confirmado la eficacia de este procedimiento y han demostrado cambios hormonales muy similares a los observados después de la resección en cuña. Por lo tanto, la cauterización ovárica es una opción para la corrección de la falta de ovulación en pacientes con SOP.

La electrocauterización ovárica para SOP normaliza la función ovárica, incluyendo la producción de andrógenos, y los resultados parecen ser estables por más de 18-20 años (59).

Ooforectomía bilateral

Similar a la resección en cuña de ovario, pero sin el riesgo de formación de adherencias. La ovulación se restauró en mujeres con ovarios poliquísticos e infertilidad de larga evolución. El procedimiento se ha hecho por laparotomía aunque también se puede realizar por laparoscopia. Este tratamiento radical deberá ser limitado solamente a mujeres con patología ovárica concomitante que amerite su resección.

(24,60)

Drilling ovárico por laparoscopia

Gjonnaess (1984) reportó un índice de ovulación del 90% y de 80% para embarazos en pacientes sometidas a esta forma de tratamiento. Usando un electrodo unipolar de 300 - 400 W por 2-4 segundos, creando de 8 - 15 cráteres de 2 - 4 mm sobre la cápsula de ambos ovarios. Esta técnica es menos invasiva que la resección en cuña de ovario por laparotomía. La formación de múltiples orificios en la superficie del ovario ya sea con láser o electrocauterio, es un procedimiento conocido como "drilling" Este procedimiento también se ha llamado electrocauterización ovárica laparoscópica, laparoscopia ovárica diatérmica o electrocuagulación laparoscópica.

El ovario es inmovilizado con una pinza laparoscópica, el tratamiento se inicia utilizando la punta de un electrodo sobre ambos ovarios. La punta es insertada perpendicularmente tanto como sea posible en la superficie del ovario. Una duración corta de corriente de corte es usada para ayudar la entrada de la punta, la longitud de la punta es insertada en el ovario y es activada con 40W de corriente de coagulación por 2 segundos en cada punto. Dependiendo del tamaño del ovario se realizan de 10-15 punciones por ovario. Al completar el procedimiento la superficie ovárica es lavada y se dejan de 500 a 1000 cc de solución cristaloide en cavidad peritoneal.

Los cambios hormonales después del procedimiento son similares al de la resección en cuña. Un incremento en las 24-48 hrs después de la cirugía seguido de un decremento de las concentraciones séricas de LH. La disminución es principalmente en la amplitud de los pulsos de LH más que en la frecuencia de los pulsos, las concentraciones séricas de andrógenos disminuyen también después del procedimiento esto es debido a destrucción del estroma ovárico productor de andrógenos y drenaje de

los folículos los cuales tiene alto nivel de andrógenos. La disminución de los niveles periféricos de andrógenos conduce a una disminución en su aromatización periférica a estrógenos. (24)

Implicaciones terapéuticas de las limitaciones dietéticas y la reducción de peso

Hay motivos convincentes para suponer que la obesidad como la ingesta dietética excesiva tienen impacto negativo sobre todas las modalidades médicas y quirúrgicas comentadas. La reducción de peso por la limitación dietética en las personas obesas reduce la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia.

En las pacientes con SOP se produce una marcada mejoría de los parámetros endocrino-metabólicos luego de 2 a 4 semanas de limitaciones dietéticas; un aumento de 2 veces de SHBG se acompaña de una disminución del nivel de testosterona libre, con cambios paralelos de la concentración sérica de insulina e IGF-I. Además, la concentración sérica de IGF-BP-I aumenta de manera significativa con una correlación negativa con el nivel sérico de insulina y una correlación positiva con el nivel sérico de SHBG. La pérdida de peso en pacientes obesas con SOP da como resultado una reducción sustancial del hiperandrogenismo y el retorno de los ciclos ovulatorios en más de una tercera parte de los casos.

También se ha demostrado que el ejercicio moderado, induce un aumento del nivel sérico de IGF-BP-I, junto con la disminución (20%) de la concentración sérica de IGF-I. Así tanto las limitaciones dietéticas como el ejercicio reducen la acción biológica del IGF-I, un proceso que puede ser beneficioso y ayuda al éxito terapéutico de las pacientes con SOP. (2)

INDUCCION DE LA OVULACION EN PACIENTES CON OVARIO POLIQUISTICO

Una proporción considerable de pacientes que sufren de esterilidad y anovulación, muestran una respuesta insuficiente a la medicación antiestrogénica. Las Gonadotrofinas urinarias representan una segunda línea efectiva de tratamiento en este grupo de pacientes. Sin embargo, las posibilidades de desarrollo folicular múltiple y posteriores complicaciones son bastante importantes debido al hecho de que los mecanismos de regulación fisiológicos normales son equivocados por una estimulación directa del ovario.

Los resultados de tratamiento han mejorado de forma sustancial en los últimos años, principalmente a las mejoras en las monitorizaciones de los tratamientos y en la introducción de los regímenes de baja

dosis e incremento progresivo de la dosificación. Sin embargo, actualmente en el tratamiento con gonadotropinas debe ser considerado efectivo pero con alta posibilidad de que haya complicaciones. Hasta en un 50% de las complicaciones (embarazos múltiples, hiperestimulación ovárica y aborto) está relacionada con la estimulación inintencionada de múltiples folículos. Otros factores pueden afectar el resultado de tratamiento con gonadotropinas:

- a) la indicación para el tratamiento,
- b) el diagnóstico en la paciente de anomalías endocrinas (SOP),
- c) peso corporal y edad de la paciente,
- d) medicación previa,
- e) la preparación de gonadotropinas empleadas (HMG versus FSH pura o recombinante),
- f) medicación adyuvante (agonistas de GnRH),
- g) monitorización de la respuesta ovárica,
- h) los criterios de cancelación,
- i) soporte de fase lutea.

