

# Síndrome de ovario poliquístico, evaluación diagnóstica, tratamiento y pronóstico.

Drs. Luis Sánchez\*, Ricardo Azziz\*\*

*Department of Obstetrics and Gynecology. División of Reproductive Biology, Endocrinology and Infertility. University of Alabama at Birmingham*

En 1935 Stein y Leventhal describieron por primera vez la asociación entre amenorrea y ovarios poliquísticos, lo cual ahora conocemos como síndrome de ovario poliquístico (SOP) (1). El SOP es una de las causas más comunes de infertilidad oligo-ovulatoria (2), afectando aproximadamente 5% de las mujeres en edad reproductiva (3). Este trastorno está igualmente asociado con un incremento en el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular (ECV), diabetes mellitus tipo II (DM II), carcinoma endometrial y disfunción psicosocial.

Aunque no hay un acuerdo amplio sobre la definición del SOP, algunos criterios útiles emergieron de la conferencia promovida por el Instituto Nacional de Salud del Niño y del Desarrollo Humano (NICHD siglas en inglés) de Estados Unidos en abril de 1990 (4). La mayoría de los conferencistas participantes indicaron que los criterios mayores para el SOP deben incluir (en orden de importancia): (i) hiperandrogenismo y/o hiperandrogenemia, (ii) oligo-ovulación, y (iii) exclusión de otros desórdenes conocidos, tales como el síndrome de Cushing, hiperprolactinemia, e hiperplasia adrenal no clásica. La presencia de ovarios poliquísticos en el ultrasonido, igualmente fue señalada como un posible criterio de inclusión, aunque esto pareció ser particularmente controversial. De aquí que en Estados Unidos la mayoría de los endocrinólogos creen que el síndrome está caracterizado por oligo o anovulación hiperandrogénica, aunque debe reconocerse que no hubo consenso en la conferencia del NICHD en 1990.

En general, el SOP puede ser visto como un desorden heterogéneo en el cual existe un exceso de andrógenos ováricos, y posiblemente adrenal, junto con un grado variable de anormalidades gonadotrópicas y metabólicas. Otras causas relacionadas de oligo-ovulación o hiperandrogenismo deben ser excluidas. Aunque la etiología exacta del trastorno es desconocida, está claro que existe una fuerte tendencia hereditaria (5,6).

## **Características clínicas y endocrinas**

Clínicamente, las pacientes con SOP, usualmente se presentan con disfunción menstrual e hirsutismo, aunque aproximadamente, de 15% a 30% manifiestan tener menstruaciones regulares, aun en presencia de oligo-ovulación documentable (7). El SOP puede resultar en amenorrea primaria y presentarse tan temprano como a la edad de 12 años. Alternativamente, las pacientes con SOP raramente se presentan con masculinización o virilización, y el inicio súbito de amenorrea con virilización progresiva debe alertar al médico tratante, hacia la presencia de un tumor secretante de andrógenos de origen adrenal u ovárico. Se debe resaltar que muchas mujeres con SOP, especialmente de origen asiático, no muestran un exceso obvio de crecimiento del vello corporal (8). El acné facial y en la parte baja de la espalda y la alopecia androgenética, son frecuentemente evidentes. Aproximadamente 50% a 60% son obesas, comparado con una prevalencia poblacional de 30%-40%.

En la anatomía patológica, la corteza ovárica contiene múltiples folículos intermedios y atrésicos midiendo de 2 a 5 mm de diámetro, lo cual confiere al ovario su apariencia poliquística. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, no todas las pacientes tienen ovarios de apariencia poliquística,

\*Instructor Fellow.

\*\*MPH Professor.

Recibido: 08-12-99

Aceptado para publicación: 10-02-00

ni son los ovarios poliquísticos equivalentes al diagnóstico de SOP. Aunque hasta 80% de las pacientes con SOP tienen ovarios de apariencia poliquística en el ultrasonido o al momento de la cirugía, hasta un 20% de las mujeres normales pueden igualmente tener ovarios con esta característica. Creemos que la presencia de ovarios poliquísticos no debe ser usada para establecer el diagnóstico de SOP dado que los niveles excesivos de andrógenos circulantes de cualquier etiología, llevará a la disrupción del desarrollo folicular y a la acumulación de múltiples folículos atrésicos, pequeños en la corteza ovárica, produciendo el cuadro poliquístico. Sin embargo, muchos ginecólogos europeos eligen usar la apariencia ecográfica del ovario como parte del criterio diagnóstico del SOP, aunque la mayoría de los médicos practicantes de Estados Unidos prefieren usar criterios clínicos y de laboratorio para diagnosticar el trastorno.

Desde el punto de vista endocrino, las pacientes con SOP frecuentemente tienen niveles circulantes elevados de testosterona libre y bajos niveles de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG siglas en inglés), acompañado por un incremento variable en los niveles totales de testosterona. Aunque en la mayoría de las mujeres con SOP se puede demostrar un origen ovárico de la hipersecreción androgénica, aproximadamente la mitad igualmente posee un exceso de andrógenos adrenales, primariamente DHEAS (8-12). La relación LH/FSH es 3:1 o mayor, en aproximadamente 60% de estas pacientes (13). La prolactina está usualmente dentro de límites normales, aunque ha sido reportado que aproximadamente un 15% de las pacientes con SOP pueden tener elevaciones leves de esta hormona (14,15).

### **Características metabólicas**

Recientemente se reconoce que además de las anomalías endocrinas, muchas pacientes con SOP tienen aberraciones metabólicas. La más significativa entre estas aberraciones, es la presencia de insulino-resistencia, acompañada por hiperinsulinemia compensatoria, la cual afecta aproximadamente de 30% a 80% de estas pacientes (8,16). La resistencia a la acción de la insulina en las pacientes con SOP se refiere a un deterioro de la acción de esta hormona sobre el transporte de la glucosa y la antilipólisis en los adipocitos, en presencia de unión normal de la insulina a su receptor (17-20). La resistencia insulínica del SOP parece estar asociada con una aberración en la señal pos-receptor, aunque esto aún

no ha sido confirmado. Se debe hacer notar que la resistencia a la insulina de las pacientes con SOP difiere de aquella observada en la DM II y en la obesidad simple, dado que en estos últimos desórdenes se demuestra una reducción tanto en la unión de la insulina al receptor, como en el transporte de la glucosa (21). Sin embargo, en la DM II y en la obesidad, si el transporte de glucosa es calculado de acuerdo al número de insulino-receptores, entonces la sensibilidad a la insulina, se encuentra que es normal.

