

# Síndrome de ovarios poliquísticos: una disfunción metabólica de alto riesgo cardiovascular

Dr. Ronald A. Pardo-Palma

*Servicio de Endocrinología y Biología de la Reproducción. Maternidad Concepción Palacios.*

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) es un estado de anovulación crónica que se manifiesta con signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo debido a una sobreproducción ovárica de andrógenos dependientes de la hormona luteinizante (LH).

El término SOP es una de las múltiples denominaciones aplicadas a un cuadro que se presenta con una amplia variedad de formas clínicas y cuya descripción original ha sido tradicionalmente atribuida a la publicada por Irvin F. Stein y Michael L. Leventhal (1) a mediados de la década de los años treinta. Su investigación se refería a un grupo de pacientes que habían consultado por oligomenorrea-amenorrea, esterilidad, obesidad e hirsutismo; y cuyos ovarios, bilateralmente aumentados de tamaño, tenían en su interior numerosas formaciones quísticas menores de 1 cm de diámetro. Veinte años después el propio Stein, en una conferencia dictada en el Primer Congreso Venezolano de Obstetricia y Ginecología publicada en 1955 (2), exponía los resultados del tratamiento quirúrgico practicado a 93 de sus pacientes (resección cuneiforme de ovarios) durante los 25 años que habían transcurrido desde su primera publicación hasta esa fecha.

Previamente Rokitansky se había referido en 1855 a los “ovarios grandes con múltiples quistes pequeños”, y en 1881 Quenu señaló que el ovario poliquístico es un “proceso distrófico distinto a los tumores quísticos (cistomas)”, mal llamados quistes de ovario. Posteriormente Pozzi describe el “espesamiento y esclerosis del tejido cortical ovárico”, de donde surge la denominación de esclerosis ovárica (referencias citadas por Abel Mejía (3).

El primer trabajo de un médico venezolano en relación con este cuadro, corresponde al Dr. Luis Razetti, en una publicación de la Gaceta Médica de Caracas a principios del presente siglo (4).

*Recibido: 15-02-99*

*Aceptado para publicación: 15-05-99*

Posteriormente aparecieron en la literatura médica otros artículos describiendo cuadros similares, aunque no idénticos, lo que motivó la aplicación de nuevos términos para su identificación, entre los que podemos destacar: enfermedad de ovarios escleroquísticos, síndrome de desfemenización hipotalámica, poliquistosis ovárica, entre otros, aplicándose desde la década de los setenta, en forma casi unánime el término de síndrome de ovarios poliquísticos al cuadro clínico que presentaban algunas pacientes cuyos ovarios tenían las características anatómicas antes descritas y al menos tres de los cuatro síntomas originalmente señalados por Stein y Leventhal. El ultrasonido de ulterior aparición, apoya aún más esta nomenclatura, pues sin ser un método invasivo puede poner en evidencia con relativa precisión la presencia de pequeños quistes en la periferia de estos ovarios, independientemente del aspecto clínico que la paciente presente. Entre los trabajos publicados más recientemente por médicos venezolanos relacionados con el tema, podemos destacar los de Paoli de Valeri (5), Velásquez y Molina (6) y Pardo-Palma (7-9).

Siete de cada diez mujeres con infertilidad anovulatoria, seis de cada diez con oligomenorrea y la mitad de las que presentan amenorrea secundaria (no embarazadas), tienen cierto grado de hiperplasia del estroma ovárico, con numerosos quistes menores de 10 mm de diámetro desplazados hacia la zona sub-capsular. No todas estas pacientes sin embargo, son obesas (50%) ni hirsutas (75%) como fue señalado en la descripción original. Actualmente se considera que casi las tres cuartas partes de las pacientes con SOP tienen un variable grado de aumento en la resistencia periférica a la insulina (10).

## ESTRUCTURA Y FUNCIÓN OVÁRICAS

El ovario es una glándula mixta integrada por dos unidades interconectadas: la “unidad estrumal”

de origen mesenquémico y secreción interna solamente (andrógenos) y la “unidad folicular” de origen epitelial y secreción tanto interna (estrógenos) como externa (ovocitos). Ambos sistemas están formados por tejidos diferentes: el estrumal tiene sus límites anatómicos en las células de la teca y funciona entre la pubertad y el final del climaterio, en tanto que el folicular tiene sus límites anatómicos en las células granulosas y su vida es más efímera: desde que comienza a desarrollarse el folículo hasta que completa su desarrollo y maduración para dar salida al ovocito (ovulación). Para que esto tenga lugar, existen entre el hipotálamo, la hipófisis y el ovario dos complejos hormonales interconectados: el eje GnRH-LH-células de la teca (límite del aparato estrumal) y el eje GnRH-FSH-células de la granulosa (límite del aparato folicular). Posteriormente, el ovario juega una tercera función al formarse el cuerpo lúteo: la de secretar estradiol y progesterona, lo que tiene lugar después de la ovulación, siendo su duración de catorce días en caso de no haber embarazo y hasta doce semanas en caso de producirse el mismo. A partir de ese momento, la placenta toma el control hormonal del desarrollo embrionario.

#### MECANISMOS ETIOPATOGÉNICOS

Diversos mecanismos han sido propuestos como posibles desencadenantes del cuadro, entre los cuales podemos destacar la deficiente regulación en la secreción de gonadotropinas, la defectuosa foliculogénesis y la consecuente alteración de la esteroidogénesis ovárica.

#### ALTERACIÓN DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO-GONADAL

En la mujer que ovula regularmente, la síntesis de estrógenos a nivel folicular está regulada por estímulos endocrinos (11), que en forma individual pero coordinada, son ejercidos por LH —la cual estimula la proliferación de las células tecales— y por la hormona estimulante del folículo (FSH) —que estimula la proliferación de las células granulosas y la formación del antro folicular—, así como también por algunos estímulos paracrinos (12) —factores de crecimiento locales—, los cuales sirven también para establecer una estrecha relación entre la teca estrumal y la granulosa folicular. Estos mecanismos fisiológicos propuestos por Greep representan la base fundamental de la fisiología ovárica (13), y sirvió de base para postular la teoría de las dos células y dos gonadotropinas (14). Así, en el sistema estrumal, cuando LH estimula a las células

de la teca (estroma ovárico), induce en éstas la síntesis de hormonas esteroides hasta la formación de andrógenos, para lo cual dispone de todo un arsenal enzimático bastante complejo que le permite sintetizar “*de novo*” a estos compuestos de 19 átomos de carbono, lo cual puede llevarlo a cabo a partir de:

- a. el colesterol circulante (más del 80%) y
- b. el acetato activo (acetil Co A).

Sin embargo, por disponer de menos del 1% de las enzimas aromatasas del ovario, la región tecal no es capaz de transformar a la testosterona (T) y a la androstenediona (A) allí formadas, en estradiol ( $E_2$ ) y estrona ( $E_1$ ) respectivamente. Dichos andrógenos deberán entonces ser cedidos a las vecinas células granulosas del aparato folicular, las cuales disponen de más del 99% de las aromatasas ováricas (sobre todo a nivel del folículo dominante), imprescindibles para que los andrógenos sintetizados en la teca puedan ser aromatizados y convertidos en estrógenos (18 átomos de carbono), hormonas que identifican a las gónadas femeninas.

Si asumimos que el ovario está constituido anatómicamente por dos sistemas diferentes e íntimamente relacionados, también podemos aceptar este postulado desde el punto de vista funcional; así, en el aparato estrumal su función depende de la LH y está destinada a la síntesis de andrógenos (compuestos de naturaleza esteroidea con 19 átomos de carbono), en tanto que en el folicular depende de la FSH y su función más importante es la aromatización de los andrógenos que recibe del vecino sistema estrumal para transformarlos en estrógenos (18 átomos de carbono).

Esta integración puede alterarse en el SOP, donde la hiperfunción del eje “LH-células de la teca” induce una hipersecreción de andrógenos, en tanto que la hipofunción del eje “FSH-células de la granulosa” es responsable de la secreción acíclica de estrógenos. La hipersecreción de LH, puede estar determinada bien sea por un aumento en la frecuencia o en la amplitud de los pulsos con que esta hormona es liberada a la circulación sistémica bajo el estímulo que recibe desde el hipotálamo (vía circulación portohipofisaria) por intermedio del decapeptido hipotalámico liberador de gonadotropinas (GnRH). Es importante destacar que estas alteraciones en los patrones de secreción de gonadotropinas —elevación de la relación LH/FSH— cuando están presentes (3 de cada 4 pacientes con SOP), pueden servir de apoyo en el diagnóstico de laboratorio del ovario poliúístico.

**ALTERACIÓN DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPOFISIARIO ADRENAL**

Además de esta alteración en el eje hipotálamo-hipofisario-ovárico (HHO), cerca de un 30% de las pacientes con SOP tiene igualmente alterado el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA), debido a una mayor sensibilidad de esta glándula a la acción de la hormona adrenocorticotropa (ACTH), lo que determina un hiperandrogenismo de origen adrenal (15). Éste no es sin embargo el único problema adrenal que puede desencadenar o estar ligado al cuadro: alteraciones o deficiencias en la producción o función de las enzimas suprarrenales, sobre todo algunas de las que integran el grupo del citocromo P-450, son también responsables de gran importancia en el determinismo de la hiperandrogenemia característica del cuadro (SOP de origen extraovárico).

De estas deficiencias, conocidas también como bloqueos enzimáticos, la más importante es la de 21 hidroxilasa, enzima encargada de incorporar un alcohol en el carbono 21 de la molécula de 17  $\alpha$  OH-progesterona (o de la progesterona según el caso), para dar origen al 11 desoxicortisol (en la capa fascicular de la suprarrenal, responsable de la síntesis de los glucocorticoides) o a la 11 desoxicorticosterona o DOCA —en la capa glomerulosa de la glándula, donde tiene lugar el sendero metabólico de los mineralocorticoides—, respectivamente (16,17).

El bloqueo de esta enzima, cuya síntesis es la expresión de un gene (CYP21B) ubicado en un locus del brazo corto del cromosoma 6, es responsable de más del 80% de los casos de hiperplasia suprarrenal congénita, cuadro que cursa con hiperandrogenismo debido a que la progesterona que se acumula por el bloqueo, es desviada hacia la ruta biosintética de los andrógenos al sufrir la acción de las enzimas que integran el citocromo P-450c17scc, es decir: la 17 hidroxilasa y la 17-20 desmolasa (liasa). Existen dos formas clínicas: la clásica, que puede expresarse desde el nacimiento y se acompaña generalmente de pérdida de sodio (variedad perdedora de sal) y la de expresión tardía, que generalmente hace su aparición después de la pubertad y cursa fundamentalmente con hiperandrogenismo y amenorrea u otros trastornos menstruales (18).

En segundo lugar en importancia cabe destacar la deficiencia de la enzima 11 hidroxilasa, integrante con la 18 hidroxilasa y la 18 oxidasa del citocromo P-450c11, responsables en conjunto de transformar al 11 desoxicortisol en cortisol y a la DOCA en corticosterona y posteriormente en aldosterona. Esta

enzima expresa a un par de genes localizados entre q13 y q22 del cromosoma 8 conocidos como CYP11B1 y CYP11B2 respectivamente, y su deficiencia enzimática ocupa el segundo lugar entre las causas no tumorales de hiperandrogenismo de origen suprarrenal, y es la más importante entre las que las que adicionalmente originan hipertensión arterial, signo que permite hacer el diagnóstico diferencial con la primera.

