REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE SALAMANCA

Nuevos Conceptos y Aportaciones en el Síndrome del Ovario Poliquístico

Discurso inaugural del
Año Académico 2007

Por el

Ilmo. Sr. Juan Luís Lanchares Pérez
Académico de Número de la Real Academia de Medicina
Salamanca

REAL ACADEMIA DE MEDICINA
DE SALAMANCA

Salamanca. Enero de 2007

ABREVIATURAS UTILIZADAS EN EL TEXTO

AOCS	Anticonceptivos Orales Combinados
BMI	Valoración antropométrica mediante el índice de masa corporal: peso/talla2.
CRH	Corticoliberina
CVRS	Calidad de Vida Relacionada con la Salud
C/C	Valoración de la distribución de grasa corporal, índice Cintura/Cadera
C.C.	Citrato de Clomifeno
DHT	Dehidrotestosterona
DM	Diabetes Mellitus
FIV	Fertilización in vitro
FSH	Hormona folículo estimulante
GnRH	Gonadoliberalina
H de C	Hidratos de Carbono
IGF-I	Insulin like Grow Factor type I
IGF-II	Factor de crecimiento endógeno insulinoíde en el folículo ovárico humano
IGFB1	Proteína transportadora de hormonas sexuales
IMC	Índice de Masa Corporal (índice de Quetelet)
INS	Instituto Nacional de la Salud
IR	Insulinorresistencia o Resistencia a la Insulina
LH	Hormona luteinizante
OPS	Síndrome del Ovario Poliquistico
PAI	Inhibidor del activador tisular del plasminógeno
PCO	Síndrome del Ovario Poliquistico (NÓMINA ANGLOSAJONA)
PO	Poliquistosis Ovárica
PRL	Prolactina
RA	Receptores Androgénicos
RI	Resistencia Insulinita
SDHA	Sulfato de dehidroepiandrotendiona
SGOT	Test de Sobrecarga Oral a la Glucosa
SHBG	Globulina Fijadora de las Hormonas Sexuales
SM	Síndrome Metabólico
SOP	Síndrome del Ovario Poliquístico
SOPQ	Síndrome del Ovario Poliquístico
TAC	Tomografía axial computadorizada
TL	Testosterona Libre
TT	Testosterona Total
TTOG	Test de Tolerancia Oral a la Glucosa
VM	Vida Media

REVISIÓN HISTÓRICA DE LOS MOMENTOS MÁS EVIDENTES DEL SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO (SOP)

Sobre el diagnóstico**:**

1844: Chereau, describe cambios seroquísticos en el ovario humano.
1935: Stein y Leventhal, describen el SOP.
1958: se notifica por primera vez una elevada concentración de hormona luteinizante (LH) en casos de SOP.
1962: Se establece una amplia variedad de presentaciones clínicas del SOP.
1971: Introducción del radioinmunoanálisis para el diagnóstico bioquímico.
1976: Rebar R y cols. Estudian el concepto del SOP con concentraciones normales de LH.
1976: Khan y cols. Estudian el hallazgo de la asociación del SOP y de la RI.
1980: Burghon y cols. Investigan la correlación del hiperandrogenismo con hiperinsulinísmo, en la enfermedad del ovario poliquístico.
1981: Swanson y cols. Describen por primera vez las manifestaciones ecográficas de mujeres con SOP.
1985: Adam y cols. Definen certeramente, los criterios diagnósticos basándose en el diagnóstico ecográfico del SOP.
1999: VR Banek M y cols describen el *Follistation gene* o gen de formación de folículos), basándose en el fuerte vínculo del SOP con 37 genes.

Sobre el Tratamiento médico**:**

CC (Citrato de Clomifeno)

1982: Gyslen y cols. Describen el régimen de CC incluyendo sus efectos en el test postcoital.
1982: Labo RA y cols. Desarrollan el uso de CC y dexametasona en mujeres que no responden a CC.
1989: Polson y cols. Desarrollan el uso de CC en mujeres con SOP, diferenciando entre las que responden y las que no responden.
2003: Dutta DK y cols. Usan el Letrozol (inhibidor de la aromatasa) en casos de SOP resistentes al CC.