SELECCION DE PACIENTES CON SOP PARA LA INDUCCION DE LA OVULACION CON GONADOTROPINAS

En general las pacientes que tienen una respuesta insuficiente al uso de antiestrógenos tienen SOP, la mayoría de estas mujeres van a necesitar gonadotropinas exógenas para inducir la ovulación, las pacientes con SOP son sensibles a estas y las tasas de complicaciones son altas. Los mecanismos que llevan a la anovulación en las mujeres con SOP son desconocidos pero en la mayoría de ellas existen niveles séricos de andrógenos y de LH altos que se cree son responsables de la transformación poliquística de los ovarios. Hay un aumento sustancial de los estrógenos tras la selección de folículo dominante, pero en los ovarios poliquísticos, el desarrollo folicular se detiene en un estado en donde la formación del folículo dominante ocurría bajo condiciones normales. Los niveles de inhibina y de esteroides en folículos individuales muestra que el perfil endocrino no es diferente de los folículos normales no dominantes; por lo tanto hay un desarrollo folicular inicaill normal y una selección folicular alterada en las mujeres con ovarios poliquísticos. En estas mujeres se observan niveles

inmunorreactivos y biorreactivos de FSH normales en suero, sugiriendo que el dintel de FSH para continuar la estimulación folicular debe ser elevado, debido a las anomalías intraováricas.(23,24)

REGIMENES DE GONADOTROPINAS STEP-DOWN PARA INDUCCION DE LA OVULACION

Teniendo en cuenta los mecanismos reguladores que están detrás del desarrollo folicular normal, se debe considerar que la aproximación empírica del "step-up" en bajas dosis ignora varias de sus características, la relativa vida media de la FSH (30-40 hrs), tras la administración intramuscular va a tener unos niveles de saturación en suero de FSH, aproximadamente 5-7 días con gonadotropinas en cantidades iguales. Por ello, la FSH se va a acumular en suero y va a alcanzar los niveles máximos en la fase folicular tardía, algo completamente opuesto a las circunstancias normales. Los mecanismos que aseguran el desarrollo monofolicular son sobrepasados y los folículos son rescatados de la atresia. Es más, durante la existencia de niveles de FSH elevados, folículos adicionales van a ser reclutados y van a ser madurados. Las diferencias en la magnitud de la estimulación ovárica que siguen a la administración de dosis similares de gonadotropinas en fecundación in vitro, son dependientes de la magnitud de la acumulación folicular tardía de FSH. Los regímenes de bajas dosis y "step-up" pueden obviar las situaciones fisiológicas, ya que el dintel de FSH será sobrepasado de forma menos importante y la ventana de FSH puede que no sea tan amplia. Sin embargo no está claro que se pueda ganar si se mantiene por un periodo de tiempo mayor antes de alcanzar el dintel de la FSH, o sea el ovario puede o no ser sensibilizado alcanzando niveles altos de FSH al final de la fase folicular; incluso sobreestimulación con dosis bajas de gonadotropinas. Las circunstancias fisiológicas no deben ser imitadas durante la inducción de la ovulación con gonadotropinas desacuerdo a los regímenes de dosis "step-down" ya que sobretodo las pacientes con SOP sufren disfunción ovárica y la mayoría de ellas deben de tener anomalías intraováricas.. Por ello, debe ser tenido en cuenta que los ovarios de estas mujeres pueden responder en forma diferente en comparación con los normales y por lo tanto las dosis administradas deben ser ajustadas de acuerdo a la estimulación de la respuesta ovárica individual. Por esta razón, una selección de las pacientes y una monitorización adecuada de la respuesta ovárica es muy importante y un mejor entendimiento de las anomalías ováricas y de las diferencias que existen entre los diferentes dinteles de FSH en estas mujeres va a mejorar todavía más los resultados del

tratamiento. Al comparar un régimen de step-down con una dosis fija de FSH, sugieren tasas similares de ovulación con menores cantidades de FSH y menos folículos de tamaño mediano en régimen de step down. Con estos resultados se puede pensar que: un incremento rápido de los niveles séricos de FSH, por encima del dintel de FSH no sería dañino si fuese seguido de una disminución subsecuente, resultando en una ventana de FSH estrecha; el folículo dominante continuaría creciendo aunque la dosis de gonadotrofinas y los niveles séricos de FSH disminuyeran; encontrar menos desarrollo folicular múltiple.

Con el régimen de step-down inicial de 225 UI/día durante 2 días seguidos de 150 UI/día en forma fija, con una disminución subsecuente a 75 UI/día intramuscular; o bien, con dosis inicial de 150 UI/día seguidas de dosis decrecientes a 75 UI/día, se encontró que una proporción considerable de pacientes se pudo obtener un desarrollo monofolicular que es totalmente indistinguible de circunstancias normales. Indicando que, al menos en una proporción de pacientes, el desarrollo folicular es normal una vez que el crecimiento ha sido estimulado mediante una elevación transitoria de la FSH. Por lo tanto, parece razonable sugerir que al menos hasta cierto punto los mecanismos fisiológicos todavía están operando en estas pacientes. Sin embargo, la respuesta de las pacientes es heterogénea. Esta respuesta variable no está relacionada con las diferencias en los niveles séricos de FSH y por lo tanto representa dinteles variables de FSH, sino por la sensibilidad ovárica diferente en estas mujeres con SOP..

Las tasa de ovulación en pacientes con SOP y estimulación ovárica con FSH son de 84%, tasa de embarazo de 18% por ciclo ovulatorio, tasa acumulada de embarazo de 51% con un 6% de embarazos múltiples. (24)

FIVTE EN PACIENTES CON OVARIOS POLIQUISTICOS

INTRODUCCION

A pesar de los tratamientos empleados para la anovulación y esterilidad asociada a los ovarios poliquísticos, existe un grupo considerable de pacientes en las que no se consigue el embarazo en ausencia de otros factores causantes de esterilidad.

Cuando se emplea el citrato de clomifeno, entre un 20-25% va a ser resistente al tratamiento, y la tasa acumulada de gestación no supera el 40-50%. Esto tal vez se justifique por el estímulo simultáneo que el clomifeno produce de la secreción hipofisaria tanto de FSH como de LH, reduciendo esta última la tasa de gestación, a lo que se añadiría el efecto antiestrogénico sobre el moco cervical y posiblemente también sobre el endometrio.

El empleo de gonadotropinas humanas con dosis estándar en el tratamiento inductor de la ovulación en estas pacientes, consigue bajas tasas de gestación (<30%), con una elevada incidencia de embarazos múltiples (30%) y un alto riesgo de aparición del síndrome de hiperestimulación ovárica. Protocolos de estimulación con dosis bajas, no mejoran las tasas de gestación, si reducen la frecuencia de embarazos múltiples y de hiperestimulación. La administración pulsátil de GnRH no ha cumplido las expectativas deseadas, consiguiendo bajas tasas de ciclos ovulatorios (50%).

El tratamiento quirúrgico de la anovulación en pacientes con SOP mediante sus distintas modalidades, desde la coagulación monopolar o bipolar a los distintos tipos de láser pasando por la clásica resección en cuña, han caído en desuso por la breve duración de sus efectos benéficos (6 meses aproximadamente), la formación de adherencias postquirúrgicas en un 20% de los casos y el riesgo de favorecer la atrofia ovárica.

Las distintas técnicas de fecundación in vitro ofrecen una alternativa terapéutica, consiguiendo tasas de gestación comparables a las obtenidas con otras causas de esterilidad. No obstante existen una serie de peculiaridades propias de este tipo de pacientes que van a caracterizar tanto la estimulación ovárica como los resultados obtenidos, como son la elevada sensibilidad de los SOP a las gonadotropinas que resulta en una alta respuesta ovárica con elevados niveles de estradiol que dificultaran la implantación y una mala calidad ovocitaria.