Esta resistencia a las acciones celulares de la insulina lleva a una hiperinsulinemia compensatoria en las pacientes con SOP, con el exceso de insulina causando entonces un exagerado efecto en otros tejidos menos sensibles tradicionalmente. Estos efectos incluyen secreción de andrógenos por la teca ovárica, excesivo crecimiento de las células basales de la piel que resulta en acantosis nigricans, incremento en la reactividad vascular y endotelial y un metabolismo lipídico hepático y periférico anormal. De hecho, la hiperinsulinemia parece jugar un rol mayor en la patogénesis del hiperandrogenismo de las pacientes con SOP. Los niveles elevados de insulina parecen aumentar directamente la secreción de andrógenos ováricos estimulados por la LH (22,23). La persistencia de hiperinsulinemia en mujeres que han sido castradas quirúrgica o médicamente, refuta la hipótesis del hiperandrogenismo como la etiología de la hiperinsulinemia (24,25). Más aún, los hombres normales tienen niveles de andrógenos libres que son aproximadamente 30 veces más altos que en las mujeres, aunque no se encuentra en ellos una prevalencia mayor de insulino-resistencia o de hiperinsulinemia. Los niveles elevados de insulina igualmente sirven para disminuir los niveles circulantes de SHBG, lo cual resulta en niveles más altos de andrógenos libres (26). Aunque la resistencia a la insulina única del SOP ocurre independientemente de la masa corporal, la hiperinsulinemia de este síndrome parece ser agravada por la presencia de obesidad. En un estudio de mujeres adolescentes, aquellas con obesidad abdominal tuvieron niveles más bajos de SHBG, así como niveles más altos de andrógenos libres que las mujeres con obesidad glúteofemoral; igualmente el perfil androgénico sérico de las mujeres con obesidad abdominal mejoró con la reducción de peso (27). Alternativamente, las mujeres obesas con SOP continuarán teniendo resistencia insulínica a pesar de la pérdida de peso aislada o combinada con terapia antiandrogénica

(28). El hecho de que la resistencia insulínica de las pacientes con SOP es subyacente a muchas de las características de este desorden, es revelado por la observación de que la administración de agentes insulino-sensibilizantes, principalmente metformina y trioglitzazona, se asocia con una mejoría en el cuadro clínico, endocrinológico y metabólico de muchas pacientes con SOP, independientemente del peso (29-33).

### Evaluación diagnóstica

Debemos recordar que el SOP es un diagnóstico de exclusión, donde la oligo-ovulación y el hiperandrogenismo han sido demostrados y otros desórdenes similares o relacionados han sido excluidos. Una cuidadosa historia frecuentemente servirá para enfocar la evaluación. Al momento de tomar la historia, los médicos deben intentar excluir el uso y abuso de drogas androgénicas/anabólicas y de irritantes de la piel. Debemos obtener una historia menstrual detallada con énfasis en determinar si hay evidencia de función ovulatoria (como por ejemplo, molestia premenstrual). El inicio y la progresión de hirsutismo, acné, calvicie o pérdida del cabello debe ser anotado. Una historia de cambios en el peso, en el tamaño de las extremidades, de la cabeza, o en el contorno facial debe ser obtenida. Finalmente una historia familiar detallada respecto a desórdenes endocrinos, reproductivos, o metabólicos debe ser determinada. La rápida progresión de la androgenización, particularmente si aparece algún tiempo después de la pubertad o en la menopausia, es más sugestivo de una neoplasia secretora de andrógenos y no de SOP. Del mismo modo, si el grado de androgenización es severo, resultando en clíptoromegalia, calvicie de patrón masculino, masculinización corporal (disminución del tamaño de las mamas, incremento de la masa muscular, pérdida de la relación cadera/cintura, etc.) un tumor androgénico o un síndrome severo de resistencia insulínica debe ser considerado.

En el examen físico, el tipo y patrón del exceso de crecimiento del vello corporal, hay que resaltarlo, y preferiblemente medirlo. Un método gráfico útil para medirlo es aquel publicado por Hatch y col. (34). La presencia de galactorrea, virilización, masculinización, masas pélvicas o abdominales, obesidad, características cushingoides, rasgos faciales toscos, aumento de tamaño del tiroides, y signos de enfermedad sistémica deben ser excluidos. En general, lo más importante durante el examen físico es determinar si el hirsutismo u otras

características hiperandrogénicas están realmente presentes, y si hay signos o síntomas de desórdenes relacionados. La presencia de características cushingoides (obesidad centrípeta, pérdida de la masa muscular de las extremidades, fascie de luna llena, rubor facial generalizado, estrías abdominales púrpuro-rojizas) en asociación con hirsutismo es particularmente preocupante, dado que sugiere la posibilidad de un carcinoma adrenocortical, o exceso de ACTH, debido a un tumor ectópico productor de ACTH o a un tumor de la pituitaria (enfermedad de Cushing)

La evaluación de laboratorio no debe ser excesiva ni desenfocada. Para propósitos diagnósticos, se deben obtener al menos niveles de TSH, prolactina y 17 hidroxiprogesterona (17-HP), para excluir disfunción tiroidea, hiperprolactinemia e hiperplasia adrenal no clásica (NCAH siglas en inglés) por deficiencia de la 21-hidroxilasa (21-OH) respectivamente. La pesquisa para la hiperplasia adrenal no clásica por deficiencia de la 21 hidroxilasa, puede ser realizada midiendo los niveles circulantes de 17-HP en la fase folicular del ciclo menstrual (si la paciente es ovulatoria), y preferiblemente en la mañana (35). Si los niveles de 17-HP están sobre los 2 ng/ml (200 ng/dl), y se tiene la certeza de que la muestra fue obtenida en la fase preovulatoria, la paciente debe someterse a un test de estimulación adrenal aguda. Para realizar este test, 250 µg (1 ampolla) de cosyntropin (polipéptido sintético que contiene sólo los primeros 24 del total de 39 aminoácidos de la hormona adrenocorticotropa, que es menos alérgico) son inyectados intravenoso y el nivel de 17-HP es chequeado entre 30 a 60 minutos más tarde. Si el nivel de 17-HP después de la administración de cosyntropin es mayor a 10 ng/ml (30 nmol/l), el diagnóstico de NCAH por deficiencia de 21-OH es altamente probable y si el nivel está por encima de los 15 ng/ml (45 nmol/l) el diagnóstico está establecido. No es necesario descartar NCAH debida a deficiencias de la 3-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa o de la 11-β hidroxilasa, dado que estas son extremadamente raras.

Los niveles totales y libres de testosterona, DHEAS y niveles de LH/FSH pueden igualmente ser medidos, aunque el valor diagnóstico de estos test es probablemente mínimo y pueden realmente servir para confundir o distraer al médico. Las pacientes con características sugestivas de acromegalia, síndrome de Cushing, disfunción tiroidea, o hiperprolactinemia deben ser evaluadas más profundamente como ha sido indicado.