Dosis baja de FSH

1984: Seibel MM y cols. Inician por vez primera el tratamiento del SOP. con dosis bajas de FSH. De larga duración
1987: Polson WW y cols. La ovulación de un único folículo dominante durante el tratamiento con baja dosis, estimula los pulsos hormonales foliculares en mujeres con SOP.
1989: Polson DW y cols. Inician la utilización de dosis bajas de FSH en el tratamiento del SOP: Una comparación de la terapia pulsátil subcutánea con la terapia intramuscular diaria.
1991: Shoham Z y cols. Determinan la seguridad y eficacia de la administración gradual y de baja dosis de FSH purificada en el SOP.

1992: Dale PO y cols. Inician tratamiento con dosis bajas de FSH en el SOP.
1994: Strowi Tzki T y cols. Con dosis baja de FSH para la anovulación asociada con el SOP.
1995: Homburg R y cols. Dosis crónica baja de FSH para anovulación asociada al SOP.
1997: Yong EL y cols. Respuesta del SOP. y variantes relacionadas a dosis baja de FSH.
1998: Van der Meer M y cols. Un análogo de la somatostatina, altera la sensibilidad del ovario a la estimulación de las gonadotropinas, que se mide mediante los niveles umbrales de FSH en el SOP.

Agonistas de la GnRH.

1987: Charbonel B y cols. Uso de análogos del factor liberador de hormona luteinizante y gonadotropinas exógenas en SOP.
1989: Schoemaker J y cols. SOP: Tratamiento con análogos de la LH-RH.
1990: Homburg R y cols. LH-RH + gonadotropinas exógenas para la infertilidad asociada con SOP.
1995: EL Kind-Hirsch KE y cols. Uso de agonistas de GnRH + píldora oral combinada para mujeres hirsutas con hiperandrogenismo ovárico.
1996: Taskin O y cols. Uso de cauterización ovárica, agonistas de GnRH y píldora combinada oral sobre los cambios endocrinos en SOP.
1998: Ben-Arie A y cols Efecto del tratamiento con hormona liberadora de gonadotropinas sobre la secreción de hormona del crecimiento en mujeres con SOP.

Antagonistas de la GnRH.

1993: Dubourdieu S y cols. Los antagonistas de La GnRH y los pulsos de GnRH normalizan la secreción de LH en el SOP pero fracasan en la inducción de la maduración folicular.
1994: Died Rich K y cols. Uso de los antagonistas de GnRH, Cetrorelix, para suprimir la LH endógena en SOP.
2000: Albane C, Felberbaum RE, Smitz y cols. Fase III del Estudio Europeo comparando los antagonistas de LH-RH (Cetrorelix) y los agonistas de LH-RH (Buserelina).

FIV.

1995: Olivennes F y cols. Estudio piloto - Antagonistas de la GnRH (cetrorelix) en el octavo día de los ciclos de fertilización in vitro (FIV).

Punción ovárica laparoscópica.

1972: Neuwirth RS Inician tratamiento del SOP con biopsia ovárica bilateral mediante laparoscopia.
1984: Gjonnaess H. Utiliza por vez primera Electrocauterización a través de laparoscopia en casos de SOP.
1989: Daniell KF y cols. Vaporización con LASER-YAG a través de laparoscopia.

1989: Kojima E y cols. Resección ovárica en cuña mediante irradiación con láser de contacto de Nd:YAG por laparoscopia.
1995: Farhi J y cols. Respuesta ovárica a la electrocauterización ovárica laparoscópica y beneficios del tratamiento con gonadotropinas en pacientes resistentes al CC con síndrome del ovario poliquístico.
1996: Donesky BW y cols. Diatermia ovárica (Corrientes diatérmicas sobre el ovario) en PCOS.

Epónimo: Síndrome de Stein-Leventhal

Stein, Irving Freiler (Chicago *1887 – Chicago 1976+)
Leventhal, Michael Leo (Chicago *1901 – Chicago 1971+)

Ambos ginecólogos realizaron sus estudios de Medicina en el Rush Medical College of Chicago y Trabajaban en el Michael Reese Hospital de Chicago cuando realizaron su célebre aportación a la Medicina ginecológica.

ML.Levhental fue médico de la US.NAVY en la segunda guerra mundial.
Su primera publicación del síndrome la realizó en 1935 con Stein IF.

Stein IF and Levhental ML. *Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries*. Am J Obstet Gynecol 1935; 29: 181-191.
Publicación que reproducimos del original en nuestro texto a partir de la pág.32 en su publicación original dado su gran interés histórico y dadas las grandes dificultades habidas para conseguirlo íntegramente.