USO DE ANALOGOS DE GnRH EN PACIENTES CON SOP

El empleo de los análogos de la GnRH en los protocolos de FIV es una práctica habitual, permitiendo la obtención de múltiples folículos maduros y sincrónicos. Las pacientes diagnosticadas con SOP presentan niveles elevados de andrógenos en el líquido folicular y altas cifras basales de LH. Un ambiente androgénico en el interior del folículo puede asociarse con folículos atrésicos y el empleo de

aGnRH puede mejorar la tasa de fecundación. Al comparar los niveles en líquido folicular de andrógenos, estradiol y progesterona de pacientes con SOP y controles, no se encuentran diferencias entre las que recibieron aGnRH y las que no. En células de la granulosa de pacientes que recibieron aGnRH los niveles de andrógenos y progesterona son más bajos, aunque la actividad de la aromatasas permaneció inalterada. La administración de aGnRH a estas pacientes reduce los niveles de andrógenos intrafolículos que llevan a la atresia al folículo, podría justificar, en parte, el mayor número de folículos inducidos tras la estimulación con gonadotropinas. Sobre la hiperinsulinemia, la resistencia a la insulina o los niveles de IGF.1 o IGFBP-1, los aGnRH no ejercen ningún efecto.

Una gran contribución de los aGnRH en el tratamiento de pacientes con SOP es la reducción de los niveles de LH en la fase folicular del ciclo menstrual, lo que va a contribuir a reducir el número de ciclos cancelados y las tasas de abortos, y a mejorar la calidad embrionaria en estas pacientes. Se sabe que los niveles elevados de LH durante la fase folicular producen luteinización prematura, lo que reinicia la meiosis del oocito y terminando en la cancelación del ciclo, la aGnRH disminuye la tasa de cancelaciones.

La presencia de progesterona en el líquido folicular (marcador de la luteinización prematura) se asocia con alteraciones en la morfología tanto del ovocito como del embrión, y una disminución en la fecundación y división celular.(61,62).

Las pacientes con SOP tienen un riesgo elevado de aborto precoz, y se cree que esto es debido a un incremento en los niveles de LH. Si los valores de LH en suero están elevados, aunque la paciente tenga ciclos menstruales regulares, las posibilidades de que aborte si queda embarazada aumentan hasta 5 veces.

El tratamiento conjunto de aGnRH y gonadotropinas reduce los niveles de LH durante la fase folicular del ciclo menstrual disminuyendo la luteinización prematura.(24,25)

PROTOCOLO DE ESTIMULACION

El crecimiento folicular y ovocitario depende básicamente del estímulo de la FSH. Tan sólo son necesarias mínimas cantidades de LH, como las que existen bajo supresión hipofisaria con aGnRH, y su

exceso puede ser perjudicial. Se han ensayado distintos protocolos de inducción de la ovulación para FIV.

Con el CC no todas las pacientes responden, hasta un 25% son resistentes al clomifeno, no es útil en los protocolos de superovulación, ya que la respuesta folicular no suele ser muy elevada y, por lo tanto, se obtiene un reducido número de embriones; además estimula la secreción de GnRH desde el hipotálamo, con la consiguiente elevación no sólo de la FSH, sino también de la LH, aumentando los niveles basales de LH.

Con el empleo de hMG se ha encontrado una mayor frecuencia de embarazos múltiples y de síndrome de hiperestimulación ovárica, con una tendencia a menor tasa de fecundación, pero con mayor número de ovocitos obtenidos.

Con el advenimiento de la FSH pura se hubo un entusiasmo al no contener LH de las hMG, por lo tanto mejoraría el número de ciclos ovulatorios y la tasa de gestación, reduciendo los efectos indeseables de la hMG. Pero la experiencia ha demostrado que a pesar de este entusiasmo, la FSH pura no mejora la tasa de ovulación cuando se compara con la hMG y no reduce la aparición del SHO. Cuando se comparó la FSH con hMG como alternativa al CC en pacientes que no respondieron a este fármaco, no se encontraron diferencias significativas en la tasa de ovulación, en el tiempo de administración del tratamiento ni en el número de ampollas utilizadas.

Dos trabajos recientes compararon la FSH con la hMG en la inducción de ovulación en pacientes con SOP incluidas en protocolos de FIV y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la duración de la estimulación, el número de ampollas utilizadas, número de ovocitos recuperados, el porcentaje de ovocitos maduros, la tasa de fecundación, la tasa de embarazo, ni tampoco en la frecuencia de SHO o de ciclos cancelados. Los únicos beneficios encontrados fueron una mayor sincronización en el crecimiento folicular y en la madurez ovocitaria en las pacientes con SOP en las que se empleó GnRH.(23,24)

GONADOTROPINAS RECOMBINANTES

Desde que Germond en 1992 obtuvo el primer embarazo con FSH recombinante se han escrito varios trabajos del uso de este en pacientes con SOP.

Al comparar FSH recombinante con FSH purificada de orina en pacientes que recibieron busirelina como GnRH y no encontraron diferencias significativas ni en los niveles de estradiol, ni en el número de ovocitos recuperados, lo que sugiere que tanto el preparado sintético como el natural puede ser utilizado a dosis similares. No obstante, el empleo de gonadotropinas recombinantes supone grandes ventajas frente al empleo de gonadotropinas derivadas de la orina, aunque éstas no se reflejen en los resultados clínicos. Entre las ventajas se encuentran el empleo de hormonas en su estado más puro no contaminadas con otras hormonas (LH), el reducir la variabilidad entre lotes, la posibilidad de ofrecer una alternativa válida a la producción actual basada en la variante oferta de orina de mujeres postmenopáusicas, la baja capacidad inmunogénica de la proteína por su alta pureza, y el hecho de que la cantidad de proteína administrada a la paciente sea menor, lo que facilita la administración subcutánea.(24)

RESULTADOS DEL FIV EN PACIENTES CON SOP

El éxito del FIV viene determinado básicamente por la calidad de los gametos. la receptividad endometrial y la perfecta sincronización de ambos. Se ha cuestionado si las pacientes con SOP tienen los mismo resultados en FIV/ICSI que el resto de las pacientes, ya que tanto la calidad ovocitaria como la receptividad del endometrio con los altos niveles de estradiol que suelen alcanzar estas pacientes pueden estar alteradas. Las pacientes con SOP son más sensibles a la estimulación, produciendo un mayor número de folículos, y extrayendo más ovocitos; la tasa de fecundación es algo menor en ellas, pero no así en la tasa de división y en la tasa de embriones transferidos.

