

Tratamiento basado en el fenotipo

Dras. Mariella Bajares, Rita Pizzi ***

**Magíster Scientiarum en Ginecología. Profesora Titular de Ginecología, Facultad de Medicina de la UCV. Adjunto del Servicio de Ginecología Centro Médico Docente La Trinidad. **Médico Especialista en Obstetricia y Ginecología. Adjunto docente del Servicio de Endocrinología H.U.C. Coordinadora del Curso Universitario de Endocrinología Ginecológica H.U.C.*

El manejo terapéutico del síndrome de ovario poliquístico debe considerar la heterogeneidad de los fenotipos del mismo y las necesidades de cada paciente, por tanto, requiere un enfoque individualizado para el cuidado y seguimiento de estas mujeres en las diferentes etapas de su vida.

La orientación terapéutica también debe incluir los beneficios, efectos secundarios y costos.

En el presente capítulo enfocaremos el tratamiento en los siguientes grupos, basados en las recomendaciones de la Sociedad Europea de Endocrinólogos (1) :

1. Fenotipo metabólico
2. Fenotipo hiperandrogénico
3. Fenotipo reproductivo

Tratamiento en pacientes con fenotipo metabólico

Los estudios han indicado que la obesidad es la principal determinante de la heterogeneidad metabólica de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico (1).

Las mujeres delgadas y obesas con SOP tienen aumentado los niveles circulantes de insulina en relación con los de glucosa sérica, comparadas con aquellas mujeres delgadas y obesas sanas, tal hallazgo sugiere un grado de resistencia a la insulina hepática (central), independientemente de la obesidad. Sin embargo, los perfiles metabólicos de pacientes no obesas con SOP fueron consistentes con supresión de la lipólisis y aumento de la utilización de glucosa en los tejidos periféricos, lo que indica claramente que la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos tales como el músculo esquelético y tejido adiposo está conservada (2).

Los perfiles de pacientes obesas con SOP, por el contrario, indican la existencia de resistencia a la insulina central y periférica (2). Por tanto, la

heterogeneidad metabólica, fuertemente influenciada por la obesidad, subyace al síndrome y la posibilidad que la hiperinsulinemia puede ocurrir en ausencia de resistencia insulínica en mujeres no obesas con SOP, debe tenerse en cuenta al diseñar estrategias para el manejo de esta enfermedad.

La presencia de obesidad es de capital importancia no solo por la asociación de SOP con trastornos metabólicos, sino también para el tratamiento del síndrome per se. En este sentido, debe hacerse todo lo posible para evitar la obesidad y la adiposidad abdominal en mujeres no obesas con SOP (1).

En este grupo se recomienda modificaciones del estilo de vida, tales como el mantenimiento de actividad física regular, el asesoramiento dietético en mujeres con sobrepeso, y la promoción proactiva de evitar el tabaquismo, esto último es especialmente importante porque el fumar está asociado con incremento de adiposidad abdominal, trastornos de la coagulación y función endotelial, así como los potenciales efectos desfavorables al combinarse con las terapias farmacológicas actuales para el SOP (3).

En mujeres con SOP que son obesas, además de estas recomendaciones, podrían ser considerados algunos fármacos anti-obesidad (raramente utilizados) (1).

En pacientes con SOP que presentan obesidad grado 2 y 3, la cirugía bariátrica puede ser especialmente útil, ya que la pérdida de peso marcada que se alcanza normalmente después de tales procedimientos, generalmente resuelve no solo los trastornos metabólicos del síndrome de ovario poliquístico sino también restaura la función ovulatoria y fertilidad (1).

Es de destacar que el inicio de los trastornos metabólicos, tales como intolerancia a la glucosa, diabetes, dislipidemia e incluso hipertensión, se produce a edades más tempranas en las mujeres con SOP en comparación con la población el general.