En noviembre de 1934 Irving Stein y Michael Levhental presentan en el Central Association of Obstetricians and Gynaecologist en Nueva Orleans (LA.) USA.
Sus primeras experiencias con siete pacientes (obesas y amenorreicas, además de estériles) tratadas con resección de medio o ¾ partes del ovario por padecer poliquistosis y amenorrea Además habían observado un aumento importante en el tamaño ovárico que a veces duplicaba, triplicaba o cuadruplicaba al ovario normal pero manteniendo sus características anatómicas normales, a estos ovarios lo llamaron "cyster ovaries", se recubrían de una cápsula hipertrofiada, espesa, dura y fibrótica. Los autores describían el proceso como:
"Estos quistes eran folículos muy cercanos a la superficie y casi completamente confinados al cortex, con un contenido de fluido claro. En algunos casos había 20 folículos y en otros el número era cercano a 100 en cada ovario, de un diámetro entre 1mm y 12 mm y raras veces alargados. El color de los ovarios con quistes era grises con áreas azuladas y recordaban a los cuerpos lúteos únicos. Al seccionarlos eliminaban su contenido fluido claro., excepcionalmente se veían cuerpos lúteos y si existían eran de muy pequeño tamaño y profundos. En algunas de estas pacientes se habían observado signos sospechosos de masculinización".
Tras tratamientos endocrinos y sin buenos resultados, decidieron operar para realizar resecciones ováricas de la mitad o de ¾ partes del ovario (a modo de biopsias) suturando posteriormente con catgut 000, comprobando que en algunos casos reaparecían la menstruaciones.
Su hipótesis fue: " la presencia de los folículos muy pequeños y quísticos rayados por células" es la causa del problema de amenorrea y esterilidad…, eliminaron posibles bases genéticas al aparecer en los caos estudiado una amenorrea secundaria y pensaron en factores mecánicos, tales como impedimento de ruptura de los quistes de la superficie por la dureza y engrosamiento de la túnica albugínea, siendo el desarrollo de los folículos primarios lo que conlleva la amenorrea y la esterilidad. Por ello justifican que al resecar tejido ovárico se produzcan las menstruaciones y esperanzándose con ésta técnica ya que en dos de los siete casos, cursaron con gestaciones.

La aceptación de este Síndrome como una identidad clínica singular dio lugar a que la poliquistosis ovárica se considerara de una forma rígida durante años. Se diagnosticaba con éste síndrome a las mujeres con amenorreas, oligohipomenorreas, hirsutismo y obesidad, junto a la detección de uno o ambos ovarios agrandados y poliquísticos.

Actualmente se va olvidando y se ha dejado de utilizar el epónimo (Síndrome de Stein-Leventhal) e incluso el término Síndrome o Enfermedad del ovario poliquistico (actualmente se habla de síndromes…) y se aboga por considerarlo como un proceso de anovulación persistente con resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, así como hiperandrogenismo. La poliquistosis ovárica como trastorno funcional y no un trastorno central o local especifico, es característica y surge cuando persiste una situación de anovulación durante meses (el 75% de ellas presentán además, poliquistosis ovárica)

¿ ENTONCES, QUE ES EL SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO ?

Un proceso sindrómico muy heterogéneo, polimorfo, de etiopatogenia no aclarada y que para su mejor comprensión hemos dividido en dos grupos:

a.) SOP con LH elevada, peso normal, o mujeres delgadas, niveles estrogénicos normales o muy discretamente elevados, hirsutismo leve a moderado y escasos trastornos metabólicos
b.) SOP con LH normal, pero con elevación de la Insulina, altos niveles androgénicos, marcada obesidad y con un gran compromiso metabólico. Este segundo grupo es porcentualmente bastante más numeroso.