Se sabe que a medida que aumenta el número de ovocitos extraídos, disminuye la tasa de fecundación, implantación y de embarazo, esto se observa en las grandes respondedoras, como las pacientes con SOP. Una hipotética explicación a esta calidad alterada estaría en los efectos de la insulina sobre la producción de progesterona y andrógenos. En las pacientes con resistencia periférica a la insulina, los niveles de insulina elevados estimulan la producción de progesterona en el folículo, lo que puede inducir un exceso de madurez ovocitaria, afectando la implantación. La insulina aumenta también la producción de andrógenos intraováricos, cuyos niveles se correlacionan negativamente con la posibilidad de conseguir gestación. La hiperplasia tecal característica del SOP, produce altas cantidades de

androstenediona y testosterona intrafolicular, que son convertidos a estrógenos en respuesta a la estimulación con FSH exógena. A cambio, el incremento en los estrógenos intraováricos sensibiliza a los receptores de FSH en el foliculo.

La calidad ovocitaria en mujeres con SOP no es peor que en grupos control, esto es beneficioso porque las pacientes con SOP son buenas donantes de ovocitos para pacientes sin SOP. Por lo tanto no se pueden englobar en un mismo grupo a todas las pacientes con SOP, desde un simple hallazgo casual en la primera exploración ecográfica de un ovario con apariencia de SOP hasta la paciente diagnosticada con SOP con plena expresividad clínica.(26)

SINDROME DE HIPERESTIMULACION OVARICA Y SOP

La hiperestimulación ovárica es una complicación frecuente de la insucción de la ovulación en pacientes con SOP, pudiendo llegar a producir una serie de complicaciones conocidas como síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), que junto con el agrandamiento ovárico, puede acompañarse en casos graves de ascitis, hidrotórax con dificultad respiratoria, hipotensión arterial, taquicardia , hemoconcentración con oliguria, pudiendo llegar a la falla renal, disfunción hepática y accidentes trombóticos.

El perfil clínico de la paciente con alto riesgo de SHO es aquella joven, delgada, que con un número bajo ampollas de hMG desarrolla niveles de estradiol y múltiples folículos pequeños. Con los niveles altos de estradiol en fase folicular precoz, así como de prolactina, sugiere que existen folículos en diferentes estadios de maduración, y esta asincronia madurativa, que favorece al SHO, es similar a la observada en el SOP.

Se cree que el SHO está relacionado con la acumulación de FSH al final de la fase folicular, la respuesta es mejor en pacientes con FSH mayor el día de la administración de la hCG. En su patogénesis poco clara, la vasodilatación periférica, en íntima relación con el sistema renina-angiotensina-aldosterona ovárico y los niveles altos de estradiol, juegan un papel fundamental.

Para la prevención del SHO en las pacientes con SOP se puede realizar:

- Supresión de la administración de la hormona hCG en pacientes con riesgo de desarrollar el SHO, cancelando el ciclo, o bien, reduciendo a la mitad la dosis ovulatoria de hCG a 5000 UI.

- Sustituir la hCG por aGnRH para desencadenar la ovulación, sólo válido en ciclos de FIV sin desensibilización hipofisaria.
- Suspender el tratamiento con hMG/FSH temporalmente hasta que desciendan los niveles de estradiol, y entonces administrar la hCG.
- Infusión de albúmina en el momento de la punción para reducir el escape de líquido en un tercer espacio, lo que parece reduce la severidad del síndrome y permite el manejo ambulatorio.
- Utilizar un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, como el captopril, para frenar la implicación del SRAA en la génesis del SHO.
- Emplear protocolos alternativos de estimulación, tratando de simular los niveles fisiológicos de FSH en un ciclo natural, más bajos en la fase folicular media y tardía, como en el protocolo de step-down.
- Como se sabe, el embarazo empeora el SHO por lo que se ha llegado a proponer la congelación selectiva de los embriones en mujeres con riesgo de presentar SHO.(24)

MATERIAL Y METODOS

Se realizó la revisión de 714 expedientes clínicos de mujeres que acudieron al servicio de esterilidad del Instituto Nacional de Perinatología en el período comprendido de enero a diciembre de 1996, clasificando a las pacientes en base a su factor alterado. Correspondiendo a factor endocrino ovárico 152 pacientes, excluyendo a las pacientes con otras causas conocidas de hiperandrogenismo femenino tales como hiperplasia adrenal congénita, tumores secretores de andrógenos, hiperprolactinemia y tiroidopatías, restando solo 74 pacientes que tuvieron como diagnóstico final Síndrome de Ovarios Poliquísticos. Evaluando en cada uno de estos expediente los criterios diagnósticos, clínicos, bioquímicos y de gabinete utilizados; así como, tipo de esterilidad, el manejo establecido y resultados obtenidos. Describiendo la frecuencia de alteraciones menstruales, sobrepeso y obesidad, hiperandrogenismo clínico (acné, hirsutismo, voz ronca, alopecia, clitoromegalia, y acantosis nigricans), hiperandrogenismo bioquímico (determinaciones de testosterona libre), relación glucosa /insulina, y progesterona (frecuencia de anovulación), además de la descripción de los esquemas de inducción de ovulación utilizados y sus resultados.

RESULTADOS

Se obtuvieron 74 pacientes con diagnóstico final de síndrome de ovario poliquístico, con edad promedio de 29 años (20 - 37). De estas el 28.4% (21/74) con esterilidad secundaria, y el 71.6% (53/74) con esterilidad primaria. Con un promedio de tiempo de esterilidad de 5 años (2 - 18 años). En relación al índice de masa corporal, se obtuvo una frecuencia de 20.2% (15/74) de pacientes con sobrepeso (IMC 27-30 kg/m²), 28.3 % (21/74) con obesidad (IMC>30 kg/m²), el restante 51.3 % (38/74) con peso normal. El peso promedio de las pacientes fue de 65.4 kg (42 - 97.2 kg). El 31% (23/74) se reportó con patrón menstrual normal, el restante 69 % (51/74) con alguna alteración menstrual, que fueron: opsomenorrea 39.1 % (29/74), amenorrea 4 % (3/74), oligomenorrea 4 % (3/74), hipermenorrea 4 % (3/74); y en un 17.5 % (13/74) combinación de dos o más alteraciones menstruales.