Aparte de la necesidad de un enfoque más agresivo hacia el control adecuado de estos y otros factores de riesgo cardiovasculares, el tratamiento farmacológico de los trastornos metabólicos no es específico para los pacientes con síndrome de ovario poliquístico, aunque el uso de sensibilizadores de insulina y las estatinas puede mejorar secundariamente algunos de los síntomas de síndrome de ovario poliquístico (4,5).

La administración de metformina, en el fenotipo metabólico, se recomienda en:

1. Pacientes con diabetes mellitus tipo 2, prediabetes (glucosa en ayunas alterada o intolerancia a la glucosa) y/o síndrome metabólico cuando los cambios de estilo de vida no son suficientes para inducir mejoría metabólica.
2. Para promover el retorno de la ciclicidad menstrual y ovulación.
3. Pacientes embarazadas con diabetes gestacional.

Las tiazolidinedionas o glitazonas no se consideran como una opción de primera línea, sin embargo, podría ser útil en las pacientes que no toleran la metformina o no responden a la misma. Son categoría C en el embarazo.

Tratamiento en pacientes con fenotipo hiperandrogénico

El fenotipo hiperandrogénico, es la forma más común de presentación del síndrome de ovario poliquístico en la consulta (6).

La elección del tratamiento del fenotipo hiperandrogénico del SOP debe ser definida de acuerdo con la edad y el fenotipo específico de cada paciente individual (1): 1) las adolescentes, 2) mujeres hirsutas con peso normal, 3) las pacientes hirsutas con obesidad 4) mujeres hirsutas que deseen embarazo, 4) mujeres hirsutas en la menopausia y 6) mujeres hirsutas con estados de intolerancia a la glucosa.

El tratamiento del hirsutismo debe incluir diferentes estrategias, incluyendo los cambios de estilo de vida, en mujeres con exceso de peso u obesidad. De hecho, estas intervenciones pueden ser útiles en la reducción de los niveles de andrógenos y en consecuencia mejorar la severidad del hirsutismo (7).

El tratamiento farmacológico se prefiere en aquellas mujeres que no desean embarazo (7). Los agentes farmacológicos incluyen el uso de anticonceptivos orales combinados (AOC) y los antiandrógenos. Para la mayoría, los AOC de baja dosis, se recomiendan como los fármacos de primera línea en pacientes con SOP y fenotipo

hiperandrogénico. Si hay contraindicación para el uso de los mismos, los antiandrógenos pueden representar la primera opción (7,8).

Durante muchas décadas, la combinación de etinil estradiol y acetato de ciproterona ha sido el agente más común para el tratamiento del hirsutismo y su eficacia se ha demostrado en una larga serie de estudios clínicos (7).

La espironolactona es el antiandrógeno más comúnmente utilizado en Estados Unidos, es relativamente efectivo en el tratamiento de todos los signos dermatológicos del SOP, en particular el acné y el hirsutismo (9).

La flutamida tiene eficacia clínica significativa en el tratamiento del hirsutismo a largo plazo, aunque algunos se han planteado inquietudes debido a su potencial hepatotoxicidad (10).

El finasteride es un fármaco muy seguro, aunque algunos estudios han encontrado que puede ser menos eficaz en comparación con otros antiandrógenos (11).

Es importante tener en cuenta que los antiandrógenos se utilizan normalmente en combinación con anticonceptivos orales combinados, especialmente en pacientes con hirsutismo severo (11).

Los antiandrógenos también se pueden usar solos cuando los AOC están contraindicados, pero se le debe garantizar la anticoncepción segura, no hormonal a la paciente.

En adolescentes, la espironolactona y el finasteride a menudo se combinan con los AOC, para abordar de forma más agresiva los síntomas de exceso de andrógenos como acné, hirsutismo y alopecia (11,12).

Aunque la seguridad y la eficacia de estos medicamentos se ha estudiado en las mujeres adultas, esto no ha sido el caso de los adolescentes, y hay una escasez de literatura sobre su uso en esta población. Otros antiandrógenos, tales como el acetato de ciproterona y la flutamida, se han estudiado en la población adolescente con buenos perfiles de eficacia y seguridad (13).