PREVALENCIA

Este desorden endocrino metabólico de mujeres en edad reproductiva tiene una prevalencia de un 5-10% de las mujeres en edad reproductiva, siendo la primera causa de esterilidad anovulatoria (4) y de abortos en estas mujeres(5). Para otros autores entre un 6% a 15% de la población femenina entre 15 y 40 años sufre este problema. Es un síndrome que tras la conferencia de consenso NIH, se considera de diagnóstico eminentemente clínico con alteraciones en la síntesis androgénica ovárica y de las gonadotropinas (LH y FSH) (6). Los criterios diagnósticos se han consensuado en la conferencia ESHRE/ASRM de 2004 celebrada en Rótterdam

PATOGENIA DE LA ANOVULACION

La ovulación se produce por un aumento de la concentración circulante del estradiol Que origina una descarga (pico) de la LH –RETROALIMENTACION POSITIVA HIPOFISO HIPOTALÁMICA QUE ACONTECE EN EL DÍA 14º DEL CICLO-, va a provocar el final de la maduración folicular y su ruptura con salida del óvulo y posterior formación del cuerpo lúteo pregestativo. Una mínima deficiencia en todo el proceso ovulatorio se va a asociar a una respuesta anormal y a un crecimiento inapropiado del folículo, pudiendo llegar a ser crónica y persistente. Creemos que no hay un solo factor etiológico, excepción de los tumores adenohiopofisarios e hiperPRL funcionales, la disgenesia gonadal, la anorexia nerviosa, y la obesidad, por ello hablamos de tres categorías diagnosticas:

a) Insuficiencia ovárica. Hipogonadismo hipergonadotrópico ← el ovario no responde a los estímulos de las gonadotropinas, generalmente debido a alteraciones de la granulosa
b) Insuficiencia por hipogonadismo-hipogonadotrópico
c) Disfunción anovulatoria, los signos y síntomas clinicos asociados dependen del nivel de función gonadal conservado y se representan por varios síndromes, el que nos interesan ahora a nosotros es:
   la Poliquistosis Ovárica con Amenorrea e Hirsutismo

LA POLIQUISTOSIS OVARICA

Aparece si se mantiene una situación de anovulación durante un período suficiente, pero al existir variantes etiopatogenéticas de la amenorrea, se producirán igualmente variantes de la poliquistosis ovárica. De ello deducimos que la poliquistosis ovárica (PO) es el resultado de un trastorno funcional y no de un defecto central, local o específico.
Hemos publicado al final de ésta publicación, pág.33-41, un apartado donde se inserta la primera publicación de Stein y Leventhal del Am J Obstet Gynecol de 1935, y allí remitimos al lector curioso e interesado por el tema. Al aceptar éste síndrome como entidad clínica específica, dio pie, a no realizar ninguna modificación en los conceptos (hirsutismo + oligomenorrea →amenorrea + obesidad + la existencia de ovarios voluminosos y poliquísticos (muchos quistes superficiales y pequeños)
Posteriormente los epónimos se han ido eliminando en el mundo médico, y más actualmente el síndrome empieza a conocerse como una anovulación persistente con variabilidad sintomatológica pero que deben estar inmersos en los casos de resistencia a la insulina (IR) e hiperinsulinemia, pero también hiperandrogenismo. Eso sí, debemos excluir otras causas –diagnóstico diferencial- para aceptarlo como entidad específica

LA ACTIVINA

Producida por la granulosa en los folículos inmaduros, potencia la acción de la FSH sobre la actividad de la aromatasa y la formación de receptores de FSH y LH, inhibe la síntesis tecla de andrógenos. Al final de esa fase la mayor producción de INHIBINA por la granulosa (y disminución de ACTIVINA) favorece la síntesis de andrógenos en la teca en respuesta a la LH y el FACTOR II de crecimiento insulinoíde (IGF-II), lo que proporciona un sustrato para una síntesis importante de estrógenos en la granulosa.

LA INHIBINA B

Es la forma secretada preferentemente por la granulosa en la fase folicular. En la granulosa madura la ACTIVINA sirve para evitar la luteinización prematura y la síntesis de progesterona. El folículo ideal es el que adquiere el máximo grado de activación de la aromatasa y receptores LH en respuesta a la FSH. Se caracteriza por la mayor síntesis de estrógenos –para acción de retroalimentación central- y la mayor síntesis de INHIBINA –para acciones locales y centrales- . Esto se consigue en sincronía con la expresión correcta de ACTIVINA y FACTORES de CRECIMIENTO. Las proteínas tipo activina -que potencian la actividad de la FSH- se generan en máxima cantidad al principio del desarrollo folicular para promover la receptividad de los folículos a la FSH.
La concentración adecuada de andrógenos en las células de la granulosa, favorecen la actividad de la aromatasa y la producción de inhibina, ésta a su vez promueve la estimulación de la síntesis tecal de andrógenos por la LH. La estimulación por la LH de la producción de andrógenos en las células de la teca se potencia con la actividad autocrina del factor IGF-II. Con el desarrollo del folículo, la expresión de inhibina queda bajo el control de la LH. Para que la ovulación tenga éxito y posterior función luteal, es esencial la conversión de producción de inhibina en sensibilidad a LH a fin de mantener la expresión central de la FSH y la potenciación local de la acción de la LH. Este mecanismo de sucesión de los ciclos está regulado por sustancias que funcionan como hormonas trasmitiendo mensajes entre el ovario y el eje hipotálamo-hipofisario y factores autocrinos/paracrinos (IGF-II, Inhibina y Activita) entre otros que coordinan actividades secuenciales en el folículo destinado a ovular.