La frecuencia de manifestaciones clínicas de hiperandrogenismo fueron: hirsutismo 20.3 % (15/74), acné 2.7 % (2/74), acantosis 6.8 % (5/74); no hubo casos reportados de voz ronca, alopecia e hiperclitoromegalia. El hiperandrogenismo bioquímico se valoró mediante la determinación de

MATERIAL Y METODOS

Se realizó la revisión de 714 expedientes clínicos de mujeres que acudieron al servicio de esterilidad del Instituto Nacional de Perinatología en el período comprendido de enero a diciembre de 1996, clasificando a las pacientes en base a su factor alterado. Correspondiendo a factor endocrino ovárico 152 pacientes, excluyendo a las pacientes con otras causas conocidas de hiperandrogenismo femenino tales como hiperplasia adrenal congénita, tumores secretores de andrógenos, hiperprolactinemia y tiropatías, restando solo 74 pacientes que tuvieron como diagnóstico final Síndrome de Ovarios Poliquísticos. Evaluando en cada uno de estos expediente los criterios diagnósticos, clínicos, bioquímicos y de gabinete utilizados; así como, tipo de esterilidad, el manejo establecido y resultados obtenidos. Describiendo la frecuencia de alteraciones menstruales, sobrepeso y obesidad, hiperandrogenismo clínico (acné, hirsutismo, voz ronca, alopecia, clítoromegalia, y acantosis nigricans), hiperandrogenismo bioquímico (determinaciones de testosterona libre), relación glucosa /insulina, y progesterona (frecuencia de anovulación), además de la descripción de los esquemas de inducción de ovulación utilizados y sus resultados.

RESULTADOS

Se obtuvieron 74 pacientes con diagnóstico final de síndrome de ovario poliquístico, con edad promedio de 29 años (20 - 37). De estas el 28.4% (21/74) con esterilidad secundaria, y el 71.6% (53/74) con esterilidad primaria. Con un promedio de tiempo de esterilidad de 5 años (2 - 18 años). En relación al índice de masa corporal, se obtuvo una frecuencia de 20.2% (15/74) de pacientes con sobrepeso (IMC 27-30 kg/m²), 28.3 % (21/74) con obesidad (IMC>30 kg/m²), el restante 51.3 % (38/74) con peso normal. El peso promedio de las pacientes fue de 65.4 kg (42 - 97.2 kg). El 31% (23/74) se reportó con patrón menstrual normal, el restante 69 % (51/74) con alguna alteración menstrual, que fueron: opsomenorrea 39.1 % (29/74), amenorrea 4 % (3/74), oligomenorrea 4 % (3/74), hipermenorrea 4 % (3/74); y en un 17.5 % (13/74) combinación de dos o más alteraciones menstruales.

La frecuencia de manifestaciones clínicas de hiperandrogenismo fueron: hirsutismo 20.3 % (15/74), acné 2.7 % (2/74), acantosis 6.8 % (5/74); no hubo casos reportados de voz ronca, alopecia e hiperclítoromegalia. El hiperandrogenismo bioquímico se valoró mediante la determinación de

testosterona libre (> 3.9 pg/ml) encontrando al 84.4 % de las pacientes con valores normales, por lo tanto el 15.6 % restante con niveles elevados de testosterona. La determinación de androstenediona se encontró elevada en el 9.4 % de las pacientes (7/74).

La relación LH/FSH se encontró mayor de 2 en el 44.3 % (32/74) y en el restante 55.7 % (42/74) en límites normales. La frecuencia de pacientes anovulatorias (progesterona < 5 ng/ml) fue de 79.7 % (59/74) y el restante 20.3 % con progesterona ovulatoria.

Se detectó hiperinsulinemia en el 20.3 % de las pacientes (15/74) y en el restante 79.7 % (59/74) con niveles normales. La relación glucosa/insulina fue menor de 4.5 en el 17.6 % (13/74) y mayor de 4.5 en el 82.4 % (61/74).

En cuanto al diagnóstico de SOP por ultrasonografía se encontró USG compatible con SOP en el 17.6 % (13/74), reportado como US normal en el 52.7 % (39/74) y no se realizó USG en el 29.7 % (22/74).

La estimulación ovárica se realizó antes del diagnóstico definitivo en el 10.8 % de las pacientes (8/74), después del diagnóstico en el 39.2 % (29/74), fue diferida en el 32.4 % (24/74) y se desconoce en el 17.6 % (13/74) de las pacientes.

En cuanto al manejo de inducción de ovulación de estas pacientes se obtuvieron los siguientes resultados; 31 (41.8 %) pacientes fueron estimuladas con el esquema de citrato de clomifeno (CC) y gonadotropina coriónica humana (HCG) obteniendo una tasa de embarazos del 25.8 % (8/31), con un promedio de ciclos estimulados de 3.9 (con un mínimo de 1 y un máximo de 6). 5 (6.7 %) pacientes recibieron manejo con menotropinas (hMG), observando un 20 % de tasa de embarazo (1/5), con un promedio de ciclos estimulados de 2.6 (mínimo de 1 y un máximo de 4), solamente una paciente recibió estimulación con FSH recombinante (1.35 %), sin lograr embarazo, se obtuvo una tasa de embarazos espontáneos en el 5.4% (4/74). El resto de las pacientes revisadas se desconoce su manejo (13/74) y en otras el mismo fué diferido (24/74).

DISCUSION

En este estudio descriptivo, retrospectivo y transversal, en el que se realizó la revisión de expedientes de pacientes con diagnóstico final de Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP), se observó un porcentaje del 71.6 % de esterilidad primaria y del 28.4 % de esterilidad secundaria, con un promedio de 5 años de evolución del problema de esterilidad, siendo este punto el motivo principal de ingreso para el estudio de estas pacientes. Esta manifestación clínica aunque fue incluida en la descripción original de SOP por Stein y Leventhal, sólo es presentada por un subgrupo de mujeres con SOP como característica inicial. Hay incrementada evidencia que sugiere que mujeres con SOP tienen una mayor incidencia de pérdidas gestacionales espontáneas, cuyo mecanismo causal se desconoce. Los hallazgos de frecuencia de esterilidad del estudio son comparables al porcentaje reportado en la literatura que va del 35 al 94 % con un promedio de 74% de frecuencia (2,5,19).

La obesidad (definida por algunos con $IMC \geq 27 \text{ kgm}^2$) es observada en el 30 - 50 % de las mujeres con SOP y estuvo presente en el 60 % de las pacientes inicialmente descritas por Stein y Leventhal. La obesidad de las mujeres con SOP es frecuentemente caracterizada por una distribución de grasa que favorece al segmento corporal superior (índice cintura cadera aumentado), en nuestra revisión se detectó un 51.3 % de mujeres con peso normal, 20.2 % con sobrepeso y un 28.3 % de obesidad (5,6,7).