Una preocupación específica de la terapia antiandrogénica en adolescentes es el efecto sobre la masa ósea. Un estudio retrospectivo reciente de adolescentes tratadas con metformina o metformina más AOC o un anti-andrógeno (flutamida), durante al menos 1 año, no reportó diferencias entre los grupos con respecto a índice de masa corporal, composición de la grasa abdominal y la sensibilidad a la insulina. Del mismo modo, no hubo diferencias en la densidad ósea y parámetros de la geometría del hueso utilizando

la tomografía computarizada cuantitativa periférica (14,15).

La metformina no se recomienda para el tratamiento de las manifestaciones cutáneas del hiperandrogenismo.

Los tratamientos adicionales del hirsutismo son procedimientos cosméticos, que pueden ser particularmente eficaces en el control del hirsutismo leve y localizado. También pueden ser recomendados como adyuvantes para la terapia farmacológica en casos de hirsutismo moderado a severo, según los deseos de cada mujer (16).

Tratamiento del fenotipo reproductivo

La ovulación poco frecuente o ausente es la causa predominante de la disfunción reproductiva en mujeres con síndrome de ovario poliquístico.

La función del endometrio anormal ha sido reportada, pero esto suele ser secundaria a la anovulación (por ejemplo, hiperplasia endometrial debida a la estimulación de estrógenos sin oposición) (1).

Los principales problemas terapéuticos para las mujeres con síndrome de ovario poliquístico y disfunción reproductiva son, por tanto, el tratamiento de infertilidad o la regulación menstrual en aquellas mujeres que no desean el embarazo (1).

La oligomenorrea, o sangrado menstrual infrecuente, es un síntoma clave del síndrome de ovario poliquístico que se incluye en todo esquema de diagnóstico, y sigue siendo el único síntoma que es diagnosticado principalmente por la historia menstrual.

La regulación de la menstruación está indicada en aquellas mujeres que no desean concebir. Muchas pacientes sufren episodios angustiantes de sangrado vaginal prolongado y / o abundante. Incluso en pacientes sin síntomas menstruales, el tratamiento puede ser aconsejable debido al riesgo a largo plazo de estrógenos sin oposición (hiperplasia y cáncer endometrial) (1,17).

Los AOC de dosis baja (EE, 20-35 μ g) puede ser la forma de tratamiento más conveniente, aunque el progestágeno cíclico es una alternativa razonable, particularmente en las mujeres que no ameriten la píldora con fines anticonceptivos (1,8,17).

El papel clínico de la terapia con metformina en la corrección de la oligomenorrea es limitado. La metformina ha sido asociada con aumento de la frecuencia menstrual y hay un creciente interés en sus

posibles beneficios en la prevención o el tratamiento de una serie de tumores malignos. Algunos datos indican la eficacia de la metformina en la prevención o tratamiento de la hiperplasia endometrial o cáncer en mujeres con SOP, sin embargo, es un área que requiere una mayor investigación (18).

El asunto terapéutico principal para mujeres con SOP e infertilidad, amerita un enfoque multidisciplinario que incluye: cambios de estilo de vida, inductores de ovulación, sensibilizadores de la insulina y técnicas de fertilización asistida.

En las pacientes con SOP y sobrepeso / obesidad, la sola reducción de peso puede resultar en ovulaciones espontáneas, de manera que la dieta y la actividad física son la primera elección terapéutica en estas pacientes (19).

El citrato de clomifeno (CC) permanece como el agente terapéutico de primera elección para la inducción de la ovulación en pacientes con SOP, y típicamente resulta en ovulación en el 75 % al 80 % de los casos. Otros inductores de ovulación utilizados son los inhibidores de aromatasas, las gonodotropinas en esquemas individualizados para cada paciente y la diatermia ovárica laparoscópica (19,20).