¿DEFICIT DE LA DOPAMINA CON AUMENTO DE LOS PULSOS DE GnRH?

Actuando sobre la frecuencia y la amplitud que a través de las células de la teca y del enzima p450-17c → provocarían un aumento en la secreción de andrógenos → atresia folicular, alteración de la maduración folicular, déficit de aromatasa y disminución de los receptores para FSH en la célula de la granulosa → anovulación persistente → oligohipomenorrea y amenorrea… El hirsutismo podría estar relacionado con los altos niveles de Insulina y ésta debidos a posibles alteraciones de los receptores en tejidos blandos, ello daría lugar a una hiperglucemia que conlleva hiperinsulinísmo que a nivel del ovario actúa sobre los receptores de la teca (IGF1 o de insulina) actuando como co-gonadotrofina. Así aumenta la actividad del complejo enzimático P-450 obteniéndose un aumento de la producción de la síntesis androgénica.

Como la Insulina a nivel hepático frena la producción de SHBG y de IGFB1, ambas proteínas transportadoras de hormonas sexuales, con lo cual aumentan estrógenos y andrógenos libres, lo que puede conllevar un aumento del número de carcinomas a nivel del endometrio y de la mama (aunque estas patologías son preferentemente propias de la cuarta y quinta década de la vida de una mujer
Este proceso, es una condición clínica caracterizada por hiperandrogenismo ovárico funcional, leve o moderado que actúa preferentemente sobre la zona que tiene gran número de receptores RA (cara y cuello, tórax, espalda, abdomen inferior y piernas. (Ver puntuación de Ferriman-Gallwey). Su manifestación ginecológica más característica está marcada por alteraciones menstruales –oligomenorrea, hipoligomenorrea, retrasos menstruales, hasta llegar a la amenorrea secundaria y alteraciones reproductivas dando lugar a esterilidad anovulatoria y suele iniciarse en la perimenarquia y más frecuentemente en la post menarquia. Otros signos del SOP no ginecológicos son: obesidad desde el inicio e hirsutismo con hiperandrogenismo clínico (hirsutismo + acné + cabello + acantosis nigricans y piel seborreica). No olvidemos que existe un SOP en mujeres no obesas…
Se han considerado varias teorías etiopatogenéticas y por ello su origen es incierto ¿base genética ligada al cromosoma X (50%)? ¿Factores ambientales por estrés crónico y obesidad?. Los datos de hiperinsulinísmo y resistencia a la insulina prepuberal con cierto grado de adrenarquia precoz son muy sugerentes del desarrollo de éste proceso.

La acantosis nigricans es una afección que causa zonas de piel oscura, gruesa y aterciopelada en los pliegues y arrugas del cuerpo. Por lo general, afecta las axilas, la ingle y el cuello. La acantosis nigricans tiende a afectar a las personas con obesidad y no es raro encontrarlo en casos de SOP.