En las pacientes con SOP, desde el inicio de la adrenarquia y bajo el estímulo de LH, están aumentadas las enzimas del complejo citocromo P-450scc (side chain cleavage), tanto en el ovario como en la suprarrenal. Dicho complejo enzimático tiene actividades de 17-hidroxilasa y de 17,20-desmolasa, y su función consiste en transformar derivados del grupo pregnano (21 átomos de C) en derivados androstánicos (19 átomos de C); con lo cual se incrementa el aporte androgénico a nivel folicular alterándose su normal desarrollo (19).

Debemos señalar en relación con la acción del citocromo P-450c17scc, que en algunas pacientes con SOP no sólo está aumentada su función, sino que adicionalmente se ha sugerido la posibilidad de un desfase entre sus dos componentes, así: la 17 hidroxilasa aumenta una y media vez y la 17-20 desmolasa lo hace 1 vez con respecto a lo normal. Esto originaría en el sendero biosintético de los débiles compuestos del tipo  $\Delta 5,3$ -OH producidos por la suprarrenal, un acúmulo de 17 $\alpha$  hidroxipregnenolona (precursor de la DHEA), que pasaría por tanto a servir de sustrato para que las enzimas 3 $\beta$ -OH-deshidrogenasa y  $\Delta 5$ -4 isomerasa las transformen en compuestos más activos de la serie  $\Delta 4,3=O$  (androstenediona). Esto explica la disminución en los niveles de producción de DHEA y DHEAS que se presentan en este tipo de pacientes simulando una respuesta paradójica (20).

**HIPERPROLACTINEMIA**

Una de cada cinco pacientes con SOP presenta niveles elevados de prolactina (PR), la cual puede estimular en la suprarrenal una mayor secreción de dehidroepiandrosterona (DHEA) y de su sulfato (DHEA-S), andrógenos que son principalmente sintetizados por esta glándula (80 y 95% respectivamente) (21). Tanto la hiperprolactinemia como la hiperplasia adrenal congénita, el síndrome de Cushing y los tumores secretantes de andrógenos quedaron excluidos de los criterios del SOP aprobados durante la reunión del Instituto Nacional de la Salud (NIH) y del Instituto Nacional de Salud

Infantil y del Desarrollo Humano celebrada en 1990, pero consideramos importante mencionarlos dentro de estos cuadros patológicos ya que su clínica se asemeja mucho a la del SOP (22).

### RESISTENCIA PERIFÉRICA A LA INSULINA

La obesidad y el aumento en la resistencia periférica a la insulina (RPI) son otros factores implicados en el cuadro. El aumento de la RPI origina un hiperinsulinismo que condiciona una inhibición en la síntesis hepática de las proteínas transportadoras de las hormonas sexuales (SHBG) y de los factores de crecimiento insulínico (IGFBP), las cuales son las encargadas de modular la biodisponibilidad de estos, sobre todo en la fracción libre del factor 1 (IGF-1), cuya acción estimulante sobre el aparato estrumal del ovario es responsable de una mayor secreción de andrógenos. Actualmente se considera que más de las tres cuartas partes de las pacientes con SOP pueden cursar con aumento en la resistencia periférica a la insulina, lo que convierte este cuadro en una enfermedad no circunscrita a los ovarios, como se pensaba anteriormente, sino que pasa a ser una enfermedad sistémica, tomando en cuenta que la resistencia no se presenta en la gónada, sino que afecta a todos los tejidos de la economía donde existen receptores para la insulina (músculo, grasa, hígado, sangre).

En base a lo señalado y a recientes estudios epidemiológicos que han demostrado que la incidencia de la diabetes tipo 2 (anteriormente conocida como diabetes mellitus no insulino dependiente o NIDDM) puede llegar hasta un 40% después de los 40 años así como también presentar una incidencia de infarto del miocardio 8 veces mayor que el resto de la población, consideramos importante destacar que el médico tratante debe considerar estos aspectos para tomar las medidas preventivas adecuadas en este tipo de pacientes, ya que tienen un riesgo mayor de morir tempranamente tanto por el mencionado infarto del miocardio como por hipertensión arterial, insuficiencia renal y otros (23). Esta situación es más pronunciada en pacientes con hiperandrogenismo y en las que tienen mayor sobrepeso y presentan una relación entre las circunferencias del abdomen y la cadera mayor de 0,8 (lo que casi podría decirse que representa el fenotipo del SOP); y habida cuenta que por su sintomatología este tipo de pacientes consulta generalmente al ginecólogo o al obstetra y no al internista o al endocrinólogo, nos extenderemos más ampliamente en actualizar para aquellos

especialistas, los conceptos actuales relacionados con la acción de la insulina y los factores de crecimiento insulínico.

### Generalidades.

La insulina, una vez secretada a la circulación sistémica por las células  $\beta$  del páncreas se une normalmente a un receptor de membrana tetramérico formado por dos subunidades  $\alpha$  y dos  $\beta$ . Las glicoproteínas que integran a estos receptores están unidas por puentes disulfuros y alineadas en orden  $\beta\alpha\beta$ . La  $\alpha$ , que es la unidad de unión pesa 135 kd y presenta dos isoformas (de 719 o de 731 aminoácidos respectivamente), en tanto que la  $\beta$  es la unidad efectora y pesa 95 kd. El receptor de insulina presenta una afinidad de unión heterogénea, que está dada por la naturaleza curvilínea de la molécula, con zonas de mayor y zonas de menor afinidad hacia la hormona, lo que ha sido denominado "cooperatividad reversa o negativa" en este tipo de receptores; así: mientras más receptores estén ocupados, la afinidad es menor y viceversa. La insulina actúa sobre el músculo esquelético y el tejido celular subcutáneo estimulando la captación de la glucosa (24). El tejido graso contiene aproximadamente 50 000 receptores por adiposito, en tanto que en el músculo la cifra asciende a 100 000 y en el hepatocito hasta 250 000. En los pacientes obesos, la concentración de receptores para insulina por adiposito está disminuida (25).

En las pacientes con resistencia periférica aumentada a la insulina y otras situaciones relacionadas con hiperinsulinemia, parecen predominar los receptores con áreas de menor afinidad por la hormona. Igualmente en estas situaciones, la concentración de receptores para insulina parece estar disminuida. Los receptores para insulina están en permanente recambio, no siendo por tanto utilizados todos a un mismo tiempo. De ellos funciona aproximadamente un 10% y el resto se mantiene como "reserva" (25).

Los receptores son moléculas que tienen una vida media de 7 a 12 horas en condiciones de exposición normal a la insulina, pudiendo dicha vida media acortarse cuando la exposición y el recambio son mayores (26).

Después de la unión de la insulina a su receptor, el complejo formado penetra al citoplasma por endocitosis para ser disociado en el aparato de Golgi y posteriormente pueden ser reciclados hacia la superficie o degradados en los lisosomas (27).

La función de los receptores consiste fundamentalmente en:

- a. reconocer a la insulina y unírsele con gran especificidad,
- b. transmitir una señal que activa los procesos metabólicos intracelulares y
- c. introducir el complejo hasta los lisosomas, donde el mismo es desdoblado para permitir reciclar al receptor hacia la membrana.

#### **Fosforilización de los receptores de insulina.**

Este proceso, que permite transferir grupos fosfatos del ATP y otros donantes de alta energía a ciertos residuos de aminoácidos en las proteínas, es catalizado por un grupo de enzimas conocidas como proteinquinasas. Al unirse la insulina a su receptor, se activa la proteinquinasa específica de la tirosina, lo que hace que se produzca la autofosforilización de la subunidad  $\beta$  del receptor, formándose fosfotirosina y fosfoserina (28). La insulina tiene 13 residuos de tirosina, en 3 de los cuales (1146, 1150 y 1151) se ha demostrado que el proceso de fosforilización depende de la proteinquinasa (29). El papel de la actividad de la tirosinquinasa en el receptor consiste en transmitir una señal a través de la membrana para que continúe la cascada de procesos de autofosforilización de otras proteínas dentro de la célula y que inicie los efectos biológicos de la hormona. Pocos minutos después de la autofosforilización de los residuos de tirosina, se inician los de la serina, proceso que permite inhibir la actividad de la proteinquinasa a nivel del receptor. Algunos compuestos como los ésteres del forbol y otros factores de actividad insulínica parecen ser los responsables de la autofosforilización de los residuos de serina en el receptor (30). Se piensa que la tirosinquinasa y la serinquinasa pueden actuar para mediar la acción de la insulina sobre el metabolismo y el crecimiento (31).

Dentro de las células sensibles a la acción de la insulina hay otras enzimas del tipo de las fosfatasas y las fosfodiesterasas que se activan simultáneamente con la fosforilización y cuya función es intervenir en los procesos de desfosforilización e inhibir la actividad de la proteinquinasa (32).

#### **Transportadores de glucosa.**

La glucosa circulante normalmente es almacenada dentro de la célula como glucógeno (tejido muscular, hígado), o como grasa (tejido adiposo). El proceso de incorporación desde la membrana hasta el interior de la célula se lleva a cabo por medio de unas vesículas denominadas "transportadores de glucosa" o "GLUT" (33). Los GLUT se movilizan

inmediatamente que la hormona se une al receptor y se disponen en casi toda la superficie celular, con el objeto de captar la mayor cantidad posible de glucosa hacia la célula (34). Hay varios GLUT: el 1 es el de los glóbulos rojos, el 2 predomina en el hígado y en menor grado en el riñón, los intestinos y las células  $\beta$  del páncreas, el 3 en el cerebro, el 5 en el yeyuno y el más importante: el GLUT4 es el encargado de transportar la glucosa en los tejidos más sensibles a la acción de la insulina: la grasa y el músculo. Cualquier falla en este transportador puede ser responsable de la diabetes, tanto la tipo 2 (35) como la tipo 1 (36).

Los receptores para la insulina tienen además actividad de fosfoinositolquinasa, lo que les permite iniciar la síntesis de ciertos fosfolípidos como el diacilglicerol. Se piensa que estos actúan como segundos mensajeros intracelulares para la insulina (37).

#### **Alteraciones de la sensibilidad a la insulina.**

La RPI puede originarse desde el mismo páncreas, donde puede tener lugar una anormal conversión del precursor pro-insulina en insulina (38). Asimismo, la molécula de insulina puede tener una configuración anormal en la secuencia de sus aminoácidos (39). En su trayecto hasta los tejidos diana, la insulina puede sufrir las consecuencias del incremento en las concentraciones de otros compuestos que pueden antagonizar su acción, como hormonas antiinsulínicas, situación que puede presentarse en algunos estados patológicos —tumores del páncreas, acromegalia, feocromocitoma, síndrome de Cushing, y otras— donde pueden estar aumentados el glucagón, hormona de crecimiento (GH), cortisol, algunas catecolaminas; o fisiológicas (embarazos avanzados), donde están elevados los niveles de lactógeno placentario, progesterona y prolactina.

Igualmente, otros compuestos de naturaleza no hormonal pueden antagonizar la acción de la insulina, tal como fue señalado por Randle y col. en 1963 al demostrarlo con los ácidos grasos libres (40). Los anticuerpos contra la molécula de insulina han sido reportados en diversas patologías incluyendo algunos pacientes diabéticos que usaban insulina de origen animal; no obstante, aún se observan algunas reacciones contra los de origen humano.