Una vez que el diagnóstico de SOP ha sido confirmado, debe realizarse una evaluación del estado metabólico de la paciente. Esto debe incluir, al menos, la medición del nivel de glucosa en ayunas. La adición del nivel de insulina en ayunas puede ser igualmente útil; recientemente Legro y col. sugirieron que una relación de glucosa/insulina menor a 4,5 es un buen indicador de insulino-resistencia (36). Sin embargo, la medición de los niveles de glucosa y de insulina 2 horas posprandial, o después de la administración de 75-100 g de dextrosa puede ser un indicador más sensible de resistencia insulínica. Aunque no existen recomendaciones específicas puede ser apropiado obtener igualmente un perfil lipídico y el nivel de hemoglobina glicosilada (Hb A1c) cada dos a tres años en mujeres con SOP que son mayores a 35 años de edad, particularmente si tienen una fuerte historia familiar de DM II o ECV.

### Tratamiento

El tratamiento del hirsutismo en las pacientes con SOP debe ser emprendido tan pronto como se realice el diagnóstico. Aunque en niñas menores y adolescentes el grado de hirsutismo puede no ser tan severo como el encontrado en mujeres adultas, se debe tener presente que el SOP es usualmente una enfermedad progresiva. Más aún, 30% a 50% de las adolescentes con oligomenorrea tienen hiperandrogenemia, la cual puede ser persistente en 50% de estas jóvenes (37-39).

Lo más importante es establecer en primer lugar las metas de la terapia, las cuales pueden incluir: el deseo de fertilidad, la reducción del hirsutismo, el acné o la alopecia presente, y la restauración de ciclos menstruales regulares para minimizar el riesgo de carcinoma endometrial y sangrado uterino disfuncional. Aunque el espacio no nos permite revisar todos los regímenes actualmente disponibles para la inducción de la ovulación, debemos decir que hay datos preliminares que sugieren que los agentes insulino sensibilizantes, solos o en combinación con citrato de clomifeno pueden mejorar la función ovulatoria y la fertilidad en las pacientes con SOP (30,33). Del mismo modo, aunque recientemente, la resección en cuña por vía laparoscópica (40) o la fulguración de múltiples áreas de la corteza ovárica (41-43) han sido propuestas como tratamiento para el SOP; estas técnicas primariamente intentan mejorar la función ovulatoria. Es importante enfatizar a las pacientes con SOP que la mejoría clínica puede ser lenta y que se requiere

seguimiento y tratamiento a largo plazo.

Además de la terapia hormonal, se debe recordar que la pérdida significativa de peso (15% del peso corporal) disminuye los niveles de andrógenos e induce la reanudación espontánea de la ovulación en algunas mujeres con SOP (44). Más aún, la pérdida de peso mejora la insulino resistencia y la hiperinsulinemia en estas pacientes (45). Por lo tanto, a todas las mujeres obesas con SOP se les debe recomendar fuertemente perder peso a través de una dieta con restricción de calorías, preferiblemente baja en carbohidratos, y ejercicios.

La terapia hormonal actual consiste en drogas que primariamente suprimen la secreción de andrógenos del ovario, de la glándula suprarrenal o de ambos; y drogas que primariamente inhiben la acción de los andrógenos a nivel periférico, como por ejemplo la piel. Frecuentemente estas drogas se usan en combinación para producir simultáneamente supresión en la producción de andrógenos, mientras periféricamente se bloquean sus efectos. Estas drogas incluyen:

1. Anticonceptivos orales: el soporte principal del tratamiento del SOP son las píldoras anticonceptivas orales (ACO), las cuales, al suprimir la secreción de gonadotropinas (LH,FSH) conllevan a una disminución en la producción de andrógenos ováricos (46). La supresión completa usualmente toma un mes. Los ACO igualmente disminuyen la producción de andrógenos adrenales por un mecanismo aún no clarificado, pero que puede estar relacionado con una disminución en los niveles circulantes de ACTH. El progestágeno en los ACO puede igualmente competir por la 5-alfa-reductasa y el receptor androgénico. La fracción estrogénica de los ACO incrementa los niveles circulantes de SHBG, lo cual produce una disminución en los niveles de testosterona libres.
2. Análogos de GnRh de acción prolongada: raramente se requiere un agonista de la GnRH (acetato de leuprolide 3,75 mg/mes) para suprimir el eje hipotálamo-pituitario-ovárico en pacientes con SOP. Sin embargo, esta droga es particularmente útil en aquellas pacientes con resistencia insulínica severa e hiperinsulinismo, dado que los altos niveles de insulina pueden ser suficientes para llevar a la teca del ovario a secretar andrógenos, aún en presencia de los niveles relativamente bajos de LH encontrados en usuarias de ACO (47-49).