LA DISFUNCION DEL CICLO

Puede deberse a alteraciones en una o varias de las diversas funciones de cualquiera de los elementos referidos o a una incapacidad para respuesta a las señales, por ejemplo, la oligomenorrea que afecta casi al 50% de los casos de SOP, la amenorrea que afecta casi al 30%, el hirsutismo que afecta al 65% siendo un 27% de forma leve, un 40% de forma moderada y un 5% de forma grave. El acné se detecta en el 35% de los casos. Por ello vamos a describir de inmediato los denominados:

DEFECTOS CENTRALES

Disfunción del eje hipotálamo-hipófisis por incapacidad de respuesta del citado eje a señales supuestamente adecuadas (por ej. El caso de un adenoma hipofisario), la

respuesta ovulatoria central normal a las señales esteroideas foliculares requiere una secreción pulsátil de GnRH, problema que acontece en las mujeres perimenárquicas hasta que se produce la pulsatilidad de GnRH, por ej. Estrés, ansiedad, anorexia nerviosa, adelgazamiento brusco, se asocian a inhibición de la secreción pulsátil. La CRH da lugar a amenorreas cuando tiene una actividad excesiva como respuesta al estrés por ej. Si solo se suprime parcialmente la GnRH , se mantiene la función hipotálamo-hipofisaria homeostática, y las pacientes muestran anovulación, Se ha comunicado que la anovulación y la poliquistosis son más prevalentes en mujeres epilépticas. Se ha identificado un síndrome clínico que provoca los fenómenos anteriormente advertidos: La hiperprolactinemia, debido a un aumento de la síntesis de PRL. la mujer pasa a la anovulación y amenorrea por supresión completa de GnRH. Las mujeres con anovulación y poliquistosis ovárica presentan mayor frecuencia y amplitud de los pulsos de LH (y probablemente de GnRH), incremento atribuible a reducción de la inhibición opioide hipotalámica por la falta crónica de progesterona.

LAS SEÑALES DE RETROALIMENTACION ANORMALES

Desaparición de los estímulos de la FSH. Debido a la presencia de estrógenos, impidiendo la estimulación y crecimiento de los folículos con su maduración posterior, eliminándose los ciclos, esto se corregirá con la normalización estrogénica. El caso más característico de esta situación es la gestación.
Rara vez con la presencia de un tumor funcionante ovárico estrogenosecretante o más raro aún suprarrenal.
Depuración y metabolismo anormal de los estrógenos. En enfermedades tiroideas (hipo e hiper) y hepáticas se puede ver alterado el metabolismo estrogénico y la velocidad de conversión periférica. Hay que investigar a través del laboratorio la función tiroidea y hepática en casos de SOP.
Un mecanismo que conlleva aumento de la síntesis estrogénica periférica (tejido graso) es la conversión de la androstendiona → estrógenos, y ésta conversión está elevada o muy elevada al aumentar el tejido adiposo (aumento del peso corporal) –obesidad y anovulación-
Desaparición del estímulo de la LH y Concentración de andrógenos en el folículo ovárico. Al servir de sustrato para la aromatización inducida por la FSH, los andrógenos en concentraciones bajas aumentan la actividad de la aromatasa y la síntesis de estrógenos. Si las concentraciones aumentan, la granulosa favorece la conversión de los andrógenos en 5alfa-reducidos, más potentes, que no se pueden convertir en estrógenos y son capaces de inhibir la actividad de la aromatasa y la inducción de receptores de LH por la FSH.
Por tanto al incrementarse la concentración local de andrógenos por encima de un valor crítico, inhibe la aparición de un folículo dominante y conlleva atresia folicular, una concentración excesiva de andrógenos puede impedir ciclos normales y causar una anovulación crónica.
Procesos ováricos
Un folículo puede no crecer ni ovular por expresión insuficiente o alteración de la función de cualquiera de las siguientes actividades ováricas:
1, la selección del folículo dominante se establece durante los días 5º a 7º del ciclo y por ello las concentraciones periféricas de estradiol empiezan a aumentar significativamente el 7º día del ciclo.