Dentro de las alteraciones del patrón menstrual en las mujeres con SOP se menciona a la oligomenorrea, amenorrea o sangrado disfuncional como los síntomas tempranos y dominantes del componente anovulatorio del SOP, los cuales ocurren en un cerca de 75 % de los casos de SOP. Otros autores mencionan que la oligomenorrea puede ser explicada por el SOP en aproximadamente en el 85 - 90 % de las mujeres, mientras que, el 30 - 40 % de las pacientes amenorreicas se ha reportado que tienen este síndrome (6,7,19,54).

Los hallazgos de la revisión coinciden con los expresados con otros autores, ya que las principales alteraciones menstruales fueron opsomenorrea (39.1 %), amenorrea (4 %) y oligomenorrea (4 %).

Aunque ha sido reportado que algunas mujeres con SOP tienen menstruaciones regulares, no se cuenta con estudios sistemáticos que evalúen la prevalencia de función ovulatoria en estas mujeres y que valoren los patrones endócrinos en mujeres hiperandrogénicas que reportan tener ciclos regulares.

Carmina y cols. sugieren en un estudio que el 66 % de las mujeres con hiperandrogenismo y con evidencia de ovulación tienen algunas características del SOP (54), la razón de que estas mujeres mantengan función menstrual ovulatoria normal a pesar de su hiperandrogenismo es difícil de establecer y será motivo de posteriores investigaciones. También se ha reportado que el 40 % de las mujeres hirsutas hiperandrogénicas tienen menstruaciones regulares.

Dentro de nuestro grupo de pacientes se encontró un 31 % de pacientes con patrón menstrual normal, además, un 20.3 % fueron ovulatorias y el 79.7 % anovulatorias, esto último una condición característica del SOP, al ser este la causa más común de los estados anovulatorios (6).

Dentro de las características clínicas del SOP encontramos que sólo el 29.8 % de las pacientes manifestaron algún signo de hiperandrogenismo, siendo el hirsutismo (20.3 %) la manifestación más frecuente, seguida de acantosis (6.8 %) y de acné (2.7 %); sin encontrarse reporte de otros signos de hiperandrogenismo como alopecia, voz ronca, e hiperclitoromengalia, que serían signos severos de virilización, los cuales son muy poco frecuentes en el SOP y más harían pensar la sospecha de un tumor productor de andrógenos o hipertecosis, la cual es el extremo final del espectro clínico del SOP (6).

La expresión clínica más distintiva del SOP es el excesivo crecimiento del pelo (hirsutismo), lo cual ocurre aproximadamente en el 80 % de las pacientes (19).

Dependiendo de los andrógenos medidos y de la técnica empleada, el 50 - 90 % de las mujeres con SOP tienen elevados los niveles séricos de andrógenos. Otros estudios reportan que el 30 - 50 % de las mujeres con SOP tienen niveles normales de testosterona en suero (49). También se ha sugerido que el índice más apropiado para valorar hiperandrogenismo es la medición de los niveles séricos de testosterona libre. Nuestra población revisada presentó un 15.6 % de hiperandrogenismo detectado por niveles séricos de testosterona libre y de 9.4 % en relación a niveles elevados de androstenediona, este último poco confiable su valor reportado, dado que su determinación sólo fue detectada en 15 de las 74 pacientes con diagnóstico de SOP.

Actualmente, hay consenso general en cuanto a que la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia pueden estar presentes en una proporción de mujeres con SOP, independientemente de si hay obesidad

o no y esto se correlaciona con los niveles séricos de andrógenos (8,11). La naturaleza de la compleja interrelación de hiperandrogenismo, distribución grasa corporal y resistencia a la insulina resulta incierta; pero la insulina parece afectar la secreción, y metabolismo de los andrógenos más que a la inversa (7). Varios estudios han concluido que existen mujeres obesas que presentan hiperinsulinemia sin hiperandrogenismo, sugiriendo que la resistencia a la insulina precede al hiperandrogenismo, y que cuando hay hiperandrogenismo e hiperinsulinemia sin obesidad, se infiere que la resistencia a la insulina parece ser independiente de la edad, y por último que cuando los niveles de andrógenos llegan a ser mayores, alteraciones en la curva de la glucosa empiezan a aparecer, sugiriendo que los andrógenos agravan la resistencia a la insulina (11,12,13,14).

La prevalencia de hiperinsulinemia ha sido reportada de hasta 86.6 % en mujeres obesas con SOP y de 64.3 % en mujeres delgadas con SOP; otros mencionan una prevalencia entre 40 - 70 % con mayor incidencia en mujeres obesas (22,53).

El grupo de pacientes revisado mostró una frecuencia de hiperinsulinemia del 20.3 %. Con la medición de los niveles de glucosa e insulina en todas las mujeres con diagnósticos de SOP se establece la relación glucosa/insulina que al reportarse ≤ 4.5 (basal) podrá diferenciarse adecuadamente a las pacientes con SOP e hiperinsulinemia de aquellas normoinsulinémicas, estableciendo un diagnóstico temprano, lo que ayudaría a prevenir el empeoramiento de enfermedades relacionadas a la hiperinsulinemia, como la elevada incidencia de diabetes mellitus no insulino dependiente (15 %) e hipertensión arterial (40 %) que se reporta en la literatura (8,11,34).

El diagnóstico de SOP fue por muchos años basado en una elevada relación LH/FSH, sin embargo, llegó a ser obvio que tal definición no se ajustó a buen número de casos con el fenotipo clínico de SOP, indicando una falta de sensibilidad del mencionado criterio (6).

El hallazgo de incrementadas concentraciones plasmáticas de LH o concentraciones normales o bajas de FSH, pueden sugerir una alteración en el eje hipotálamo hipófisis que conduce o contribuye a las manifestaciones del SOP, sin embargo, la LH es secretada por la hipófisis en forma pulsátil, y patrones pulsátiles anormales pueden ser encontrados en diferentes condiciones clínicas asociadas con

irregularidades menstruales (por ejemplo: prolactinomas, hiperplasia adrenal congénita, tumores ováricos productores de andrógenos, etc.) (3).

En la presente revisión encontramos un porcentaje de 44.3 % de pacientes con relación LH/FSH mayor de 2.0 y un 55.7 % con una relación normal.

Más recientemente, el USG transvaginal de la morfología ovárica ha sido usado para ayudar al diagnóstico de SOP. Swanson y cols. fueron los primeros en describir los hallazgos ultrasonográficos asociados con SOP (27). Numerosos parámetros han sido propuestos para definir SOP por USG pero hasta ahora no hay consenso sobre su uso para el diagnóstico. Se menciona el incrementado estroma ovárico como el punto diagnóstico de más valor para diagnóstico de SOP.

Entre nuestras pacientes, únicamente el 17.6 % tuvieron reporte ultrasonográfico compatible con SOP, siendo un porcentaje elevado (52.7 %) el que tuvo ultrasonido reportado como normal, por lo que continua siendo impreciso el valor diagnóstico del ultrasonido para el establecimiento del diagnóstico definitivo de SOP.