3. Glucocorticoides: la dexametasona (0,25 a 0,5 mg diarios o interdiario, administrada por las noches) o la prednisona (5 a 10 mg por día) pueden ser usados como adyuvantes en el tratamiento del acné significativo. Sin embargo, los glucocorticoides solos, parecen tener un limitado efecto sobre la disfunción ovulatoria (50) o el crecimiento del vello corporal en las pacientes con SOP (51,52), y pueden estar asociados con el desarrollo de sobrepeso y osteoporosis.
4. Ketoconazol: el ketoconazol, un agente antimicótico imidazólico, es un conocido inhibidor de las enzimas esteroideogénicas P450, específicamente P450-ssc, P450-17alfa, y P450-arom. Esta droga puede ser útil en el tratamiento del SOP (53), aunque su uso permanece aún en fase experimental.
5. Agentes insulino sensibilizantes: dado que hasta 70% de estos pacientes muestran insulinoresistencia, hiperinsulinemia y dislipidemia, la administración de agentes insulinosensibilizantes, principalmente clorhidrato de metformina y trioglitzazona, han sido propuestos como tratamiento para el SOP. Estos agentes tienen varias ventajas potenciales sobre la terapia tradicional, incluyendo: (i) corrección, tanto de las aberraciones metabólicas como endocrinológicas del trastorno; (ii) permiten la reanudación de una función ovulatoria endógena normal, con nulo o escaso riesgo de hiperestimulación ovárica o de gestación múltiple; (iii) posiblemente disminuyen el riesgo a largo plazo de DM II y de ECV. Sin embargo, es importante hacer notar que sólo pequeños estudios y/o datos preliminares respecto al uso de estos agentes en SOP han sido publicados (29-33). Datos concluyentes respecto al resultado, la selección de las pacientes, riesgos y complicaciones, no están disponibles aún, aunque se encuentran en proceso de recolección.
6. Espironolactona: la espironolactona (SPA) es un antagonista de la aldosterona y un diurético leve. Es igualmente una terapia efectiva contra el hirsutismo (54-59), compite por el receptor androgénico e inhibe directamente la 5-alfa reductasa. Además, la SPA bloquea la acción de varias enzimas involucradas en la biosíntesis de los andrógenos (60-62).  
Inicialmente se debe usar una dosis de 200 mg al día. Si la dosis se incrementa lentamente desde 25 mg a 200 mg por día, con incrementos de 25 mg cada 3 días, las pacientes desarrollarán un mínimo de efectos colaterales. Los efectos colaterales más comúnmente asociados con el uso de la SPA incluyen dispepsia, náuseas, poliuria, fatiga, cefalea, y menstruaciones irregulares. La incidencia de metrorragia puede ser disminuida por la administración de SPA en combinación con un ACO. Las pacientes hipertensas que están tomando diuréticos ahorradores de potasio pueden raramente desarrollar hiperkalemia.
7. Flutamida: el flutamida es un bloqueador de los receptores androgénicos aprobado por la Federación de Alimentos y Droga de Estados Unidos (FDA) como tratamiento adyuvante para el cáncer de próstata. Parece ser tan efectivo como la SPA para el tratamiento del hirsutismo, en dosis de 250 a 500 mg diarios (63-65). Los efectos colaterales incluyen anomalías de las enzimas hepáticas, la apariencia verdosa de la orina, y la sequedad excesiva de la piel o el cuero cabelludo. El flutamida es potencialmente teratogénico, así como lo es la SPA.
8. Acetato de ciproterona: el acetato de ciproterona (CPA) es un progestágeno fuerte, antiandrógeno y efectivo para el hirsutismo (66). Este medicamento produce una disminución en los niveles circulantes de testosterona y androstenediona a través de una reducción en la LH. Además, el CPA antagoniza el efecto de los andrógenos a nivel del receptor androgénico. Los efectos colaterales pueden incluir insuficiencia adrenal y pérdida de la libido. Esta droga no está actualmente disponible en Estados Unidos y es improbable que llegue a ser aprobada por la FDA debido a que la SPA parece ser igualmente efectiva.
9. Finasterida: es un inhibidor de la 5-alfa-reductasa aprobado por la FDA para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna. El finasterida puede ser útil en el tratamiento del hirsutismo en mujeres (5 mg/día) (67), a pesar de un incremento paradójico en los niveles circulantes de testosterona. La teratogenicidad (feminización de un feto masculino) es un punto preocupante.

### Consecuencias a largo plazo del SOP

Las pacientes con SOP deben ser aconsejadas respecto a los riesgos a largo plazo y las consecuencias del trastorno. Específicamente, los siguientes riesgos deben ser discutidos:

1. Obesidad: la obesidad se asocia con el síndrome de SOP desde que éste fue descrito por Stein y

Leventhal. Un total de 20% a 50% de las pacientes con SOP serán definidas como "obesas", la incidencia varía dependiendo del criterio usado para definir sobrepeso (68-71). Sin embargo, la frecuencia de la obesidad entre las pacientes con SOP puede no ser mucho más alta que su prevalencia en la población general de Estados Unidos, cuando la obesidad se define como un incremento del 20% más allá del peso ideal corporal. Además, los cambios observados en el ovario en mujeres con obesidad mórbida no parecen ser similares a los cambios patológicos encontrados en mujeres con SOP (72) o aquellos observados después de un tratamiento con andrógenos por largo plazo (73). Estos datos sugieren que aunque hay una relación entre obesidad y anovulación, la oligoovulación debida al SOP y aquella relacionada a la obesidad no son idénticas.

No está claro si la obesidad precede o es subsiguiente al desarrollo del hiperandrogenismo. La obesidad, particularmente antes o durante el desarrollo puberal, parece actuar como promotor del SOP, pero no es esencial para el desarrollo del síndrome. La obesidad puede predisponer al desarrollo del SOP a través de una multitud de mecanismos. La obesidad conduce a un incremento en la resistencia insulínica y a un aumento en los niveles circulantes de insulina, lo cual a su vez puede llevar a una secreción aumentada de los andrógenos ováricos y a una disminución de la SHBG. Los andrógenos adrenales pueden igualmente estar incrementados en las mujeres obesas, posiblemente a través de una alteración en los niveles de endorfinas. La presencia de obesidad está asociada con un metabolismo incrementado de los andrógenos, el cual se refleja tanto en una elevada producción como en una elevada tasa de depuración. Este estado hipermetabólico magnificará cualquier pequeña disfunción, bien sea en la producción incrementada de andrógenos o en una depuración disminuida, llevando al desarrollo de síntomas. Además, una incrementada producción periférica de estrógenos puede jugar un no definido todavía, rol en la disfunción ovulatoria del SOP. En general las mujeres obesas son más susceptibles al desarrollo de hiperandrogenemia y el subsecuente SOP que aquellas mujeres de peso normal. Alternativamente, es posible que el exceso de andrógenos y la resistencia insulínica predispongan al desarrollo de obesidad. Por

ejemplo, las pacientes con SOP tendrán mayor cantidad de andrógenos disponibles para la aromatización periférica, lo cual puede resultar en niveles más altos de estrona y estradiol. Roncari y Van han demostrado que el 17- $\beta$ -estradiol promueve la replicación del lipocito humano *in vitro* (74). Por otro lado, otros investigadores han demostrado que la administración de testosterona incrementa el peso corporal en ratas femeninas (75). Igualmente la administración de testosterona incrementó la ingesta de alimentos en animales ooforectomizados, aunque el incremento en el peso corporal ocurrió independientemente de este cambio. Igualmente es posible que la resistencia insulínica y la hiperinsulinemia puedan predisponer al desarrollo de obesidad, bien sea a través de un incremento en la ingesta de alimentos estimulados por repetidos episodios de hipoglicemia o a través de un efecto directo de la insulina sobre los adipocitos. Sin embargo, estas relaciones esperan ser confirmadas. Además, la presencia de resistencia insulínica no parece afectar la capacidad de las pacientes obesas para perder peso, cuando se someten a una dieta baja en calorías (76).