Flyer y col. reportaron la presencia de inmunoglobulinas contra los receptores de insulina (41). Estos pueden verse afectados por la presencia de anticuerpos o por tener una configuración estructural defectuosa.

Diversos autores han señalado la relación existente entre el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  ( $\alpha$ -TNF) en las pacientes con sobrepeso y el aumento en la resistencia periférica a la insulina, destacando que este factor secretado por el adipocito juega un papel importante como inductor (42).

Finalmente debemos señalar la posibilidad de que se altere alguno de los eventos post-receptor que señalamos antes, relacionados con los procesos de fosforilización y defosforilización que posteriormente tienen lugar.

La sensibilidad a la insulina puede estar alterada en más (hipersensibilidad) o en menos (resistencia). Existe hipersensibilidad durante el entrenamiento de los atletas, en la anorexia nerviosa, en las deficiencias de glucocorticoides, GH y otras, y resistencia en la obesidad, en la diabetes tipo 2, en la lipoatrófica, en la acromegalia y los procesos ligados a exceso de hormona de crecimiento, en los cuadros de hiperandrogenismo asociados o no con acantosis nigricans. Nos interesa en particular el aumento en la resistencia periférica a la insulina asociada al síndrome de ovarios poliquísticos.

Los ovarios de las pacientes con resistencia aumentada a la insulina, sufren las consecuencias de este aumento, pero no porque su estroma ovárico esté originalmente alterado, sino porque está respondiendo de manera normal a las cantidades de insulina y de los factores de crecimiento insulínicos que están elevados por la resistencia insulínica en varios tejidos como hígado, sangre, músculos y grasa, donde dicha alteración está presente (43).

El aparato estrumal por tanto, solamente sufre las consecuencias de un cuadro patológico originado en otros órganos, y al cual debe responder el páncreas aumentando su producción insulínica para promover un adecuado metabolismo de la glucosa y mantener la glicemia dentro de límites normales. Al llegar al estroma ovárico concentraciones de insulina y IGF-1 mayores que las normales, se produce la hiperplasia, ya que ambos son factores de crecimiento ovárico.

La acantosis nigricans, la diabetes lipoatrófica y la hipertecosis (variante del SOP), son las condiciones clínicas que cursan con un mayor grado de resistencia periférica a la insulina. La incidencia mayor de este cuadro, se ve en las pacientes obesas, en quienes está más disminuida la capacidad de unión de la insulina a monocitos, adipocitos, hepatocitos y miocitos, tejidos estos donde ha sido muy bien estudiada la disminución de los procesos de fosforilización de la tirosina y la serina a nivel del

receptor (44).

En resumen, la resistencia a la insulina puede deberse a:

1. Cambios previos al receptor: anticuerpos antiinsulina.
2. Cambios a nivel del receptor (disminución de la unión de la insulina al receptor).
  - a. Por menor cantidad de receptores para la insulina
  - b. Por menor afinidad de los mismos para la insulina
3. Cambios post-receptor: ocurren después de la interacción entre el receptor y la hormona:
  - a. Disminución en la actividad de la proteína-quinasa a nivel del receptor: diabetes tipo 2 (45),
  - b. Transporte de glucosa dentro de la célula:
    - Disminución del número de los GLUT, sobre todo GLUT4: diabetes tipo 1 (46).
    - Disminución de la función de los GLUT.
  - c. Defectos en la fosforilización y defosforilización de los residuos de aminoácidos, causando una defectuosa cascada de dichos procesos.
3. Combinación de algunas de las causas antes señaladas.

Estas alteraciones son susceptibles de atenuarse significativamente al bajar de peso, lo que se interpreta al menos parcialmente, como un agravamiento condicionado por la obesidad (47).

### ¿Cuándo comienza la RPI en las pacientes con SOP?

Se ha establecido que al llegar a la edad de la pubertad y en una proporción que varía según los factores genéticos y ambientales, el brusco aumento de la masa muscular y de la grasa por acción de la GH, va a originar un aumento en los requerimientos de insulina, con lo cual disminuye la proporción relativa con que el hígado sintetiza las globulinas que transportan a las hormonas sexuales (sobre todo andrógenos) y a los factores de crecimiento insulínico. La mayor cantidad de T y de IGF-1 libres que por esta razón se encuentran circulando (además de la insulina), producirán un mayor estímulo sobre el aparato estrumal y un mayor efecto androgénico (48).

En las pacientes que hacen resistencia a la insulina, este cambio no es temporal como en el resto de las mujeres, sino que se mantiene durante

toda su vida reproductiva, llegando un buen porcentaje de ellas a desarrollar diabetes mellitus o infarto del miocardio a partir de la cuarta década (49).

## ANATOMÍA PATOLÓGICA

### a. Hallazgos en el ovario

Las pacientes con SOP generalmente tienen sus ovarios bilateralmente aumentados de tamaño, con una superficie globular de color y brillo nacarados. Al corte presentan una cápsula engrosada, bajo la que se encuentran numerosos quistes de diámetro variable (4 a 10 mm) y en diferentes estados de maduración o de atresia, generalmente desplazados hacia la periferia por la hiperplasia del estroma. El límite del aparato folicular (pequeños quistes) de estos ovarios es una granulosa adelgazada, en tanto que la teca que la rodea (aparato estrumal) está engrosada (50). Al modificarse la adecuada proporción entre el número de capas de la teca y el de la granulosa se altera la correcta comunicación interdepartamental que caracteriza al sistema de reguladores intraováricos que dependen de los IGF, cambiando su expresión tanto en la teca como en la granulosa (51). Entre un 10% y un 15% de sus células pueden estar luteinizadas. Estos islotes de células tecales luteinizadas, diseminados dentro del estroma son reportados por algunos patólogos con el diagnóstico de hipertecosis, aun cuando algunos consideran a la hipertecosis como una variedad severa y evolutiva del síndrome más que una entidad patológica diferente (52).

Cuadro 1

#### Características anatomo-patológicas del ovario poliquístico

1. Ovarios bilateralmente aumentados de tamaño: 2x a 5x
2. Superficie lisa, nacarada y brillante
3. Presencia de muy pocos estigmas de ovulación
4. Cápsula engrosada: 200 a 800 m (normal < 100 m)
5. Folículos primordiales y cavitarios de 3 a 9 mm
6. Disposición de los folículos bajo la cápsula por hipertrofia del estroma
7. Folículos atrésicos con hiperplasia de la teca interna
8. Folículos con pocas capas de células de la granulosa: ( 4 o menos)

### b. Hallazgos en el endometrio.

Todas las variables endometriales que se encuentran en los sangrados de tipo disfuncional —hiperplasias simples, glándulo-quísticas o adenomatosas; así como endometrios hipotróficos, proliferativos, y hasta ocasionalmente secretores— podemos encontrarlas en las biopsias practicadas a estas pacientes; las más severas de ellas hacia el final de la vida reproductiva (por tratarse de estadios evolutivos), y sobre todo en aquellas pacientes que no están adecuadamente controladas. El riesgo que ello implica de degeneración en un cáncer de endometrio, debe tomarse siempre en cuenta para hacer un diagnóstico temprano e iniciar a tiempo un tratamiento eficaz.



Figura 1. Ovarios aumentados de tamaño en una paciente con SOP. Obsérvese la proporción entre los ovarios (de color blanco-nacarado) y el útero.

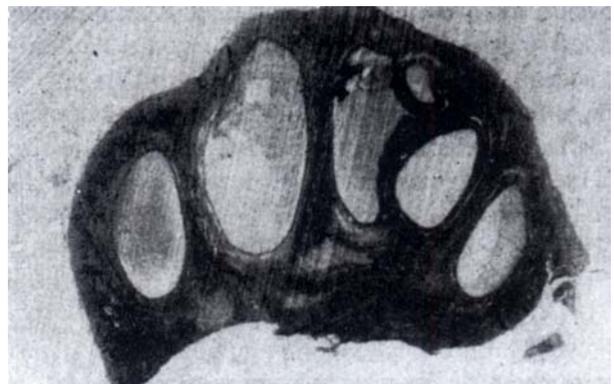


Figura 2. Corte de ovario poliquístico mostrando diversos folículos con engrosamiento de la porción tecal del aparato estrumal.

## CLÍNICA

Los síntomas más importantes de las pacientes con SOP son:

- a. Oligo-amenorrea (40% - 70%)
- b. Hirsutismo (50% - 75%)
- c. Obesidad (25% - 50%)
- d. Infertilidad: el motivo más frecuente de consulta en la mujer casada (55 - 85%).

Cuadro 2

Características resaltantes en pacientes con SOP.  
Fenotipo de la mujer con SOP

a. Peso corporal hacia los percentiles superiores
b. Apariencia discretamente musculosa
c. Piel algo oleosa
d. Acné
e. Entradas fronto-temporales
f. Grado variable de hirsutismo
Vello facial pronunciado
Aumento del vello corporal
Pelo en tórax (areolar)
Pelo en abdomen (umbílico-pubiano)
g. Asociación con acantosis

### 1. Trastornos menstruales

Del 10% al 20% de las pacientes con SOP pueden referir “reglas regulares”, sobre todo en los grupos de menor edad debido al poco tiempo de evolución de la alteración y a la poca motivación en las adolescentes para precisar las fechas de sus sangrados menstruales. Algunas pueden tener ovulaciones ocasionales y quedar embarazadas. La expresión de dichos síntomas y signos en cada paciente, dependerá de una serie de factores que iremos analizando en detalle para su mejor entendimiento.

#### Patrón menstrual normal

Más del 95% de las mujeres que ovulan regularmente entran dentro de los parámetros señalados en el Cuadro 3.

Cuadro 3

Características del sangrado menstrual

Duración de los ciclos	28 ± 7 días
Duración del flujo menstrual	4 ± 2 días
Pérdida de sangre	40 ± 20 ml

### El sangrado no ovulatorio

En las pacientes con SOP las alteraciones de este patrón varían a medida que la mujer avanza en edad, pasando muchas veces desapercibidos al principio, los síntomas que podrían orientar el diagnóstico.

Inicialmente puede haber sólo retraso de algunos días en sus menstruaciones, para establecerse posteriormente la oligomenorrea propiamente dicha. Dejadas a su espontánea evolución comienzan a hacer francos períodos de amenorrea y en grados más avanzados a presentar sangrados irregulares, también conocidos como metrorragias disfuncionales, reflejando esto un estado “prolongado” de estimulación estrogénica sobre el endometrio, consecuencia de la falla en la ovulación y del aumento de los andrógenos aromatizables.

Por ello, las mujeres con SOP están por lo general adecuadamente estrogenizadas, no tanto porque sintetizan elevados niveles de estrógenos, sino porque están expuestas por períodos prolongados a la acción de los mismos al estar aumentada la aromatización periférica. El estímulo sostenido de los estrógenos sobre los receptores del tracto genital (entre ellos las glándulas del canal cervical), está presente en las pacientes con SOP, pudiendo dar lugar a confusiones relacionadas con el estado anovulatorio de la paciente, pues pueden presentar un orificio cervical externo (OCE) dilatado y con secreción franca de moco claro y algo filante, como ocurre en la etapa pre-ovulatoria.