Sobre el punto de inducción de ovulación, en la presente revisión se obtuvo un 41.8 % de pacientes estimuladas con el esquema de citrato de clomifeno + HCG el cual ha sido tradicionalmente administrado como terapia de primer elección. Con reportes de inducción de la ovulación de hasta 70 - 85%, aunque con tasa de embarazo del 40 - 50 %, su utilidad después de 6 ciclos con respuesta ovulatoria adecuada es cuestionable y hace a la paciente candidata a manejo con gonadotrofinas u otras técnicas de reproducción (24). La tasa de embarazo de nuestras pacientes con dicho esquema fue de 25.8 %.

TABLA I

ALT. MENSTRUALES	NO. PACIENTES	0%
NORMAL	23	31
OPSOMENORREA	29	39
AMENORREA	3	4
OLIGOMENORREA	3	4
HIPERMENORREA	3	4
COMBINADO	13	17.5
TOTAL	74	100

TABLA II

MANIFESTACIONES CLINICAS	NO.	%
HIRSUTISMO	15	20.3
ACNE	2	2.7
ACANTOSIS NIGRICANS	5	6.8
SIN MANIFESTACIONES	52	70.2

TABLA III

MANIFESTACIONES	BIOQUIMICAS DE	HIPERANDROGESNISMO
TESTOSTERONA LIBRE		
	> 3.9 pg/ml	15.6 %
	< 3.9 pg/ml	84.4 %

TABLA IV

INSULINA Y SOP		
INSULINA NORMAL	59	79.7 %
HIPERINSULINEMIA	15	20.7 %
RELACION GLUCOSA INSULINA < 4.5	13	17.6 %
RELACION GLUCOSA INSULINA > 4.5	61	82.6 %

TABLA V

OVULACION Y SOP		
PROGESTERONA	< 5	79.7 %
PROGESTERONA	> 5	20.3 %

TABLA VI

IMC Y SOP		
NORMAL IMC<27	38	51.3 %
SOBREPESO IMC 27-30	15	20.3 %
OBESIDAD IMC >30	21	28.4 %

TABLA VII

RELACION LH/FSH		
NORMAL	42	55.7 %
ANORMAL (>2)	32	44.3 %
TOTAL	74	100%

TABLA VIII

	ESTIMULACION OVARICA		EMBARAZO NO.	SOP	PORCENTAJE
	CICLO				
CC + HCG	1 - 6	3.9	25.8 %	31	41.8 %
HMG	1 - 4	2.6	20.0 %	5	6.7 %
FSH	-	-	-	1	1.35 %
DIFERIDO	-	-	-	24	17.6 %
DESCONOCE	-	-	-	13	32.4 %
TOTAL			45.8 %	74	100%

BIBLIOGRAFIA

1. Jubiz W., Mad M. *Endocrinología Clínica. Ovario*. 3a. Ed. 1996:503-30.
2. Yen S., Jaffe R. *Endocrinología de la reproducción . Anovulación crónica causada por trastornos endocrinos periféricos*. Editorial Panamericana. 3a. Ed. 1991:603-57.
3. Ehrmann D, Barnes R, Rosenfield R. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocrine Reviews* 1995;16(3):322-43.
4. Dunaif A. insulin resistance and the polycystic ovary syndrome mechanism and implications for pathogenesis. *Endocrine Reviews* 1997;18(6):774-800.
5. Taylor A. Polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27(4):877-97.
6. Dewailly D. *Bailliere's Clin Obstet Gynaecol* 1997;11(2):349-67.
7. Franks S. polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995;333(13):853-61.
8. Parra A, Ramirez A, Espinoza de los Monteros A. Fasting glucose/insulin ratio. An index to differentiate normo from hyperinsulinemic women with polycystic ovary syndrome. *rev Invest Clin* 1994;46(5):383-8.
9. Douchi T, Ijuin H, Nakamura S, Oki T, Yamamoto Sh, Nagata Y. Body fat distribution in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1995;86:518-9.
10. Nobels F, dewailly D. Puberty and polycystic ovarian syndrome: the insulin/insulin-like growth factor I hypothesis. *fertil Steril* 1992;58:655-66.
11. Reis R M, Foss M C, Dias de Moura M, Fertani R A, Silva de Sá M F. Insulin secretion in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome and its relationship with hyperandrogenism. *Gynecol Endocrinol* 1995;9:45-50.
12. Dunaif A, Segal K, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165-74.
13. Burghen G, Givens J, Kitabchi A. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50(1):113-16.
14. Dunaif A, Graf M, mandeli J, Laumas V, Dobrjansky A. characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65(3):499-507.
15. Jahanfar S, Eden J A. Genetic and non-genetic theories on the etiology of polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 1996;10:357-64.
16. van Santbrink E, Hop W, Fauser B. Classification of homogonadotropic infertility: polycystic ovaries diagnosed by ultrasound versus endocrine characteristic of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1997;67(3):452-8.
17. Carmina E, Wong L, Chang L, Paulson R, Sauer M, Stanczyk F, et-al. Endocrine abnormalities in ovulatory women with polycystic ovaries on ultrasound. *Hum Reprod* 1997;12(5):905-9.