2. DM II: como fue señalado previamente, varios autores han indicado que las pacientes con SOP, independientemente del peso, tienen niveles incrementados de insulina plasmática, cuando se comparan con controles. La insulino resistencia en pacientes con SOP, puede predisponerlas al desarrollo de diabetes mellitus. Dahlgren y col. reportaron un estudio de cohorte retrospectivo, de 33 mujeres con SOP y 132 controles apareados por edad, que fueron seguidas por un período de 22 a 31 años (77). Estos investigadores señalaron que al 15% de las mujeres con SOP se les había diagnosticado DM II, comparado con 2,3% de las mujeres control. Más recientemente, Legro y col. informaron que, de 254 pacientes con SOP, con edades comprendidas entre 14 y 44 años, 31,1% demostraron una disminución de la tolerancia a la glucosa y 7,5% tuvieron claramente DM II (78). Debemos decir, sin embargo, que una historia familiar de diabetes mellitus entre las mujeres con SOP permanece como un importante factor de riesgo para el desarrollo de DM II. Una historia familiar positiva para DM II está asociada con una prevalencia mayor de defectos en la secreción de insulina, lo cual predispone al desarrollo de DM II (79).
3. Hipertensión: en el estudio retrospectivo, de

seguimiento, de cohorte de Dahlgren y col. 39% de las pacientes con SOP, estaban siendo tratadas por hipertensión, comparado con 11% en el grupo control (77). Más aún, las pacientes con SOP no obesas, tienen un nivel más alto de presión sistólica y presión diastólica cuando se comparan con los controles con igual cantidad de grasa corporal (80,81).

4. Enfermedades cardiovasculares: tanto la hiperinsulinemia como el exceso de andrógenos están asociados con un riesgo incrementado para el desarrollo de ECV. De hecho, muchas de las pacientes con SOP muestran una más alta prevalencia de factores de riesgo para ECV, incluyendo obesidad (visceral y generalizada), hiperinsulinemia, dislipidemia, hipertensión, y un aumento del sistema activador del plasminógeno (82-87). Por ejemplo, Wild y col. han demostrado que la hiperandrogenemia resulta en niveles medios más altos de triglicéridos séricos y de colesterol proveniente de lipoproteínas de muy baja densidad, pero niveles más bajos de colesterol proveniente de lipoproteínas de alta densidad (83). Estos investigadores subsecuentemente demostraron que los andrógenos y la insulina tienen un rol independiente y sinérgico en el desarrollo de un perfil lipídico alterado en mujeres hiperandrogénicas (88). En un estudio donde se evaluaron 102 mujeres sometidas a cateterización de la arteria coronaria, el hirsutismo fue encontrado más común en aquellas mujeres con enfermedad arterial coronaria (EAC) confirmada (89). Además, un incremento en la relación del índice cintura/cadera, indicativo de obesidad visceral, estuvo asociado con la presencia de hirsutismo y de EAC. Como sería de esperarse para una lesión que toma años en desarrollarse, estas asociaciones fueron más fuertes en mujeres de mayor edad (edades  $\geq$  60 años). En su estudio de cohorte, prospectivo, Dahlgren y col. estimaron que las pacientes con SOP tienen un riesgo mayor a 7 veces para desarrollar infarto al miocardio, cuando se comparan con los controles agrupados por edad (90). Sin embargo, un estudio más reciente de 786 mujeres con SOP no observó un incremento marcado en el promedio de mortalidad por enfermedades circulatorias, incluyendo infarto al miocardio (91). Por lo tanto, aunque las mujeres con SOP tienen una mayor prevalencia de factores de riesgo para ECV, no está claro si tienen realmente un riesgo más grande de morir debido a ECV.

5. Enfermedades malignas: la anovulación crónica es un factor de riesgo bien conocido para el desarrollo de carcinoma endometrial (92). Más específicamente, el SOP no tratado es un factor de riesgo significativo para carcinoma endometrial. Jackson y Dockerty señalaron que 16 de 43 pacientes con el síndrome de Stein-Leventhal (37%) tenían lesiones endometriales malignas (93). Varias investigaciones previas han señalado que aproximadamente 20% de las mujeres que desarrollaron cáncer endometrial antes de los 40 años, tenían evidencia clínica de SOP (93). Más recientemente, 7 de 10 pacientes con edades entre 15 a 25 años, con cáncer endometrial, tenían características clínicas de SOP (94).
6. Incremento en la masa ósea: la presencia de un exceso de andrógenos parece ser protectora contra la desmineralización ósea. Una paciente con amenorrea secundaria debida a SOP tiene una más alta densidad mineral ósea, cuando se compara con pacientes amenorreicas que tienen ovarios de apariencia normal en el ultrasonido (95). Más aún, Buchanan y col. demostraron que niveles endógenos suprafisiológicos de estrógenos en mujeres jóvenes estaban asociados con un incremento en la densidad trabecular ósea, aunque la densidad cortical ósea no fue diferente de los controles (96).

Concluimos que el SOP debe ser considerado un desorden reproductivo, endocrino, metabólico y genético, fenotípicamente heterogéneo. Las pacientes con SOP tienen un riesgo incrementado para desarrollar obesidad, DM II, hipertensión, dislipidemia, carcinoma endometrial y posiblemente, ECV. Alternativamente, es posible que el riesgo para desarrollar osteoporosis posmenopáusica esté reducido, debido a una densidad trabecular ósea más alta, aún en mujeres amenorreicas.

## REFERENCIAS

1. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181-191.
2. Hull MGR. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: Endocrinological and demographic studies. *Gynecol Endocrinol* 1987;1:235-245.
3. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovarian syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3078-3082.

4. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: Towards a rational approach. En: Dunaif A, Givens JR, Haseltine F, Merriam GR, editores. *Polycystic ovary syndrome*. Boston, MA: Blackwell Scientific Publications; 1992.p.377-384.
5. Kahsar-Miller M, Azziz R. The development of the polycystic ovary syndrome: Family history as a risk factor. *Trends Endocrinol Metab* 1998;9:55-61.
6. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF 3rd, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:14956-14960.
7. Azziz R, Waggoner WT, Ochoa T, Knochenhauer ES, Boots LR. Idiopathic hirsutism: An uncommon cause of hirsutism in Alabama. *Fertil Steril* 1998;70:274-278.
8. Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1807-1812.
9. Wild RA, Umstot ED, Andersen RN, Ranney GB, Givens JR. Androgen parameters and their correlation with body weight in one hundred thirty-eight women thought to have hyperandrogenism. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146:602-605.
10. Hoffman DI, Klove K, Lobo RA. The prevalence and significance of elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels in anovulatory women. *Fertil Steril* 1984;42:76-81.
11. Steinberger E, Smith KD, Rodríguez-Rigau LJ. Testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate in hyperandrogenic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:471-477.
12. Morán C, Knochenhauer ES, Boots LR, Azziz R. Adrenal androgen excess in hyperandrogenism: Relationship of age and body mass. *Fertil Steril* 1999;71:671-674.
13. Yen SS, Vela P, Rankin J. Inappropriate secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1970;30:435-442.
14. Carmina E, Rosato F, Maggiore M, Gagliano AM, Indovina D, Janni A. Prolactin secretion in the polycystic ovary syndrome (PCO): Correlation with the steroid pattern. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1984;105:99-104.
15. Luciano AA, Chapler FK, Sherman BM. Hyperprolactinemia in the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1984;41:719-725.
16. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: Mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;18:774-800.
17. Ciaraldi TP, Abrams L, Nikoulina S, Henry RR. Glucose transport in cultured human skeletal muscle cells: Regulation by insulin and glucose in nondiabetic and non insulin-dependent diabetes mellitus subjects. *J Clin Invest* 1995;96:2820-2827.
18. Dunaif A, Xia J, Book C-B, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle: A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1995;96:801-810.
19. Marsden PJ, Murdoch A, Taylor R. Severe impairment of insulin action in adipocytes from amenorrheic subjects with polycystic ovary syndrome. *Metab Clin Exp* 1994;43:1536-1542.
20. Ciaraldi TP, Morales AJ, Hickman MG, Odom-Ford R, Olefsky JM, Yen SSC. Cellular insulin resistance in adipocytes from obese polycystic ovary syndrome subjects involves adenosine modulation of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1421-1425.
21. Olefsky JM, Kolterman OG. Mechanism of insulin resistance in obesity and non-insulin-dependent (Type II) diabetes. *Am J Med* 1981;70:151-168.
22. Barbieri RL, Markris A, Randall RW, Daniels G, Kistner RW, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:904-910.
23. Nestler JE, Jakubowicz DJ, de Vargas AF, Brik C, Quintero N, Medina F. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2001-2005.
24. Dunaif A, Green G, Futterweit W, Dobrjansky A. Suppression of hyperandrogenism does not improve peripheral or hepatic insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:699-704.
25. Geffner ME, Kaplan SA, Bersch N, Golde DW, Landaw EM, Chang RJ. Persistence of insulin resistance in polycystic ovarian disease after inhibition of ovarian steroid secretion. *Fertil Steril* 1986;45:327-333.
26. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmiser RS, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex-hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:83-89.
27. Wabitsch M, Hauner H, Heinze E, Bockman A, Benz R, Mayer H, et al. Body fat distribution and steroid hormone concentrations in obese adolescent girls before and after weight reduction. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3469-3475.
28. Pasquali R, Fabbri R, Venturoli S, Paradisi R, Antenucci D, Melchionda N. Effect of weight loss and antiandrogenic therapy on sex hormone blood levels and insulin resistance in obese patients with polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:139-144.
29. Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduced hyperinsulinemia, insulin resistance, hyper-



- androgenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 1994;43:647-654.
30. Velásquez E, Acosta A, Mendoza SG. Menstrual cyclicality after metformin therapy in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1997;90:392-395.
  31. 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.
  32. Ehrmann DA, Schneider DJ, Sobel BE, Cavaghan MK, Imperial J, Rosenfield RL, et al. Troglitazone improves defects in insulin action, insulin secretion, ovarian steroidogenesis, and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2108-2116.
  33. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:1876-1880.
  34. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: Implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:815-830.
  35. Azziz R, Zacur HA. 21-Hydroxylase deficiency in female hyperandrogenemia: Screening and diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:577-584.
  36. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2694-2698.
  37. Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, Magrini O, Paradisi R, Palloti G, et al. Postmenarchal evolution of endocrine pattern and ovarian aspects in adolescents with menstrual irregularities. *Fertil Steril* 1987;48:78-85.
  38. Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, Magrini O, Gammi L, Paradisi R. Longitudinal evaluation of different gonadotropin pulsatile patterns in anovulatory cycles of young girls. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:836-841.
  39. Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduced hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 1994;43:647-654.
  40. Campo S, Garcea N, Caruso A, Siccardi P. Effect of celioscopic ovarian resection in patients with polycystic ovaries. *Gynecol Obstet Invest* 1983;15:213-222.
  41. Greenblatt E, Casper RF. Endocrine changes after laparoscopic ovarian cautery in polycystic ovarian syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:279-285.
  42. Sumioki H, Utsunomyiya T, Matsuoka K, Korenaga M, Kadota T. The effect of laparoscopic multiple punch resection of the ovary on hypothalamo-pituitary axis in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1988;50:567-572.
  43. Sakata M, Tasaka K, Kurachi H, Terakawa N, Miyake A, Tanizawa O. Changes of bioactive luteinizing hormone after laparoscopic ovarian cautery in patients with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1990;53:610-613.
  44. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Seppala M, Koistinen R, James VH, Reed MJ, et al. Diet-induced changes in sex hormone binding globulin and free testosterone in women with normal or polycystic ovaries: Correlation with serum insulin and insulin-like growth factor-1. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989;31:757-763.
  45. Crave JC, Fimbel S, Lejeune H, Cugnardey N, Dechaud H, Pugeat M. Effects of diet and metformin administration on sex hormone-binding globulin, androgens, and insulin in hirsute and obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2057-2062.
  46. Azziz R, Gay F. The treatment of hyperandrogenism with oral contraceptives. *Sem Reprod Endo* 1989;7:246-254.
  47. Azziz R. The hyperandrogenic-insulin resistant-acanthosis nigricans (HAIRAN) syndrome: Therapeutic response. *Fertil Steril* 1994;61:570-572.
  48. Pascale MM, Pugeat M, Roberts M, Rousset H, Dechaud H, Dutrieux-Berger N, et al. Androgen suppressive effect of GnRh agonist in ovarian hyperthecosis and virilizing tumours. *Clin Endocrinol* 1994;41:571-576.
  49. Steingold KA, Judd HL, Nieberg RK, Lu JKH, Chang RJ. Treatment of severe androgen excess due to ovarian hyperthecosis with a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:1241-1248.
  50. Azziz R, Black VY, Knochenhauer ES, Hines GA, Boots LR. Ovulation after glucocorticoid suppression of adrenal androgens in the polycystic ovary syndrome is not predicted by the basal dehydroepiandrosterone sulfate level. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:946-950.
  51. Emans SJ, Grace E, Woods ER, Mansfield J, Crigler Jr JF. Treatment with dexamethasone of androgen excess in adolescent patients. *J Pediatr* 1988;112:821-826.
  52. Rittmaster RS, Givner ML. Effect of daily and alternate day low dose prednisone on serum cortisol and adrenal androgens in hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:400-403.
  53. Vidal-Puig AJ, Muñoz-Torres M, Jodar-Gimeno E, García-Calvante CJ, Lardelli P, Ruiz-Requena ME, et al. Ketoconazole therapy: Hormonal and clinical effects in non-tumoral hyperandrogenism. *Eur J Endocrinol* 1994;130:333-338.
  54. Ober KP, Hennessy JF. Spironolactone therapy for hirsutism in hyperandrogenic woman. *Ann Intern Med* 1978;89:643-644.
  55. Boisselle A, Tremblay RR. New therapeutic approach to the hirsute patient. *Fertil Steril* 1979;32:276-279.
  56. Shapiro G, Evron S. A novel use of spironolactone: Treatment of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:429-432.