Cuadro 4

Vagina, cuello y útero en el SOP  
Evaluación ginecológica

- Moco estrogénico
- Puede haber sangre ligada con moco en OCE
- Células epiteliales con núcleo pequeño en frotis
- Citología funcional de efecto estrogénico
- Endometrio después del día 15° no secretor

### 2. Hirsutismo

La anormalidad hormonal más importante en las pacientes con SOP es la elevación de los andrógenos activos, generalmente de origen ovárico y en menor grado los menos activos sintetizados por la suprarrenal (53). Este hiperandrogenismo, como lo señaláramos previamente, puede además estar

asociado a un aumento en la resistencia periférica a la insulina, aceptándose en la actualidad que un alto porcentaje de pacientes con SOP presenta esta patología (54).

Ciertas alteraciones del funcionalismo hepático pueden disminuir la síntesis de SHBG, situación en la cual se incrementan aún más los niveles circulantes de andrógenos libres. El aumento de la insulina y de los factores de crecimiento insulínico secuelas de la RPI aumentada, va a determinar una disminución en la síntesis tanto de SHBG como de las proteínas que unen a los factores de crecimiento insulínico (IGFBP), agravando el hiperandrogenismo (55).

Aun cuando casi todas las mujeres con SOP tienen una sintomatología que traduce una producción aumentada en grado variable de andrógenos activos (56,57), no todas presentan hiperandrogenemia. Por otra parte no todas las pacientes con niveles elevados de andrógenos manifiestan clínicamente hiperandrogenismo. Debido a ello, el grado de hirsutismo y de acné en estas pacientes es muy variable.

Cuadro 5  
Causas de hiperandrogenismo

Origen ovárico
a. Resistencia insulínica severa
b. Tumores virilizantes
Origen suprarrenal
a. Deficiencia de 21 y 11 hidroxilasa
b. Deficiencia de 3 $\beta$ HSD
c. Síndrome de Cushing, tumores, y otros.
Origen multifactorial
a. Hiperandrogenismo funcional
b. Síndrome de ovarios poliquísticos

Al no poderse aromatizar en su totalidad las mayores cantidades de andrógenos procedentes de la teca, el microambiente del aparato folicular seguirá siendo androgénico, lo cual induce la atresia de las células granulosas, lo que se manifiesta por una disminución en la aromatización y secreción de estrógenos, condición ésta que no permite que se complete el desarrollo folicular así como tampoco que haya ovulación (58).

### 3. Obesidad.

Más de la mitad de las mujeres con SOP tienen sobrepeso corporal; sin embargo, las mujeres no

obesas también pueden ser víctimas de esta alteración. Los mecanismos por los cuales se desarrolla el SOP en la mujer delgada parecen ser diferentes a los que lo desencadenan en la mujer obesa (59,60).

- a. Obesas: En las pacientes obesas el desorden básico consiste generalmente en un aumento en la RPI, con grados variables de hiperinsulinemia (61-66) pudiendo mantenerse la GH, las proteínas transportadoras de los factores de crecimiento insulínico (IGFBP-1), SHBG y LH dentro de niveles más o menos normales. En este grupo, mientras mayor es el grado de obesidad, mayor es el aumento en la resistencia periférica a la insulina y la tendencia a la hiperinsulinemia. Dicha hipersensibilidad a la insulina y la hiperinsulinemia resultante, mejoran notablemente al reducir su peso corporal.
- b. No obesas: Las pacientes delgadas con SOP, casi no presentan aumento en la resistencia periférica a la insulina. La alteración dominante parece ser un exceso relativo en la producción de LH (por aumento de la pulsatilidad) y de GH (67). El grado de obesidad en la mujer con SOP varía, al punto tal que no hay un patrón definido; sin embargo, en conjunto muchas de estas pacientes presentan un fenotipo particular que puede orientarnos en el diagnóstico:

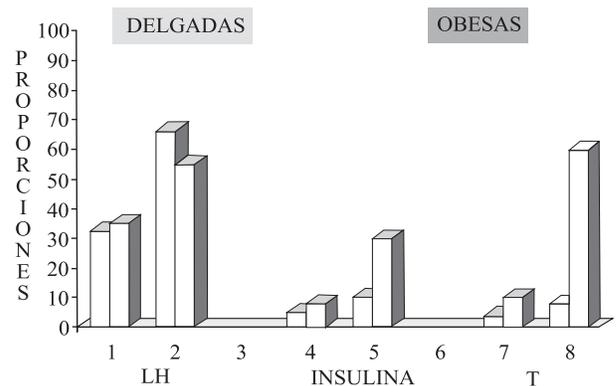


Figura 3. Niveles de LH (1 y 2), insulina (4 y 5) y testosterona (7 y 8) en mujeres obesas y delgadas con SOP. Servicio de Endocrinología y Biología de la Reproducción Humana. "Maternidad Concepción Palacios"

### Infertilidad.

El SOP es responsable de más de la mitad de los casos de infertilidad de origen hiperandrogénico. A

su vez, la infertilidad es el motivo principal de consulta en casi la mitad de las mujeres con SOP durante la edad reproductiva. La causa de dicha infertilidad es el estado crónico de anovulación que el síndrome determina. El clínico debe precisar muy bien tanto la sintomatología que acompaña a la esterilidad como los hallazgos de laboratorio que veremos más adelante; puesto que de ello dependerá el tratamiento a seguir. Cuando el síndrome está asociado a un importante hiperandrogenismo, se deberá evaluar el grado de compromiso de la suprarrenal por la posibilidad de alguna deficiencia enzimática, sobre todo en las formas menos clásicas que se expresan tardíamente. Es importante asimismo, evaluar la posibilidad de un aumento en la resistencia periférica a la insulina como causa de hiperandrogenismo. Los casos de SOP asociados a hiperprolactinemia también deben ser adecuadamente evaluados, sin olvidar los cuadros asociados con otras patologías.

## DIAGNÓSTICO

Hasta hace algunos años, el diagnóstico de esta enfermedad se presumía de una manera parcial con base en los datos clínicos, pudiendo confirmarse mediante la laparotomía o/y la endoscopia. Desde el desarrollo de los radioinmunoanálisis (RIA) y más recientemente del ultrasonido, sobre todo vaginal, el diagnóstico se ha hecho más preciso sin la necesidad de usar métodos invasivos.

### Laboratorio

El laboratorio y el ultrasonido fundamentalmente y la laparoscopia con biopsia ovárica (menos practicada en la actualidad), constituyen los soportes más importantes para confirmar el diagnóstico del SOP (67). Dentro del conjunto de pruebas de laboratorio, debemos seleccionar las que estén más acordes con cada caso en particular, por lo que debemos tener una adecuada evaluación de los síntomas y signos que conforman cada cuadro.

Para su adecuada interpretación es importante conocer las alteraciones más frecuentes, con las cuales podemos hacer el diagnóstico (ver Cuadro 7).

Al comparar los niveles séricos de LH en una paciente con SOP, con los de una mujer que ovula normalmente veremos que en aquella, LH alcanza, de una manera sostenida, valores mayores que en ésta. Las pacientes con SOP no presentan un pico preovulatorio bien definido de sus gonadotropinas hipofisarias como se observa en la que ovula

regularmente. En un porcentaje menor del 30% LH puede estar tan solo discretamente elevada, e incluso dentro de la normalidad. FSH en cambio, generalmente no se modifica en lo referente a su amplitud y frecuencia y tampoco muestra la espiga preovulatoria (68).

Cuadro 6

Pruebas más comúnmente usadas en el SOP

- 
- Hormona luteinizante (LH)
  - Hormona estimulante del folículo (FSH)
  - Dehidroepiandrosterona (DHEA)
  - Sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S)
  - Testosterona (T)
  - Androstenediona (A)
  - 17  $\alpha$  hidroxiprogesterona (17  $\alpha$  OH-P4)
  - Prolactina (Pr)
  - Estrona ( $E_1$ )
  - Estradiol ( $E_2$ )
  - Tolerancia glucosada midiendo insulina
- 

Cuadro 7

Fundamentos de laboratorio para el diagnóstico del SOP

- 
- Aumento en la respuesta de LH a Gn-RH.
  - Aumento en la actividad biológica de LH.
  - Aumento en la relación LH bioactiva / LH inmunoactiva.
  - Aumento en la relación LH/FSH: No constante.
  - Aumento en la frecuencia y/o la amplitud de los pulsos de LH.
  - Niveles de  $E_2$  sérico correspondientes a una fase folicular temprana a intermedia.
  - Niveles de  $E_2$  libre aumentados por disminución de SHBG.
  - Niveles de  $E_1$  aumentados por aumento en la conversión periférica de A.
  - A y T entre discreta y moderadamente elevados.
  - T libre elevada.
  - Prolactina elevada en 1 de cada 4 casos.
- 

Berger y col. (69) clasifican a las pacientes con SOP en:

- a. "Tipo 1 o típicas", que son aquellas que tienen niveles basales elevados de LH y responden a Gn-RH con cifras de LH por encima de lo normal. Esta condición (LH elevado), determina a nivel ovárico una activación del citocromo P-

## SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS

450c17 $\alpha$ , el cual estimula la biosíntesis de andrógenos. Sus ovarios están francamente aumentados de tamaño y muestran un desplazamiento centripeto de las estructuras quísticas por la gran hiperplasia del estroma; y

- b. "Tipo 2 o atípicas", cuyas concentraciones séricas de LH pueden estar muy cercanas al rango de la normalidad y la respuesta a Gn-RH dar valores de LH iguales a los que encontramos durante la fase preovulatoria de la mujer que ovula. Sus ovarios pueden estar tan solo discretamente aumentados de tamaño, siendo también conocidos como "ovarios escleroquísticos" por acompañarse frecuentemente de hipertecosis y estar los quistes distribuidos en todo el espesor del ovario. En ambos grupos hay hiperandrogenismo (69).

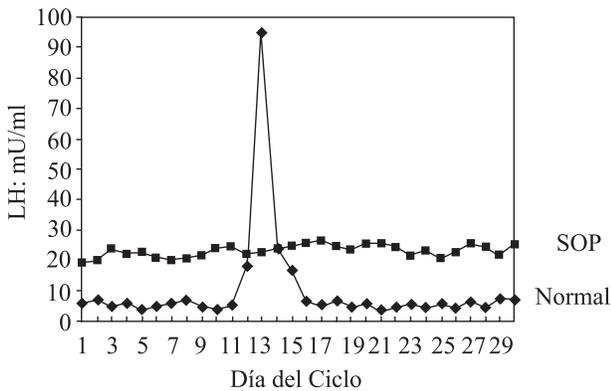


Figura 4. Promedios de niveles séricos de LH en 6 pacientes con ovarios poliquísticos y 4 voluntarias que ovulaban regularmente. Servicio de Endocrinología y Biología de la Reproducción Humana. Maternidad Concepción Palacios, Caracas.

La mujer con SOP, en términos generales presenta elevadas concentraciones séricas de andrógenos, fundamentalmente A y T de origen ovárico; aunque los niveles de los andrógenos adrenales: DHEA y su sulfato (DHEA-S), también pueden estar elevados. Por ello, a pesar que la mayoría de las pacientes con SOP tienen valores normales de DHEA-S (< 300 mg/dl), en algunos casos estas cifras pueden estar elevadas (> 400 mg/dl). González y col. (70) sugieren que la elevación de dichas hormonas ováricas puede estar relacionada con cierto grado de inhibición en la síntesis de la enzima 3 $\beta$  hidroxisteroide deshidrogenasa (3  $\beta$  OH-SD) a nivel suprarrenal.