2, derivadas del folículo dominante, las concentraciones de estradiol aumentan constantemente y debido a efectos de retroalimentación negativa, ejercen influencia supresora progresivamente mayor en la liberación de FSH.
3, El factor IGF-II se produce en las células de la teca en respuesta a la estimulación de las gonadotropinas y está potenciada por el estradiol y la GH. Es una acción autocrina, el IGF-II aumenta la estimulación de la producción andrógenos por la LH de la en las células de la teca.
4, El IGF-II estimula la producción de las células de la granulosa, la actividad de la aromatasa y la síntesis de progesterona.
5, La FSH inhibe la síntesis de la proteína de unión al IGF y, en consecuencia, aumenta al máximo los factores de crecimiento.
6, La FSH estimula la producción de inhibina y activina por las células de la granulosa.
7, La activita aumenta las acciones de la FSH. pero no el aumento: expresión de receptores de la FSH, aromatización, producción de inhibina/activina y expresión de receptores de LH.
8, La inhibina potencia la estimulación de la síntesis de andrógenos por la LH de la teca con el fin de proporcionar un sustrato para la aromatización a estrógenos en la granulosa.
9, Además de inducir un descenso de las concentraciones de FSH, el incremento mesofolicular del estradiol ejerce una influencia de retroalimentación positiva en la secreción de LH. Las concentraciones aumentan de forma constante al final de la fase folicular preovulatoria, lo que estimula la síntesis de andrógenos en la teca.
10, La acción positiva de los estrógenos además son la modificación de la molécula gonadotropina, aumentando la bioactividad y la cantidad de LH a mitad de ciclo.
11, La inhibina y de forma menos importante la folistatina secretadas por la granulosa en respuesta a la FSH, suprimen directamente la secreción hipofisaria de FSH.
12, La FSH induce la aparición de receptores de LH en la granulosa y la maduración final del folículo requiere el apoyo de LH. Esta gonadotropina discretamente elevada por encima de la normalidad es sintetizada por la hipófisis, manifestándose con un aumento de la amplitud** y frecuencia de los pulsos
13, el patrón de LH elevada / FSH disminuida, puede deberse al aumento de la frecuencia de la pulsatilidad de la GnRH ¿por reducción de la inhibición opioidea del hipotálamo por un fallo progestacional?

¿ Es el SOP una manifestación precoz del SINDROME METABOLICO ?

Esto supondría como se ha publicado en el año 2004 en el Am J Pharmacogenomics la necesidad de un pronto diagnóstico para iniciar su tratamiento debido a las implicaciones que tiene sobre las mujeres que lo padecen. El Síndrome Metabólico se refiere al conocido hace unos años como Síndrome X, Reaven G. en su conferencia de Banting en 1988, definió que los factores a describir solían integrarse en los mismos individuos que se caracterizan por varios de estos signos:

- Obesidad abdominal con un perímetro de cintura > 89cm. Y con una Relación cintura/cadera >0,85 en mujeres. Además con un ICM > 30kg/m2.
- Glucemia basal = 110 mg/dl o superior (hiperinsulinemia)
- Resistencia a la captación de glucosa mediada por la Insulina (mecanismo fisiopatológico básico)
- HTA = 130/85 o más elevada
- Triglicéridos plasmáticos = 150 mg/dl o superior

- Colesterol elevado > 225 mg/dl
- Colesterol HDL < a 50mg/dl
- Colesterol LDL > a 75mg/dl
- Microalbuminuria (excreción < 20mg/min) o (relación albúmina/creatinina en orina < 30mg/g.)

Además, se han relacionado otros componentes con la IR o RI, pero no son datos fundamentales para el diagnóstico según Reaven y cols.

- Hiperuricemia
- Disfunción endotelial (aumento de la estimulación de la proliferación endotelial por acción sobre receptores andoteliales causantes del comienzo del proceso de ateroesclerosis)
- Aumento del Fibrinógeno y PAI-1
- Proporción aumentada de LDL
- Hiperleptinemia
- Aumento de VLDL
- SOP

El Síndrome Metabólico está considerado como una constelación de factores de riesgo lipídicos y no lipídicos que pueden aparecer de forma simultánea o secuencial en una mujer como manifestación de un estado de RI cuyo origen parece ser genético, adquirido en útero o posteriormente al nacimiento, donde son fundamentales la sobrealimentación y la falta de ejercicio. No necesariamente deben aparecer todos los datos en la paciente, es relativamente frecuente en mujeres de edad superior a 40 años, elevando su % con la edad. La Diabetes Mellitus tipo 2 es muy frecuente en estos casos, especialmente en raza blanca y menos en las razas de color, Park y cols. WHO.
Este síndrome es reconocido hace más de 80 años en la literatura médica y a lo largo de los tiempos ha recibido diferentes denominaciones. Rodríguez Porto y cols., consideran que no es una enfermedad, es una asociación de problemas de salud que pueden aparecer de forma simultánea o secuencial en un mismo individuo, está provocado por factores genéticos y ambientales y muy relacionados con el estilo de vida en el que la RI se considera el componente patogenético fundamental. Se relaciona con un aumento del riesgo de padecer diabetes mellitas, enf.coronaria, y accidentes cerebrovasculares

Sinónimos del Síndrome Metabólico: Síndrome X, Síndrome X Plus, "Cuarteto Mortífero", Síndrome Plurimetabólico, Síndrome de Insulinorresistencia, etc. Zavorini y cols. Hasta que en 1998 un grupo consultor de la OMS propuso que se denominara SINDROME METABOLICO (SM) y se trata de un proceso de regulación alterada de la glucosa o diabetes o resistencia a la insulina (definida como captación de glucosa por debajo del cuartil inferior para la población en estudio, bajo condiciones de hiperinsulinemia y euglucemia).