57. Cumming DC, Yang JC, Rebar RW, Yen SSC. Treatment of hirsutism with spironolactone. *JAMA* 1982;247:1295-1298.
58. Lobo RA, Shoupe D, Serafini P, Brinton D, Horton R. The effects of two doses of spironolactone on serum androgens and anagen hair in hirsute women. *Fertil Steril* 1985;43:200-205.
59. Barth JH, Cherry CA, Wojnarowska F, Dawber RPR. Spironolactone is an effective and well tolerated systemic antiandrogen therapy for hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:966-970.
60. Taylor A, Pita JC, Santen R. Spironolactone and endocrine dysfunction. *Ann Intern Med* 1976;85:630-636.
61. Young RL, Goldzieher JW, Elkind-Hirsch K. The endocrine effects of spironolactone used as an antiandrogen. *Fertil Steril* 1987;48:223-228.
62. Serafini P, Lobo RA. The effects of spironolactone on adrenal steroidogenesis in hirsute women. *Fertil Steril* 1985;44:595-599.
63. Cusan L, Dupont A, Gomez JL, Tremblay RR, Labrie F. Comparison of flutamide and spiro lactone in the treatment of hirsutism: A randomized controlled trial. *Fertil Steril* 1994;61:281-287.
64. Erenus M, Gurbuz O, Durmusoglu F, Demicray Z, Perkin S. Comparison of the efficacy of spironolactone versus flutamide in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 1994;61:613-616.
65. Marugo M, Bernasconi D, Meozzi N, Del Monte P, Zino V, Primarolo P, et al. The use of flutamide in the management of hirsutism. *J Endocrinol Invest* 1994;17:195-199.
66. Belisle S, Love EJ. Clinical efficacy and safety of cyproterone acetate in severe hirsutism: Results of a multicentered Canadian study. *Fertil Steril* 1986;46:1015-1020.
67. Rittmaster RS. Finasteride. *N Engl J Med* 1994;330:120-125.
68. Goldzieher JW, Green JA. The polycystic ovary. I. Clinical and histologic features. *J Clin Endocrinol* 1962;22:325-338.
69. Goldzieher JW, Axelrod LR. Clinical and biochemical features of polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1963;14:631-653.
70. Raj SG, Thompson IE, Berger MJ, Taymor ML. Clinical aspects of the polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1977;49:552-556.
71. Shou-Qing L, Qin-Sheng G, Chun-Xia G, Dan-dan F, Hui-lan W. Diagnosis of polycystic ovary syndrome and preliminary studies on its mechanism. *Chin Med J* 1985;98:95-102.
72. Fisher ER, Gregorio R, Stephan T, Nolan S, Danowski TS. Ovarian changes in women with morbid obesity. *Obstet Gynecol* 1974;44:839-844.
73. Amirikia H, Savoy-Moore RT, Sundareson AS, Moghissi KS. The effects of long-term androgen treatment on the ovary. *Fertil Steril* 1986;45:202-208.
74. Roncari DAK, Van RLR. Promotion of human adipocyte precursor replication by 17- $\beta$ -estradiol in culture. *J Clin Invest* 1977;62:503-508.
75. Rowland DL, Perrings TS, Thommes JA. Comparison of androgenic effects of food intake and body weight in adult rats. *Physiol Behav* 1980;24:205-209.
76. McLaughlin T, Abbasi F, Carantoni M, Schaaf P, Reaven G. Differences in insulin resistance do not predict weight loss in response to hypocaloric diets in healthy obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:578-581.
77. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, Knutsson F, Oden A, Janson PO, et al. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: A long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril* 1992;57:505-513.
78. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: A prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:165-169.
79. Ehrmann DA, Sturis J, Byme MM, Karrison T, Rosenfield RL, Polonsky KS. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1995;96:520-527.
80. Rebuffe-Scrive M, Cullberg G, Lundberg PA, Lindstedt G, Bjorntorp P. Anthropometric variables and metabolism in polycystic ovarian disease. *Horm Metab Res* 1989;21:391-397.
81. Hauner H, Ditschuneit HH, Pal SB, Pfeiffer EF. Distribution of adipose tissue and complications of obesity in overweight women with and without hirsutism. *Dtsch Med Wschr* 1987;112:709-713.
82. Mattsson LA, Cullberg G, Hamberger L, Samsioe G, Silfverstolpe G. Lipid metabolism in women with polycystic ovary syndrome: Possible implications for an increased risk of coronary heart disease. *Fertil Steril* 1984;42:579-584.
83. Wild RA, Painter PC, Coulson PB, Carruth KB, Ranney GB. Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:946-951.
84. Wild RA, Bartholomew MJ. The influence of body weight on lipoprotein lipids in patients with polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:423-427.
85. Talbott E, Guzick D, Clerici A, Berga S, Detre K, Weimer K, et al. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:821-826.
86. Talbott E, Clerici A, Berga SL, Kuller L, Guzick D, Detre K, et al. Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: Results of a case-control study. *J Clin Epidemiol* 1998;51:415-422.

87. Atiomo WU, Bates SA, Condon JE, Shaw S, West Jh, Prentice AG. The plasminogen activator system in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1998;69:236-241.
88. Wild RA, Applebaum-Bowden D, Demers LM, Bartholomew M, Landis JR, Hazzard WR, et al. Lipoprotein lipids in women with androgen excess: Independent associations with increased insulin and androgen. *Clin Chem* 1990;36:283-289.
89. Wild RA, Grubb B, Hartz A, Van Nort JJ, Bachman W, Bartholomew M. Clinical signs of androgen excess as risk factors for coronary artery disease. *Fertil Steril* 1990;54:255-259.
90. Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Oden A. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992;71:599-604.
91. Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ, Wild SH, Jacobs HS. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *J Clin Epidemiol* 1998;51:581-586.
92. Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol* 1983;61:403-407.
93. Jackson RL, Docherty MB. The Stein-Leventhal syndrome: Analysis of 43 cases with special reference to association with endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1957;73:161-173.
94. Farhi DC, Nosanchuk J, Silverberg SG. Endometrial adenocarcinoma in women under 25 years of age. *Obstet Gynecol* 1986;68:741-745.
95. Di Carlo C, Shoham Z, MacDougall J, Patel A, Hall ML, Jacobs HS. Polycystic ovaries as a relative protective factor for bone mineral loss in young women with amenorrhea. *Fertil Steril* 1992;57:314-319.
96. Buchanan JR, Hospodar P, Myers C, Leuenberger P, Demers LM. Effect of excess endogenous androgens on bone density in young women. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:937-943.