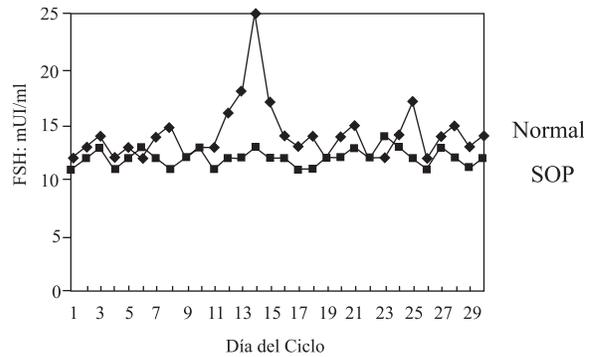


Figura 5. Promedios de niveles séricos de FSH en 6 pacientes con ovarios poliquísticos y 4 voluntarias que ovulaban regularmente. Servicio de Endocrinología y Biología de la Reproducción Humana. Maternidad Concepción Palacios, Caracas

De los estrógenos, fundamentalmente la E<sub>1</sub> está elevada, lo que nos permite orientar el diagnóstico de SOP en base a elevadas relaciones LH/FSH y E<sub>1</sub>/E<sub>2</sub>. La pulsatilidad de LH en la anovulación crónica con hiperandrogenismo, se correlaciona más estrechamente con los niveles elevados de E<sub>1</sub> (producto de la conversión periférica de A), que con los de T o A (71), produciendo una inadecuada retroalimentación a nivel del eje hipotalámico-hipofisario que altera la relación LH:FSH en las pacientes con SOP, como se observa sobre todo en las obesas (72), situación que también ha sido inducida en ratas de manera experimental (73).

### Ultrasonido.

El ultrasonido es de gran utilidad para el diagnóstico del SOP, sobre todo cuando se hace seriado desde la fase folicular temprana, no debiendo olvidar su utilidad para la evaluación del endometrio y para el monitoreo de la ovulación cuando indicamos alguna terapia inductora.

Los ovarios bilateralmente agrandados, con más de 5 quistes menores de 1 cm dispuestos bajo la superficie ovárica o/y con ecos arciformes y subcapsulares —por la hipertrofia del aparato estrumal—, así como las alteraciones antes señaladas para el endometrio, deben orientar siempre en la evaluación ecográfica de la enfermedad, como se observa en la Figura 6.

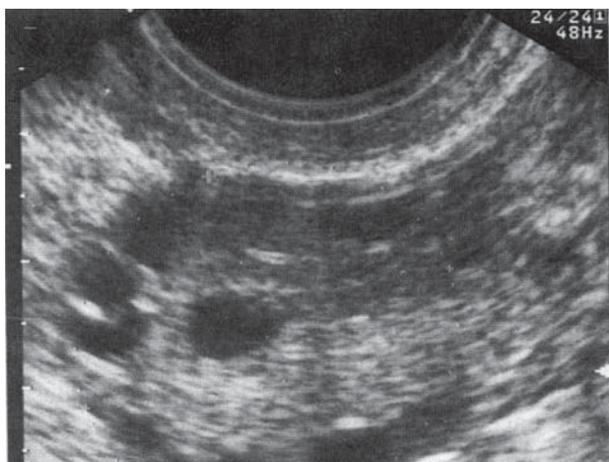


Figura 6. Hiperplasia del estroma ovárico y desplazamiento centrípeto de múltiples folículos menores de 10 mm en una paciente con SOP. Foto cortesía del Dr. Luis Nieves.

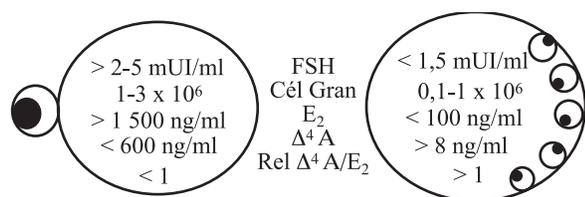


Figura 7: Comparación entre los microambientes hormonales de un folículo dominante (en condiciones de ovular) y uno no dominante (no potencialmente ovulatorio, como el del SOP).

## TRATAMIENTO

En su trabajo original, Stein y Leventhal manejaron el cuadro mediante la resección cuneiforme de los ovarios; sin embargo, en la actualidad este tipo de tratamiento se utiliza solamente en casos muy seleccionados. No obstante ello, respetamos la clasificación terapéutica de:

- Tratamiento médico
- Tratamiento quirúrgico

## Tratamiento médico.

El objetivo principal del tratamiento médico consiste, entre otras cosas, en controlar la secreción de andrógenos (74); e incluye la administración de diversos compuestos como el citrato de clomifeno (CC), el tamoxifen, las gonadotropinas de mujeres menopáusicas (hMG) que contienen 75 UI de FSH y 75 UI de LH, la gonadotropina coriónica humana (hCG). Entre las modalidades terapéuticas, se usan igualmente combinaciones de CC con hMG; CC con hCG; CC con FSH semipurificada que contiene 75 UI de FSH (75); CC combinado con varias de ellas y últimamente CC con FSH pura, de reciente síntesis mediante técnicas de recombinación de clones (76); la cual puede usarse combinada o no con alguna de las anteriormente citadas. Debemos señalar igualmente el uso de GH como una de las terapéuticas de reciente inclusión entre los inductores de la ovulación, así como los derivados de la bromoergocriptina para el control de la hiperprolactinemia (54,56), los análogos de LH-RH (21), los hipoglucemiantes orales.

Cuadro 8

### Tratamiento del hirsutismo

- Supresión ovárica
  - Contraceptivos orales
  - Análogos de Gn-RH.
- Supresión adrenal
  - Glucocorticoides
- Antiandrógenos
  - Espironolactona: 50 - 100 mg BID
  - Ciproterona: ACO
  - Flutamida: 250 mg BID
  - T libre elevada.
  - Finasteride (inhibe 5 α rductasa)

## Citrato de clomifeno (CC)

Por tratarse el SOP de un cuadro complejo con manifestaciones clínicas y endocrinas muy heterogéneas, el CC se emplea de diferentes maneras según el caso. No hay criterios establecidos y la escogencia de cualquier esquema es arbitraria. Generalmente se inicia el tratamiento en estas pacientes con CC, el cual es un producto efectivo, económico y fácil de usar, cuya aplicación clínica data desde los trabajos de Greenblatt y col. (77). CC es un compuesto no esteroideo semejante al estilbestrol y al cloro-

trianiseno, capaz de unirse a los receptores para estrógenos, donde induce respuestas estrogénicas y antiestrogénicas. Su acción se ejerce en pacientes donde la integridad del eje HHO esté conservada; es decir: que sus ovarios sean capaces de producir al menos moderadas cantidades de estrógenos. El tratamiento de ataque con CC está indicado en pacientes oligo-anovulatorias, normoprolactinémicas y normogonadotrópicas, pacientes con fase lútea inadecuada o/y pacientes con indicación de fertilización asistida. El mismo se inicia preferiblemente al 3° - 5° día de un sangrado menstrual inducido con algún progestágeno y debe comenzarse con dosis de 1 a 2 comprimidos de 50 mg/día durante 5 días. Este esquema puede repetirse durante un par de ciclos adicionales en caso de falla en el primer intento, tras lo cual la dosis puede incrementarse de 50 en 50 mg hasta llegar a un máximo de 150 a 200 mg diarios durante 5 días. En algunos casos se logra inducir la ovulación aumentando el número de días de tratamiento hasta un máximo de 7 a 8. De no lograrse inducir la ovulación con este método, y ante la ausencia de otros factores (hiperprolactinemia, deficiencias enzimáticas, etc.), el clomifeno se podrá combinar o sustituir por las gonadotropinas, como lo veremos más adelante.

Evaluamos el éxito del tratamiento por la respuesta ovulatoria (que generalmente tiene lugar 7 días después de la última dosis), que a su vez se determina por la cuantificación de progesterona sérica 15 días después de terminado el mismo. En caso de tener un equipo adecuado de ultrasonido con transductor vaginal, se puede evaluar el crecimiento y la posterior ruptura del folículo con ecosonogramas seriados.

Con fines estadísticos, el éxito del tratamiento también puede evaluarse tomando en cuenta la tasa de embarazos lograda (con CC se logra cerca de un 50% de embarazos en 4 - 6 meses; siendo la mayoría pacientes con SOP del Tipo 1); así como también el porcentaje de embarazos que terminan en aborto (del 20 al 30% de dichos embarazos). En los casos "exitosamente inducidos" con clomifeno pero que terminan en aborto, dos o más de ellos son suficiente justificación para ofrecer a la paciente otra alternativa, entre ellas la administración de gonadotropinas como método para inducir la ovulación.

#### **Manejo del SOP con trastornos enzimáticos.**

En los casos de deficiencias enzimáticas a nivel suprarrenal, la terapéutica adecuada deberá estar orientada a la supresión del estímulo sobre la

glándula; y esto, en términos generales consiste en administrar 5 mg de prednisona (o su equivalente) cada 12 horas. La dosis deberá ajustarse según el grado de supresión y se califica por el descenso que se observe en los niveles séricos de  $17\alpha\text{OH P}_4$  o de A; así como también controlando la ovulación de la manera previamente señalada. En caso de no lograrse el objetivo, puede combinarse este tratamiento con CC, completándolo con HCG al alcanzar el estradiol niveles por encima de 300 pg/ml.

#### **Manejo del SOP con hiperprolactinemia.**

En estas pacientes, el uso de la bromoergocriptina es fundamental, independientemente que exista o no galactorrea. Este compuesto actúa como si se tratase de L-dopa (que disminuye la producción de prolactina hipofisaria), con la ventaja de que su vida media es más prolongada, su efectividad comienza a manifestarse desde los primeros ciclos del tratamiento y sus efectos colaterales son menores. Este medicamento debe iniciarse con dosis pequeñas (1,25 mg/día), incrementándolo cada 7 a 10 días (según la tolerancia de la paciente) hasta lograr la dosis efectiva que oscila entre 3,75 y 7,5 mg/día. Al normalizarse los niveles de prolactina, se restituye el proceso ovulatorio cíclico y se normalizan las menstruaciones. Se acostumbra interrumpir el tratamiento durante la gestación, pero deberá restaurarse el mismo si los niveles séricos de prolactina vuelven a elevarse considerablemente. La tasa de embarazos logrados está en el orden del 60% y por lo general el índice de abortos no es mayor que lo normal. La galactorrea, amenorrea e hiperprolactinemia reaparecen generalmente después del parto.

El siguiente paso en la mujer considerada como "resistente al CC", (representado por un 10% a 15% que no ovula y/o por la suma de este 10%-15% más la mitad de las que sí ovulan pero no logran embarazo) es el que está sujeto a un mayor número de variantes o modalidades terapéuticas, puesto que su selección, a la luz de los conocimientos actuales, no puede guiarse por manifestaciones clínicas ni endocrinológicas, debido a lo heterogéneo del cuadro.