La metformina estaría indicada en aquellas pacientes infértiles con: obesidad, resistentes al CC, insulino resistentes y aquellas en quienes se le realizará técnicas de fertilización asistida (FIV/ICSI). También durante el primer trimestre del embarazo, en aquellas pacientes que lograron embarazo estando bajo tratamiento con metformina ya que podría disminuir la frecuencia de aborto (20,21).

REFERENCIAS

1. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandaraki E, Escobar-Morreale H, Franks S, Gambineri A, et al on behalf of the ESE PCOS Special Interest Group. The polycystic ovary syndrome: A position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol.* 2014;171:1-29.
2. Escobar-Morreale HF, Samino S, Insenser M, Vinaixa M, Luque-Ramirez M, Lasuncion MA, et al. Metabolic heterogeneity in polycystic ovary syndrome is determined by obesity: Plasma metabolomic approach using GC-MS. *Clin Chem.* 2012;58:999-1009.
3. Duleba AJ. Medical management of metabolic dysfunction in PCOS. *Steroids.* 2012;77:306-311.
4. Luque-Ramirez M, Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, Martinez-Bermejo E, Lasuncion MA, Escobar-Morreale HF. Comparison of ethinyl-

- estradiol plus cyproterone acetate versus metformin effects on classic metabolic cardiovascular risk factors in women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2453-2461.
5. Gambineri A, Patton L, Vaccina A, Cacciari M, Morselli-Labate AM, Cavazza C, et al. Treatment with flutamide, metformin, and their combination added to a hypocaloric diet in overweight-obese women with polycystic ovary syndrome: A randomized, 12-month, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3970-3980.
 6. Unluhizarci K, Gokce C, Atmaca H, Bayram F, Kelestimur F. A detailed investigation of hirsutism in a Turkish population: Idiopathic hyperandrogenemia as a perplexing issue. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2004;112:504-509.
 7. Pasquali R, Gambineri A. Therapy in endocrine disease: Treatment of hirsutism in the polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2013;170:75-90.
 8. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:4565-4592.
 9. Brown J, Farquhar C, Lee O, Toomath R, Jepson RG. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;2:CD000194.
 10. Paradisi R, Venturoli S. Retrospective observational study on the effects and tolerability of flutamide in a large population of patients with various kinds of hirsutism over a 15-year period. *Eur J Endocrinol.* 2010;163:139-147.
 11. Sahin Y, Dilber S, Kelestimur F. Comparison of Diane 35 and Diane 35 plus finasteride in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril.* 2001;75:496-500.
 12. Kelestimur F, Sahin Y. Comparison of Diane 35 and Diane 35 plus spironolactone in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril.* 1998;69:66-69.
 13. Ibáñez L, Jaramillo A, Ferrer A, de Zegher F. Absence of hepatotoxicity after long-term, low-dose flutamide in hyperandrogenic girls and young women. *Hum Reprod.* 2005;20:1833-1836.
 14. Bechtold S, Dalla Pozza R, Putzker S, Roeb J, Buckel M, Weissenbacher C, et al. Effect of antiandrogen treatment on bone density and bone geometry in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2012;25:175-180.
 15. Harmanci A, Cinar N, Bayraktar M, Yildiz BO. Oral contraceptive plus antiandrogen therapy and cardiometabolic risk in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78:120-125.
 16. Haedersdal M, Gøtzsche PC. Laser and photoepilation for unwanted hair growth. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2006;CD004684.
 17. Dumesic DA, Lobo RA. Cancer risk and PCOS. *Steroids.* 2013;78:782-785.
 18. Shafiee MN, Khan G, Ariffin R, Abu J, Chapman C, Deen S, et al. Preventing endometrial cancer risk in polycystic ovarian syndrome (PCOS) women: Could metformin help? *Gynecol Oncol.* 2014;132:248-253.
 19. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): The Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril.* 2012;97:28-38.
 20. Bajares M, Pizzi R, Velázquez E. Consenso venezolano de síndrome de ovario poliquístico. *Rev Venez Endocrinol Metab.* 2007;5:67-71.
 21. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: Systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2003;327:951-953.