## “Razones en pro y en contra de la operación cesárea”

En México, al igual que en otros muchos países del mundo, se ha registrado en las últimas décadas una creciente tendencia al incremento de la práctica de la operación cesárea. De acuerdo con datos publicados por la Dirección General de Estadística e Informática (DGEI) y del Sistema de Información en Salud para Población Abierta (SISPA), la cifra porcentual de la operación cesárea en comparación con el número de nacimientos, se elevó de 19,36% en 1990 a 28,67% en 1997.

De acuerdo con la Norma Oficial Mexicana (NOM-007-SSA2-1993) expedida por la Secretaría de Salud y publicada en el Diario Oficial del 6 de enero de 1995, para la atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio y del recién nacido, se asienta, dentro de los criterios y procedimientos para la prestación del servicio (inciso 5.4.1.6), que el índice de la operación cesárea no debe rebasar el 15% en los hospitales de segundo nivel ni el 20% en las unidades de tercer nivel de atención.

Los boletines de información estadística (N° 11 al 17) refieren que, en una apreciación global del número de nacimientos en los Estados Unidos Mexicanos, el índice porcentual de la operación cesárea ha ido creciendo de 28,66% en 1995, a 29,3% en 1996 y a 30,1% en 1997.

En forma de apreciación general se estima que, para 1999, en las instituciones hospitalarias del sector público de nuestro país, la cifra de las opera-

ciones cesáreas alcanzarán el 40% mientras que en los hospitales privados esta cifra rebasa con mucho el 50%...

Señalaré algunas de las razones en contra de la operación cesárea que son comúnmente aplicadas en nuestro medio y que sí incrementan considerablemente los índices estadísticos.

### **Cesárea primitiva o primaria**

En la obstetricia moderna y científica son muy pocos casos en los que se indica una cesárea primaria: quizá ante anomalías fetales congénitas incompatibles con el parto, malposiciones fetales o ante enfermedades maternas graves como la cardiopatía descompensada o la toxemia severa. Sin embargo, en este renglón es en donde se registran numerosas intervenciones deliberadamente mal indicadas y este hecho sí reviste gran importancia ya que la práctica de una cesárea primitiva incrementa en forma considerable las cifras de las cesáreas iterativas y reiterativas.

### **Macrosomía fetal**

Esta indicación para efectuar una cesárea se puede sospechar ante la medida exagerada del fondo uterino o de la circunferencia abdominal materna. Es fácilmente comprobable a través de un estudio de ultrasonido pélvico. Sin embargo, al revisar expedientes clínicos en las indicaciones de cesárea con este

diagnóstico, frecuentemente se encuentran pesos de neonatos que no llegan a los 3 kg.

### **Estrechez pélvica**

La mujer mexicana, de acuerdo con estudios antropométricos y cálculos estadísticos, tiene pelvis ginecoide simétrica y amplia. Los casos de pelvis estrecha o asimétrica son la palpación del promontorio en la medida reducida del diámetro biespinoso.

Estos datos raramente se consignan en los expedientes clínicos. La pelvis estrecha amerita un estado de cefalopelvimetría radiológica.

### **Desproporción cefalopélvica**

Este diagnóstico es uno de los más frecuentemente mencionados en los expedientes clínicos y requiere también una fundamentación precisa. Los mencionados anteriormente a propósito de la macrosomía fetal o de la estrechez pélvica tiene los mismos considerandos. Ante la ausencia de aquellas mediciones, en el trabajo clínico, se recurre con frecuencia a la “prueba de parto” en la que debe haber un mínimo de seis horas de trabajo de parto eficaz, espontáneo o inducido y apreciar con exactitud las modificaciones del cuello uterino y el descenso de la presentación. La deficiente valoración de esta prueba motiva decisiones rápidas y a la ligera.

### **Preparación deficiente para el parto.**

Procrear implica serias responsabilidades y por lo tanto se insiste actualmente en que las parejas evalúen el riesgo reproductivo antes del embarazo. Es frecuente encontrar mujeres sin la instrucción adecuada para el embarazo, sobre todo entre las adolescentes lo que motiva incremento en la operación cesárea por tres principales motivos:

A. Miedo al dolor. Quizá la mal llamada sentencia bíblica de “parirás con dolor” ha motivado el miedo al dolor del parto. Los romanos la llamaban la “pena mama”.

La información adecuada y los métodos de la analgesia obstétrica moderna han derrumbado esa antigua creencia apoyada fundamentalmente en la tradición.

Cuando el miedo a los dolores del parto resulta exagerado y ante la ausencia de una preparación adecuada, el trance de dar a luz se convierte en una tragedia familiar que culmina con la exigencia hacia el médico de terminar con “aquel sufrimiento insoportable”.

Con facilidad se accede a realizar una cesárea en estas condiciones aunque obstétricamente no está indicada.

B. Solicitud de parte de la paciente de realizar la cesárea. Algunas mujeres embarazadas aducen razones de que ellas tienen derecho a imponer sus deseos o maneras de pensar “a toda costa”. La aceptación de esta situación sería comparable a la complicidad ante un acto de poder irracional y a menudo tonto y convertiría al obstetra en un simple operatorio carente de todo juicio o raciocinio.

C. Defender los aspectos estéticos. Es indudable que el embarazo imprime en el organismo materno una serie de cambios que se revierten durante el puerperio. Últimamente se han publicado, en la literatura inglesa, algunos artículos que demuestran el daño del parto sobre las estructuras del piso pélvico. Si bien es indudable que esto ocurre, el médico obstetra debe estar bien familiarizado con las maniobras de protección al piso pélvico y con las recomendaciones y cuidados del puerperio. El uso rutinario de estas medidas minimiza los problemas a largo plazo.

### **Temor a las demandas**

La medicina actual ha impreso en sus modalidades aspectos peculiares. Las personas demandantes de servicios, sobre todo en la obstetricia moderna orienta la opinión en el sentido de que el médico obstetra que atiende el desenlace de un embarazo, tiene la total y absoluta responsabilidad de todo lo que ocurra. Si bien es cierto de que la ignorancia y la negligencia de algunos médicos han ocasionado que las opiniones desfavorables se generalicen, el médico consciente y bien intencionado debe informar a su paciente de los riesgos que implican los eventos obstétricos e invitar a la paciente a compartir los riesgos inherentes a tal hecho. A esto se atribuye el que muchos médicos decidan en favor de la cesárea para recurrir al procedimiento más seguro incrementando las cifras de estas operaciones y olvidando las complicaciones de morbilidad que necesariamente se tiene al recurrir a este procedimiento.

### **Comodidad y ambición económica**

Estos motivos se mencionan solamente para reprobarlos pues no se justifican desde ningún punto de vista”.

(Serenó Coló JA. *Gin Obstet México* 1999;67:353-355).