#### **Uso de gonadotropinas**

Desde mediados de los años sesenta, cuando Gemzel reportó su exitosa experiencia con el uso de FSH para inducir ovulación, las gonadotropinas han sido la alternativa terapéutica en cerca del 30% de las pacientes resistentes al clomifeno (78). A pesar de que el razonamiento usado en dicho trabajo fue

evitar la luteinización precoz del folículo, su experiencia y su hipótesis de trabajo pasaron casi inadvertidas durante cerca de dos décadas, puesto que fundamentalmente se usó hMG (con 75 unidades de FSH y 75 unidades de LH) como terapia alterna al clomifeno. Desde hace aproximadamente 15 años se introdujo lo que se conoció como FSH pura, la cual tiene cierta contaminación con LH. El objetivo principal de este tratamiento es la hiperestimulación ovárica; pero ésta no debe pasar de ser una hiperestimulación leve, pues si llegara a ser severa, se transformaría en una complicación importante. Tal situación puede presentarse fundamentalmente por la luteinización precoz del folículo en desarrollo. Afortunadamente el problema es detectable por los exámenes de laboratorio, debido a que se alcanzan niveles muy elevados de  $E_2$  y a que la progesterona sérica ( $P_4$ ) comienza a elevarse precozmente, alertándonos para interrumpir la inducción y no administrar HCG.

Con las técnicas de clonaje finalmente se dispone en la actualidad de un compuesto prácticamente libre de LH (FSH recombinante humana), con el cual casi no se observa luteinización del folículo durante los primeros días del desarrollo folicular.

Actualmente se inicia el tratamiento con dos ampollas de FSH (150 UI) por vía IM desde el segundo día de un sangrado generalmente inducido con acetato de medroxiprogesterona (MPA); pudiendo aumentarse esta dosis en 75 a 150 UI cada dos a tres días hasta que el  $E_2$  sérico comience a elevarse significativamente. A partir de este momento, la dosis de FSH debe mantenerse hasta que el  $E_2$  alcance niveles de 250-300 pg/folículo y estos tengan un diámetro mayor de 18 mm. Una vez alcanzadas estas metas, se induce la rotura folicular con la administración de 5 000 a 10 000 unidades de hCG por vía IM. Una alternativa consiste en sustituir la FSH con hMG desde el tercero al cuarto día de tratamiento, considerando que para este momento no es tan crítica la acción luteinizante de LH sobre el folículo.

En nuestra serie particular hemos logrado alrededor de 85% de ciclos ovulatorios, aunque la tasa de embarazos no ha pasado del 40%; siendo la cuarta parte de ellos embarazos múltiples. Debemos recordar además que en un moderado porcentaje de pacientes con SOP la incidencia de abortos está aumentada, condición que no se corrige con estos esquemas de tratamiento.

### **Inducción de la ovulación con bajas dosis de FSH.**

Estudios recientes, basados en los reportes preliminares de Polson (79), han confirmado que dosis bajas de FSH pura son tan eficientes para inducir ovulación como las dosis tradicionalmente más elevadas de hMG (80), sin el riesgo de ovulaciones múltiples. La dosis diaria utilizada fue de 75 UI de FSH pura por vía IM. En el esquema que actualmente usamos, iniciamos con 1 ampolla IM diaria de FSH pura e incrementamos las dosis en un 50% cada semana hasta que los niveles séricos de  $E_2$  asciendan sobre 150 pg/ml o/y el folículo alcance 10 mm, dejando esta misma dosis diaria hasta que el  $E_2$  llegue a 350 pg/ml o/y el folículo crezca hasta 18 mm, momento en el cual administramos 5000 UI de hCG.

### **Uso de Gn-RH y sus análogos.**

Como señalamos antes, la temprana luteinización de los folículos jóvenes, en respuesta a descargas episódicas anormales en amplitud y frecuencia de LH, originan una elevada relación LH/FSH y una hipersecreción ovárica de andrógenos, aumentando el microambiente androgénico folicular e induciendo su atresia. Periféricamente también aumenta la aromatización de A y T a  $E_1$  y  $E_2$ , y estos sensibilizan más a la hipófisis a la acción de Gn-RH tanto endógena como exógena.

Dicha luteinización endógena precoz del folículo, además del uso de los compuestos arriba señalados, se evita también con la administración conjunta de dichos compuestos y análogos de Gn-RH a fin de frenar al eje H H O (desensibilización hipofisaria). De igual forma se usa Gn-RH en forma pulsátil sólo (bolus de 5 mg por vía ev cada 60 minutos) o combinado con algún análogo de Gn-RH (Buserelin, 300 mg por vía sc cada 12 horas x 6 a 8 semanas) para inducir la ovulación en las pacientes con SOP (81).

Cuando están adecuadamente indicados, la mayoría de estos protocolos logran resultados más o menos comparables. Lo importante es destacar que para el uso de estos compuestos hay que proceder con cautela, no debiendo prescribirse donde no se tienen los recursos adecuados; tanto económicos (por parte del paciente) como técnicos (por parte de quien indica el tratamiento), debido a que la terapia con gonadotropinas es costosa, su margen de seguridad es estrecho y los ovarios de las pacientes con SOP están endógenamente sensibilizados a estos compuestos, por lo que se requiere un control intensivo mediante ultrasonido y cuantificaciones

de estradiol con el fin de evitar la hiperestimulación, el embarazo múltiple y el aborto; cuya incidencia en este tipo de pacientes es mayor.

El acetato de leuprolide, al igual que la mayoría de estos análogos agonistas de Gn-RH tiene la propiedad de reducir significativamente los niveles circulantes de andrógenos entre las 4 y 8 semanas de tratamiento, a la vez que mejoran la resistencia periférica a la insulina, sobre todo cuando ésta no es muy severa (82). Por otra parte, hay que señalar que estos compuestos estimulan la liberación de prolactina durante la estimulación ovárica, aunque sin aparente consecuencia negativa sobre la vitalidad y capacidad fertilizable de los ovocitos.

Usando el análogo agonista D-Trp-6.GnRH, por períodos de 2 y 4 semanas en un protocolo combinado con FSH pura, Hamori y col. (83) reportaron un incremento en la tasa de embarazos logrados en proporción de 4:1 con respecto a las pacientes tratadas con HMG. Igualmente señalaron que 2 semanas de tratamiento con análogos no son suficientes para neutralizar los mecanismos intraováricos desfavorables que interfieren con la foliculogénesis normal en pacientes con SOP resistentes a CC.

Los trabajos de Hamori refuerzan el criterio de que en la inducción de ovulación en los protocolos largos con análogos Gn-RH se compromete la secreción pre-ovulatoria de  $P_4$  y posiblemente también de  $17\alpha\text{OH } P_4$  por parte de las células granulosas; problema que es necesario corregir, administrando un adecuado soporte a base de progesterona en forma de óvulos o en inyecciones de  $P_4$  oleosa o micronizada desde el comienzo de la fase lútea.

#### Uso de hormona de crecimiento (GH)

GH y los factores de crecimiento insulínico, sobre todo el 1 (IGF-1) actúan a nivel de las células de la granulosa. Basándose en esto, se ha logrado inducir ovulación con GH en pacientes resistentes al estímulo con gonadotropinas solas. Esta respuesta parece estar determinada por el hecho de que la GH exógena supliría la relativa deficiencia en las reservas de GH que presentan las pacientes con SOP (84).

El uso de GH ha permitido también reducir la cantidad de gonadotropinas requeridas en estas pacientes. Es posible, a la luz de los conocimientos actuales, que el papel de GH sea estimulando la producción de IGF-1. Aparentemente, GH aumenta IGF-1 sérico y folicular en pacientes respondedoras, aunque no mejora la respuesta ovárica o folicular en lo referente a la secreción de  $E_2$  e inhibina, a juzgar

por lo reportado por Hughes y col. (85) en pacientes que ovulaban normalmente, en quienes demostraron que GH no mejoraba la respuesta del ovario, ni la calidad de los embriones.

#### Uso de hipoglucemiantes orales.

Considerando la importancia de la hiperinsulinemia en el SOP, se ha estudiado el efecto de ciertos hipoglucemiantes orales sobre dicho cuadro. La metformina —compuesto de amplia difusión en el tratamiento de la diabetes del adulto por su alto margen de seguridad y eficiencia para normalizar niveles elevados de glucosa en sangre sin modificar los niveles normales— ha sido empleada en dosis de 500 a 850 mg vía oral tres veces al día (1,5 a 2,55 g/día), reportándose cierta reducción de peso y corrección de la hiperinsulinemia en mujeres obesas con SOP (86,87). Se ha señalado igualmente una mejor respuesta al CC en el tratamiento de la anovulación y a la aldosterona y la ciproterona en el tratamiento del hiperandrogenismo cuando se ha combinado la metformina con dichas drogas.

Otro hipoglucemiante oral es el troglitazone (Rezulin®), empleado por vez primera por Dunaif y col. en el tratamiento de la resistencia a la insulina de las pacientes con SOP1 (88). El mecanismo de acción de este compuesto es diverso: inhibe la proliferación de las células  $\beta$  (89), reduce las concentraciones plasmáticas de selectin-E en NIDDM (90), reduce la oxidación de LDL (91). Se administra por vía oral en dosis de 400 mg diarios y al igual que el metformin mejora el hiperandrogenismo al bloquear ciertas actividades enzimáticas a nivel ovárico. Con ambos medicamentos se observa notable mejoría a los tres meses de iniciados, disminuyendo el vello tanto facial como en otras partes del cuerpo, mejorando las elevadas cifras de presión arterial, controlando las cifras de triglicéridos y regulando las reglas al restituirse la ovulación. Ambos medicamentos tienen pocos efectos secundarios (salvo gastritis o diarrea en las primeras semanas de tratamiento), pero no se justifica su uso en pacientes con SOP en quienes no se compruebe el aumento en la RPI. Debe tenerse especial precaución en pacientes con insuficiencia renal (creatinina  $> 1,5$  mg/dl) por el riesgo de acidosis láctica. El troglitazone, fue aprobado por la FDA en 1996 e introducido en Venezuela desde hace pocos meses. Estudios posteriores del medicamento realizados por la misma FDA, luego de la aprobación de su uso en pacientes, parecen indicar que tiene un potencial de toxicidad hepática (incidencia de 1 en

cada 1800 pacientes) mayor que la estimada originalmente, por lo que posiblemente sea retirado del mercado.

Debemos finalmente señalar un nuevo compuesto usado por Nestler y col. (92) en el tratamiento del SOP: el d-chiro-inositol. Este es un potente compuesto (1,4,6-trifosforotioeasa trietilamina) que actúa como inhibidor selectivo de la enzima 1,4,5 mioinositolfosfatasa. El SOP en las mujeres con sobrepeso, cursa con una deficiencia de un fosfoglicano que contiene d-chiro-inositol, mediador de la acción de la insulina. En 22 pacientes tratadas con 1 200 mg diarios de este compuesto durante 6 a 8 semanas, no encontraron cambios significativos en la tolerancia a la glucosa, pero el área bajo la curva para insulina en respuesta a la administración de una carga de glucosa, descendió significativamente comparado con los controles. Diferencias significativas reportan también en los niveles de T libre, en las cifras de presión arterial, tanto diastólica como sistólica y en las concentraciones de triglicéridos. Diez y nueve de las 22 ovularon, en comparación con 6 de las 22 que tomaron placebo.