18. Rajkhowa M, Neary R, Kumpatla P, Game F, Jones P, Obhrai M, et-al. Altered composition of high density lipoproteins in women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(10):3389-94.
19. Solomon C. The epidemiology of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28(2):247-465.
20. Petermann T, Piwonka V, Recabarren S, Wildt L. Are circulating leptin and luteinizing hormone synchronized in patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1999;14(6):1435-39.
21. Nestler J, Clore J, Blackard G. The central role of obesity (hyperinsulinemia) in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161(5):1095-7.
22. Dale P, Tanbo T, Vaaler S, Abyholm T. Body weight, hyperinsulinemia, and gonadotropin levels in the polycystic ovarian syndrome: evidence of two distinct populations. *Fertil Steril* 1992;58(3):487-91.
23. Fauser B. Inducción de la ovulación en pacientes con ovario poliquístico. *Cuad Med Reprod* 1997;2(2):151-82.
24. Balen A. Endocrine methods of ovulation induction. *Bailliere's Clin Obstet Gynecol*;1998;12(4):521-39.
25. Genazzani A, Petraglia F, Battaglia C, Gamba O, Volpe A, Genazzani A R. A lonh-term treatment with gonadotropin-releasing hormone agonist plus a low-dose oral contraceptive improves the recovery of the ovulatory funtion in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1997;67(3):463-8.
26. Engmann L, Sladkevicius P, Bekir J, Campbell S, Lin Tan S. The outcomene of in-vitro fertilization treatment in women with sonographic evidence of polycystic ovarian morphology. *Hum Reprod* 1999;14(1):167-71.
27. Buckett W, Bouzayen R, Watkin K, Tulandi T, Tan S. Ovarian stromal echogenicity in women with normal and polycystic ovaries. *Hum Reprod* 1999;14(3):618-21.
28. Takahashi K, Yoshino K, Nishigaki A, Eda Y, Kitao M. On the relationship between endocrine and ovulatory abnormalities and polycystic ovaries as diagnosed by ultrasonography. *Int J Fertil* 1992;37(4):222-6.
29. Yen S, Vela P, Rankin J. inappropriate secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in polycistic ovarian disease. *J Clin Endocr* 1970;30:435-42.
30. Elter K, Erel T, Cine N, Ozbek U, hacihanefioglu B, Ertungealp E. Role of the mutations Trp_ Arg and Ile¹⁵-Thr of the human luteinizing hormone B-subunit in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999;71(3):425-30.
31. Carmina E, Gonzalez F, Vidali A, Stanczyk F, Ferin M, Lobo R. The contributions of oestrogen and growth factors to increased adrenal androgen secretion in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1999;14(2):307-11.
32. Insler V, Lunenfeld B. Pathophysiology of polycystic ovarian disease: new insights. *Hum Reprod* 1999;14(8):1025-29.
33. Adams J, Polson D, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J* 1988;293:355-9.
34. Jacobs H S. Polycystic ovary syndrome: the present position. *Gynecol Endocrinol* 1996;10:427-33.

35. Kahsar-Miller M, Boots L, Azziz R. Dopamine D₃ receptor polymorphism is not associated with the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999;71(3):436-38.
36. Rosenfield R, Barnes R, Cara J, Lucky A. Dysregulation of cytochrome P450c17 alfa as the cause of polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1990;53(5):785-91.
37. Nestler J, Jakubowicz J. Decreases in ovarian cytochrome P450c17alfa activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996;335:617-23.
38. Atiomo W, Bates S, Condon J, Shaw S, West J, Prentice A. The plasminogen activator system in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1998;69(2):236-41.
39. Lanzone A, Fulghesu A M, Cucinelli F, Guido M, Pavone V, Caruso A, Mancuso S. Preconceptional and gestational evaluation of insulin secretion in patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1996;11(11):2382-86.
40. Lanzoen A, Caruso A, Di Simone N, De Carolis S, Fulghesu A, Mancuso S. Polycystic ovary disease. A risk for Gestational diabetes? *J Reprod Med* 1995;40:312-16.
41. Urman B, Sarac E, Dogan L, Gurgan T. Pregnancy in infertile PCOD patients. Complications and outcome. *J Reprod Med* 1997;42:501-05.
42. Acbay Ö, Gündođdu S. Can metformin reduce insulin resistance in polycystic ovary syndrome?. *Fertil Steril* 1996;65:946-49.
43. Ehrmann DA, Cavaghan MK, Imperial J, Sturis J, Rosenfield R, Polonsky K. Effects of metformin on insulin secretion, insulin action, and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:524-30.
44. Morin-Papunen L, Koivunen R, Ruokonen A, Martikainen H. Metformin therapy improves the menstrual pattern with minimal endocrine and metabolic effects in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1998;69(4):691-96.
45. Zárate A, Hernández M, Fonseca Ma, Ochoa R. Empleo de metformin en manejo de adolescentes con el síndrome de ovarios poliquisticos. *Ginec Obst Mex* 1997;65:504-7.
46. Nolan J, Ludvik B, Beerdsen P, Joyce M, Olefsky J. Improvement in glucose tolerance and insulin resistance in obese subjects treated with troglitazone. *N Engl J Med* 1994;331:1188-93.
47. Dunaif A, Scott D, Finegood D, Quintana B, Whitcomb R. The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3299-3306.
48. Hasegawa I, Murakawa H, Suzuki M, Yamamoto Y, Kurabayashi T, Tanaka K. Effect of troglitazone on endocrine and ovulatory performance in women with insulin resistance-related polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999;71(2):323-27.
49. Penttilä T L, Koskinen P, Penttilä T A, Anttila L, Ijala K. Obesity regulates bioavailable testosterone levels in women with or without polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999;71(3):457-61.
50. Guido M, Ciampelli M, Fulghesu A, Pavone V, Barini A, De Marinis L, et-al. Influence of body mass on the hypothalamic-pituitary-adrenal-axis response to naloxone in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999;71(3):462-67.

51. Fulghesu A, Cucinelli F, Pavone V, Murgia F, Guido M, Caruso A. Changes in luteinizing hormone and insulin secretion in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 1999;14(3):611-17.
52. Minanni S, Marcondes J, Wajchenberg B, Cavateiro A, Fortes M, Rego M, et-al. Analysis of gonadotropin pulsatility in hirsute women with normal menstrual cycles and in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999;71(4):675-83.
53. Falsetti L, Elefthriou G. Hyperinsulinemia in the polycystic ovary syndrome: a clinical, endocrine and echographic study in 240 patients. *Gynecol Endocrinol* 1996;10:319-26.
54. Carmina E, Lobo R. Do hyperandrogenic women with normal menses have polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999;71(2):319-22.
55. Aquino P, Hernández M. Resistencia a la insulina en el síndrome de ovario poliquístico. *Ginec Obst Mex* 1998;66:446-51.
56. Espinosa de los Monteros A, Ayala J, Sanabria L, Parra A. Serum insulin in clomiphene responders and nonresponders with polycystic ovarian disease. *Rev Invest Clin* 1995;47:347-53.
57. Morris R, Karande V, Dudkiewicz A, Morris J, Gleicher N. Octreotide is not useful for clomiphene citrate resistance in patients with polycystic ovary syndrome but may reduce the likelihood of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1999;71(3):452-56.
58. Farhi J, Jacobs H. Early prediction of ovarian multifollicular response during ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1997;67(3):459-62.
59. Gjonnaess H. Late endocrine effects of ovarian electrocautery in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1998;69(4):697-701.
60. Kaaijk E, Hamerlynck J, Beek J, van der Veen F. Clinical outcome after unilateral oophorectomy in patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1999;14(4):889-892.
61. Fridström M, Carlström K, Sjöblom P, Hillensjö T. Effect of prednisolone on serum and follicular fluid androgen concentrations in women with polycystic ovary syndrome undergoing in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1999;14(6):1440-44.
62. Doldi N, Marsiglio E, Destefani A, Gessi A, Merati G, Ferrari A. Elevated serum progesterone on the day of HCG administration in IVF is associated with a higher pregnancy rate in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1999.14(3):601-5.