### Tratamiento quirúrgico

En las 7 mujeres amenorreicas con los ovarios aumentados de tamaño presentadas por Stein, se practicó resección en cuña de los mismos, lográndose posteriormente sangrados cíclicos; sin embargo, aun cuando Stein (93), en otro de sus trabajos donde recoge su experiencia de 34 años en el estudio y tratamiento del síndrome (que hasta hace pocos años llevaba su nombre), reportó la reaparición de ciclos ovulatorios en el 95% de sus casos, con una tasa de embarazos del 83%; el tratamiento quirúrgico del SOP (que consiste en la resección cuneiforme amplia de ambos ovarios), prácticamente no tiene indicaciones en la actualidad por diversas razones, entre ellas porque la cirugía añade un nuevo factor de esterilidad al dejar adherencias y porque los resultados reportados posteriormente no son tan satisfactorios como los de quien describió el cuadro. No obstante esto, en casos que cursan con gran engrosamiento o con fibroesclerosis de la corteza ovárica, varios autores han reportado —mediante amplias resecciones cuneiformes de los ovarios por laparotomía o laparoscopia— ovulaciones y embarazos después de haber fallado el tratamiento médico con algunos de los inductores de la ovulación antes señalados. En todo caso, el tratamiento quirúrgico dejó de ser definitivamente la primera elección

terapéutica.

### Manejo de la hemorragia uterina disfuncional (HUD)

Especial interés merece el manejo de esta importante y frecuente manifestación clínica del SOP. Existe un discreto hiperestrogenismo relativo y casi permanente, con niveles séricos de estradiol equivalentes a los que se encuentran durante la fase folicular temprana de la mujer normovulatoria. Es ampliamente conocido que esta situación en el tiempo induce la proliferación del endometrio y luego la hiperplasia del mismo. Lo que no acompaña paralelamente a la proliferación celular es el desarrollo de los receptores, fundamentalmente los de progesterona. La transformación endometrial inducida por ésta, y la lisis de la estructura de sostén del endometrio dependen al administrar progesterona, de que esta hormona encuentre una adecuada concentración de receptores para progesterona, situación que no se logra totalmente en la mayoría de los casos de SOP, en los cuales no se alcanzan los niveles de estradiol necesarios para que se desarrollen por completo dichos receptores (94). La lisis de la estructura de sostén endometrial va a depender además de diversas enzimas, entre las que vale mencionar a las metaloproteasas, que requieren la acción de la progesterona sobre los receptores endometriales para activarse.

Analizando esta situación desde el punto de vista funcional, en lo que se refiere al desarrollo de receptores, existe más bien una situación de hipostrogenismo también relativo y persistente. Esta es una de las principales razones por las que no todas las pacientes con HUD responden adecuadamente cuando se les indica una terapia a base de progestágenos solamente.

En el servicio de Ginecología y Esterilidad Matrimonial del Hospital "Carlos J. Bello" de la Cruz Roja Venezolana en Caracas, su fundador, el Dr. Victor Benaim Pinto (95), estableció como pauta para el manejo de este cuadro desde la década del 50, la administración oral de estrógenos conjugados en dosis de 1,25 mg cada 6 a 8 horas durante 20 días, añadiendo en los últimos 8 a 10 días un progestágeno (generalmente acetato de medroxiprogesterona) a razón de 5 mg por cada 1,25 mg del estrógeno que se está administrando. Más del 90% responden a este esquema terapéutico entre 48 y 96 horas. En casi la totalidad de los casos restantes, es suficiente duplicar las dosis de ambos compuestos (conservando siempre

las correspondientes proporciones) para controlar eficientemente la metrorragia, no obstante que cuando se tiene la seguridad de que no existe patología orgánica del endometrio, se han dado dosis de hasta 20 mg diarios del conjugado. Es importante hacer énfasis en la obligatoriedad de mantener las dosis con que se logró controlar el cuadro hasta el vigésimo y último día de tratamiento. Excepcionalmente es necesario recurrir al tratamiento quirúrgico (legrado uterino terapéutico) para controlar el cuadro por falla del tratamiento médico arriba señalado. Las indicaciones más importantes para el tratamiento quirúrgico de la HUD, son las contraindicaciones absolutas del tratamiento hormonal. Por el gran volumen de pacientes procedentes tanto de Caracas, como los referidos desde el interior del país, la experiencia del mencionado hospital durante casi medio siglo, es tal vez la más amplia y convincente disponible en el manejo de la HUD para justificar el tratamiento combinado en lugar del progestágeno solo, aunque pudiese parecer paradójico tratar con estrógenos una situación desencadenada por el hiperestrogenismo.

En muchos centros, las mujeres con SOP que son evaluadas por hemorragias uterinas disfuncionales, reciben anticonceptivos orales (ACO) para controlar el sangrado, disminuir la exposición a estrógenos no contrarrestada por progesterona, mejorar el hiperandrogenismo y restaurar la ciclicidad. El cada vez más acentuado porcentaje de pacientes con SOP cuya resistencia periférica a la insulina está alterada, obliga a reevaluar esta modalidad terapéutica, debido a que los ACO pueden tener efectos adversos sobre la sensibilidad a la insulina. La mayoría de los ACO tienen como componente progestacional un derivado 19-nor, el cual es el responsable de este efecto no deseado (96). El MPA, progestágeno derivado de la hidroxiprogesterona (no es un andrógeno 19-nor), carece de tal efecto sobre la sensibilidad a la insulina (97), por lo cual debe ser utilizado como primera opción.

Debemos señalar finalmente, que los glucocorticoides también pueden empeorar la sensibilidad de los tejidos periféricos a la insulina (aumentan la resistencia), por lo que se deberán tomar las debidas precauciones en caso de ser administrados a este tipo de pacientes (98).

## REFERENCIAS

1. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29:181-6.
2. Stein I. El síndrome de Stein Leventhal. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1955;15:699-713.
3. Mejía Abel. La ovaritis escleroquistica y el síndrome de Stein-Leventhal. *Gac Méd Caracas* 1962;46:245-63.
4. Razetti L. Sobre la esclerosis primitiva del ovario. *Gac Méd Caracas* 1914;14(2):12-14.
5. Paoli de Valeri M, Mendoza S, Velázquez E. Terapia esteroidea en el síndrome de ovarios poliquísticos: efecto sobre lípidos, insulina y hormonas sexuales. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1993;53:95-101.
6. Velásquez N, Molina R. Ovarios de aspecto poliquístico en pacientes con deficiencia de gonadotropinas hipofisarias. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1997;57:265-8.
7. Pardo-Palma R. Síndrome de ovarios poliquísticos. En: Terán Dávila J, Febres Balestrini F, editores. *Endocrinología Ginecológica y Reproducción Humana*. Caracas: Editorial Ateproca 1995:413-59.
8. Pardo-Palma R. Síndrome de ovarios poliquísticos. En: Hernández G, Febres F, Ayesterán F, Arias E, Córdoba L, editores. *Avances en Medicina Materno Infantil*. Caracas: Editorial Ateproca 1997:217-231.
9. Pardo-Palma R, Febres Balestrini F. Factor ovárico. En: Camporato M, editor. *Esterilidad*. Buenos Aires: Lara Producciones Editoriales 1998:67-74.
10. Quintana B, Chinchilli V, Sieber J, Fultz P, Gorge N, Dunaif A. High risk of glucose intolerance (GI) in women with oligomenorrhea of with polycystic ovary syndrome (PCOS). Abstract OR-5. Proceedings of the 77th. Annual Meeting of the Endocrine Society. Washington DC: 1995. p.50.
11. Fevold HL. Synergism of the follicle stimulating and luteinizing hormones in producing estrogen secretion.- *Endocrinol* 1941;28:33-36.
12. Hillier SG. Paracrine control of follicular oestrogen synthesis. *Semin Reprod Endocrinol* 1991;9:32-40.
13. Greep RO, Van Dyke HB, Chow B. Gonadotropin of the swine pituitary I. Various biological effects of purified thylakestrin (FSH) and pure metakentrin (ICSH). *Endocrinol* 1942; 30:635-49.
14. Mc Natty K, Makris A, De Gracia C, et al. The production of progesterone, androgens and estrogens by granulosa cells, theca tissue and stroma tissue from human ovaries in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;49:687-689.
15. Lobo RA, Granger LR, Paul WL, Goebelsman U, Mishell DR Jr. Physiological stress and increases in urinary norepinephrin metabolites, platelet, serotonin and adrenal androgens in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1993;145:496-503.
16. Pardo-Palma R, Febres Balestrini F, Soto de Cayama C. Alteraciones de la síntesis de hormonas esteroides

- por deficiencias enzimáticas: Hiperplasia adrenal congénita. En: Hernández G, Febres F, Ayesterán F, Arias E, Córdoba L. *Avances en Medicina Materno Infantil*. Caracas. Editorial Ateproca 1997:177-192.
17. Pardo-Palma R, Febres Balestrini F. Disorders in the steroid hormone synthesis due to enzymatic deficiencies: Congenital adrenal hyperplasia. *Arch Venez Farm Ter* 1997;16:57-64.
  18. Azziz R. The adrenal connection. En: Adashi EY, Rock J, Rozenwax Z. *Reproductive endocrinology surgery and technology*. Filadelfia: Lippincott-Raven Publishers 1996:1161-80.
  19. Miller WL. The molecular biology of steroid hormone synthesis. *Endocr Rev* 1988;9:295-9.
  20. Nestler JE, Usiskin KS, Barlaschini CO. Suppression of serum dehydroepiandrosterone sulfate levels by insulin: An evaluation of possible mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:362-367.
  21. Luciano A, Chapler F, Sherman B. Hyperprolactinemia in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1984;41:719-722.
  22. Dunaif A, Givens JR, Haseltine F, Merriam GR, editores. *Polycystic ovary syndrome*. Cambrish MA: Blackwell Scientific 1992.
  23. Porte D Jr. Beta cells of type II diabetes mellitus. *Diabetes* 1991;40:166-180.
  24. De Fronzo RA. The triumvirate beta cell, muscle, liver. Ecollusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988; 37:667-687.
  25. Kahn CR, Crettaz M. Insulin receptors and the molecular mechanisms of insulin action. En: DeFronzo RA, editor. *Diabetes/Metabolism Reviews*. New York: Wiley 1995;1:5.
  26. Hedo JA, Kasuga M, Van Obberghen E. Direct demonstration of glycosylation of insulin receptor sub-units by labeling: Evidence of eterogeneity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971;78:4791-93.
  27. Postner BL, Kahn MN, Bergeron JJM. Internalization of insulin: Structures involved and significance. En: Vranik M, Hollenberg CH, Steiner V, editores. *Comparison of type I and type II diabetes*. New York: Plenum 1995:159.
  28. Kasuga M, Zick Y, Blithe OL. Insulin stimulation of phosphorylation of the  $\beta$  subunit of the insulin receptor: Formation of both phosphoserine and phosphotyrosine. *J Biol Chem* 1982;257:9891-7.
  29. Tornquist HE, Avruch J. Relationship of site-specific  $\beta$  subunit tyrosine autophosphorylation to insulin activation of the insulin receptor (tyrosine) protein kinase activity. *J Biol Chem* 1988;263:4593-8.
  30. Haring H, Obermaier-Kusser B. The insulin receptor: Its role in insulin action and in pathogenesis of insulin resistance. En: Alberti KGMM, Krall LP, editores. *The Diabetes Annual/5*, Amsterdam, Elsevier, 1990, pp 537-67.
  31. Gammeltoft S, Van Obberghen E. Protein kinase activity of the insulin receptor. *Biochem J* 1986;235:1-9.
  32. Gabbay RA, Lardy HA. Site of insulin inhibition of cAMP stimulated glucogenolysis: cAMP-dependent protein kinase is affected independent of cAMP changes. *J Biol Chem* 1984;269:6052-6059.
  33. Cushman SW, Wardzala LJ. Potential mechanisms of insulin action on glucose transport in the isolated rat adipose cell: Apparent translocation of intracellular transport system to the plasma membrane. *J Biol Chem* 1980;255:4758-4762.
  34. Kahn CR, White MF. The insulin receptor and the molecular mechanism of insulin action. *J Clin Invest* 1998;82:1151-56.
  35. Orzi L, Ravazzola M, Baetens D. Evidence that down-regulation of b cell glucose transporters in non-insulin dependent diabetes may be the cause of diabetic hyperglycemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:9953-9961.
  36. Johnson JH, Crider BP, McCorkle K, Alford M, Unger GH. Inhibition of glucose transport into rat islet cells by immunoglobulins from patients with new-onset insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990;322:653-659.
  37. Berridge MJ. Inositol triphosphate and diacylglycerol as second messengers. *Biochemistry* 1984;220:345-349.
  38. Gabay KH, De Luca K, Fisher JN. Familial hyperinsulinemia: An autosomal dominant defect. *N Engl J Med* 1976;94:911-916.
  39. Given BD, Mako ME, Tager H. Circulating insulin with reduced biological activity in patients with diabetes. *N Engl J Med* 1980;302:129-135.
  40. Randle PJ, Hales GN, Garland PB. The glucose fatty acids cycle: Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963; 35:2785-2789.
  41. Flyer JS, Kahner R, Roth J. Antibodies that impair insulin receptor binding in an unusual diabetes syndrome with noninsulin dependent insulin resistance. *Science* 1975;190:63-64.
  42. Spiegelman BN, Choy L, Hotamisligil GS. Regulation of adipocyte gene expression in differentiation and syndrome of obesity/diabetes. *J Biochem* 1993;268: 6823-6826.
  43. Nestler JE, Clore JN, Blanchard WG. The central role of obesity (hyperinsulinemia) in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1095-7.
  44. Pasquali R, Casimirri F. The impact of obesity on androgenism and polycystic ovary syndrome in premenopausal women. *Clin Endocrinol* 1993;39:1-16.
  45. Arner P, Pollare T, Lithell H, Livingston NJ. Defective insulin defect tyrosine kinase in human skeletal muscle in obesity and type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1987;30:437-444.
  46. Kahn BB. Facilitative glucose transporters: Regulatory mechanisms and dysregulation in diabetes. *J Clin Invest* 1992;89:1367-1372.
  47. Freidenberg DR, Reichart D, Olefski JM, Henry RR. Reversibility of defective adipocyte insulin receptor

## SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS

- kinase activity in non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1988;82:1398-1403.
48. Yen SSC. Chronic anovulation caused by peripheral endocrine disorders. En: Yen SSC, Jaffe RB, editores. *Reproductive Endocrinology*, 3rd edition. Philadelphia: W B Saunders, 1991.
  49. Yen SSC. A contemporary overview. En: Adashi EY, Rock J, Rozenwaks Z. *Reproductive endocrinology surgery and technology*. Filadelfia: Lippincott-Raven Publishers 1996:1121-26.
  50. Bruni Celli B, Benaim Pinto V. Capítulo IV. En: Benaim Pinto, editor. *El síndrome de Stein Leventhal*. Caracas: Tipografía Lux S A. 1964:154-5.
  51. Zhou J, Bondi C. Anatomy of the human ovarian insulin-like growth factor system. *Biol Reprod* 1993;40:467-482.
  52. Nagamani M, Lingol JC, Gomez LG. Hyperthecosis of the ovaries in acromegalia. *Obstet Gynecol* 1980;56:258-262.
  53. Givens J, Anderson R, Ragland J. Adrenal function in hirsutism. I. Diurnal change and response of plasma androstenedione, testosterone, 17-hydroxy-progesterone, cortisol, LH and FSH to dexamethasone and 1/2 unit of ACTH. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;40:988-992.
  54. Rittsmaster R, Deshwal N, Lehman L. The role of adrenal hyperandrogenism, insulin resistance and obesity in the pathogenesis of polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1295-1299.
  55. Giudice LC. Insulin-like growth factors and ovarian follicular development. *Endocrin Review* 1992;13:641-69.
  56. Bardin C, Lipsett, M. Testosterone and androstenedione blood production rates in normal women and women with idiopathic hirsutism and polycystic ovaries. *J Clin Invest* 1967;46:891-894.
  57. Kirschner M, Bardin C. Androgen production and metabolism in normal and virilized women. *Metabolism* 1972;21:667-670.
  58. Adashi E, Rosenwaks Z. Hirsutism and virilization. En: *Gynecology: principles and practice*. Rosenwaks Z, Benjamin F, Stone M, editores. New York: Mac Millan, 1988: 611-646.
  59. Insler V, Barash A, Shoham Z, Seppala M, Lunenfeld B, Zadik Z. Overnight secretion pattern of GH, SHBG, IGF-1 and IGFBP-1 in obese and not obese women with SOP. *Isr J Med Sci* 1994;30(1):42-47.
  60. Seppala M, Koistinen R, Lunenfeld B, Insler V. Polycystic ovaries in non-obese and obese patients: possible pathophysiological mechanism based on new interpretation of facts and findings. *Human Reprod* 1993;8(3):379-384.
  61. Poretsky L, Kalin M. The gonadotropic function of insulin. *Endocrinol Rev* 1987;8:132-136.
  62. Adashi E, Resnick C, D'Ercole A. Insulin-like growth factors as intraovarian regulators of granulosa cell growth and function. *Endocrinol Rev* 1985; 6:400-404.
  63. Barbieri R, Makris A, Randall R. Insulin stimulates androgen accumulation in incubation of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:904-908.
  64. Chang R, Nakamura R, Judd H. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 577:356-9.
  65. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, COMPLETAR, et al. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity in polycystic ovarian syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165-1169.
  66. Homburg R, Pariente C, Lunenfeld B. The role of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and IGF binding protein-1 (IGFBP-1) in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1992;7(10):1379-1383.
  67. Bardin C, Lipsett, M. Testosterone and androstenedione blood production rates in normal women and women with idiopathic hirsutism and polycystic ovaries. *J Clin Invest* 1967;46:891-894.
  68. Lobo RA, Kletzky OA, Campeau JD, Di Zerega GS. Elevated bioactive luteinizing hormone in women with the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1989;39:674-8.
  69. Berger M, Taymor M, Patton W. Gonadotropin levels and secretory patterns in patients with typical and atypical polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1975;26:619-624.
  70. Gonzalez F, Hatala D, Speroff L. Adrenal and ovarian steroid hormone responses to gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165(3):535-545.
  71. Graf M, Bielfeld P, Diestler W. Pulsatile luteinizing hormone secretion pattern in hyperandrogenemic women. *Fertil Steril* 1993;59(4):761-766.
  72. Yen S. The polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1980;7:177-1779.
  73. Febres F, Seron M, Weiner R, Siiteri P. Androstenedione induced LH release in female rat: A new concept of gonadotropin regulation. *Gynecol Investigation* 1976; 7:52-56.
  74. McKenna T, Cunningham S. The pathogenesis of adrenal and extra adrenal hyperandrogenism. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993;45:117-121.
  75. Parker L, Odell D. Control of adrenal androgen secretion. *Endocrinol Rev* 1980;1:392-395.
  76. Hornnes P, Giroud D, Howles C. Recombinant human follicle-stimulating hormone treatment leads to normal follicular growth, estradiol secretion and pregnancy in a World Health Organization group II anovulatory woman. *Fertil Steril* 1993;60:724-727.
  77. Greenblat R, Barfield W, Jungck E. Induction of ovulation with MRL/41. *JAMA* 1961;178:101-104.
  78. Gemzel C. Induction of ovulation with human menopausal gonadotropins. *Rec Prog Horm Res* 1965;21:727-729.
  79. Polson DW, Mason HD, Saldanha MB, Franks S. Ovulation of a single dominant follicle during treatment with low-dose pulsatile follicle stimulating hormone in women with polycystic ovary syndrome. *Clin*

- Endocrinol 1987;26:205-212.
80. Sagle MA, Hamilton-Fairley D, Kiddy DS, Franks S. A comparative randomized study of low-dose human menopausal gonadotropin and follicle-stimulating hormone in women with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1991;55:56-60.
  81. Steingold KA, Judd HL, Nieberg RK, Lu JKH, Chang JR. Treatment of severe androgen excess due to ovarian hyperthecosis with long acting gonadotropin-releasing hormone agonist. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:1241-48.
  82. Meldrum D, Cedars M, Hamilton F, COMPLETAR, et al. IVF, GIFT, or ZIFT *J Assist Reprod Genet*. 1992 Jun; 9(3): 190 *J Assist Reprod Genet* 1992; 9(3): 251-253.
  83. Hamori M, Swirner M, Clendon P. Androgen response in polycystic ovarian syndrome to FSH treatment after LHRH agonist suppression. *Int J Fertil* 1992;37(3):171-175.
  84. Acar B, Kadanali S. Diminished growth hormone responses to L-dopa in polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1993;60:984-989.
  85. Hughes S, Huang Z, Matson P, COMPLETAR, et al. Clinical and endocrinological changes in women following ovulation induction using buserelin acetate/human. *Human Reprod* 1992;7(6):770-775.
  86. Velazquez EM, Mendosa S, Hamer T, Sosa F, Gluck CJ. Metformin therapy in women with polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia and systolic blood pressure, while facilitating menstrual regularity and pregnancy. *Metabolism* 1994;43:647-655.
  87. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovary cytochrome P-450c17alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996;335:617-623.
  88. 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.
  89. Ohtani Ki. Troglitazone (CS-045) inhibits beta-cell proliferation rate following stimulation of insulin secretion in HIT-T 15 cells. *Endocrinology* 1998;139:172-178.
  90. Cominacini L. Troglitazone reduces LDL oxidation and lowers plasma E-selectin concentration in NIDDM patients. *Diabetes* 1998;47:130-133.
  91. Cominacini L. Troglitazone increases the resistance of low density lipoprotein to oxidation in healthy volunteers. *Diabetologia* 1997;40:1211-1218.
  92. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Geoffrey A. Ovulatory and metabolic effects of d-Chiro-Inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1999;340:1314-1320.
  93. Stein IF. Duration of fertility following ovarian wedge resection. *West J Surg* 1964;73:237-242.
  94. Castañeda E. Relación de los niveles de estradiol circulantes con la concentración de receptores para estradiol y progesterona. II Reunión de Egresados y Estudiantes Graduados de la Maestría en Biología de la Reproducción del Instituto Nacional de la Nutrición de México. Presentación personal. Durango, Mexico, 1975.
  95. Benaim Pinto V. Clases Magistrales para los cursantes del Post Grado en Ginecología y Esterilidad Matrimonial. Servicio de Ginecología. Hospital Carlos J. Bello. Caracas. Venezuela. 1959.
  96. Watanabbe RM, Azen CG, Roy S, Pearlman JA, Bergman RN. Deffects in carbohydrate metabolism in oral contraceptive users without apparent metabolic risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1277-83.
  97. Legro R, Dunaif A. The role of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *The Endocrinologist* 1996;6:307-21.
  98. Hyman J, Edman CD, Worley RJ, Vellios F, Mac Donald PC. Androgen and estrogen formation in women with ovarian hyperthecosis. *Obstet Gynecol* 1978;51:1-8.