ANOVULACION CRONICA E INFERTILIDAD

SPEROFF L. considera que la anovulación crónica, problema frecuente con afectación de un 4 a 6% de las mujeres de edad fértil, puede presentar otras manifestaciones clinicas, tales como amenorrea, hirsutismo, esterilidad, menstruaciones irregulares y aumento del riesgo de padecer Carcinoma de endometrio y mama

En *Human Reproduction Update* de 2005;11:375-390, se publica que el uso de agentes sensibilizantes de la insulina en mujeres con SOP, es útil en el tratamiento… El uso de antidiabéticos orales –metformina entre otros- para el tratamiento mejora la implantación embrionaria y disminuye el riesgo de aborto espontáneo, especialmente en mujeres que han sido sometidas a estimulación para la ovulación (fármaco insulinosensibilizante) y sabiendo que estos fármacos son de total seguridad en la gestante.

CONSECUENCIAS CLINICAS DE LA ANOVULACION CRONICA

La amenorrea es el primer signo clínico que nos va a provocar la anovulación (25 a 50%), la hemorragia uterina disfuncional (25%), la oligohipomenorrea (25%), ciclos normales pueden estar presentes en varios casos , hirsutismo ya que los folículos pilosos por su sensibilidad genética excesiva a los andrógenos circulantes pueden desarrollar éste problema estético, acné y en raros casos alopecia. Pero uno de los aspectos más importantes, es sin duda alguna, la esterilidad… A posteriori existe en estas mujeres mayor probabilidad de padecer Ca.de endometrio y de mama, riesgos de enfermedad cardiovascular, y en pacientes con RI mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus

OBESIDAD

¿Qué es la obesidad?: Se considera un almacenamiento excesivo de triglicéridos en los adipositos, conduce a un exceso de grasa corporal. La medida ideal es la hidrodensitometría, pero resulta muy engorroso hundir a las personas en una piscina.
¿Qué es el sobrepeso?: Es la superación de un peso estandarizado o normalizado
Para determinar estos parámetros utilizamos fórmulas: IMC o Índice de Quetelet. Que es el cociente del peso dividido por la talla al cuadrado (en unidades métricas) IMC = Kg / m2.

IMC normal < 24,9
IMC sobrepeso 25 – 29,9
IMC obesidad > 30 o más

¿Cuál es el peso ideal?
Mujeres: 45,5 + (3 x (talla cm.150)/4)
Hombres: 50,0 + (3 x (talla cm. 150)/4)
Resulta un grave problema de salud que ya aparece en nuestro medio, no solamente en USA con un 60% de mujeres con sobrepeso y obesidad es un problema (FLEGAL y al.), somos una sociedad consumista, sedentaria y una alimentación calóricamente y energéticamente alterada que nos conduce al sobrepeso y la obesidad, pero que ya se detecta su inicio en niños y adolescentes siendo este hecho un factor predisponerte muy preocupante para la salud de estos jóvenes en su vida adulta. El Nurses´Health Study calculó que un 23% de fallecimiento de mujeres no fumadoras y de mediana edad, debería atribuirse al sobrepeso y sus consecuencias (PRENTICE)(OGDEN) aunque en nuestra experiencia diaria de la clínica ginecológica no creemos que el problema se limite a la glotonería y la pereza, así como a un deseo incontrolado de la ingesta, hay algo funcional de mayor complejidad a lo que nos enfrentamos.

El tabaquismo fue un grave problema de salud en el mundo occidental, ahora comienza a serlo el sobrepeso y la obesidad. Estas consecuencias de la obesidad son de gran importancia para la salud de la mujer: HTA, cardiopatías, diabetes tipo 2, gota, cáncer colorectal,. de endometrio, de mama en la postmenopausia, colecistopatías, etc.

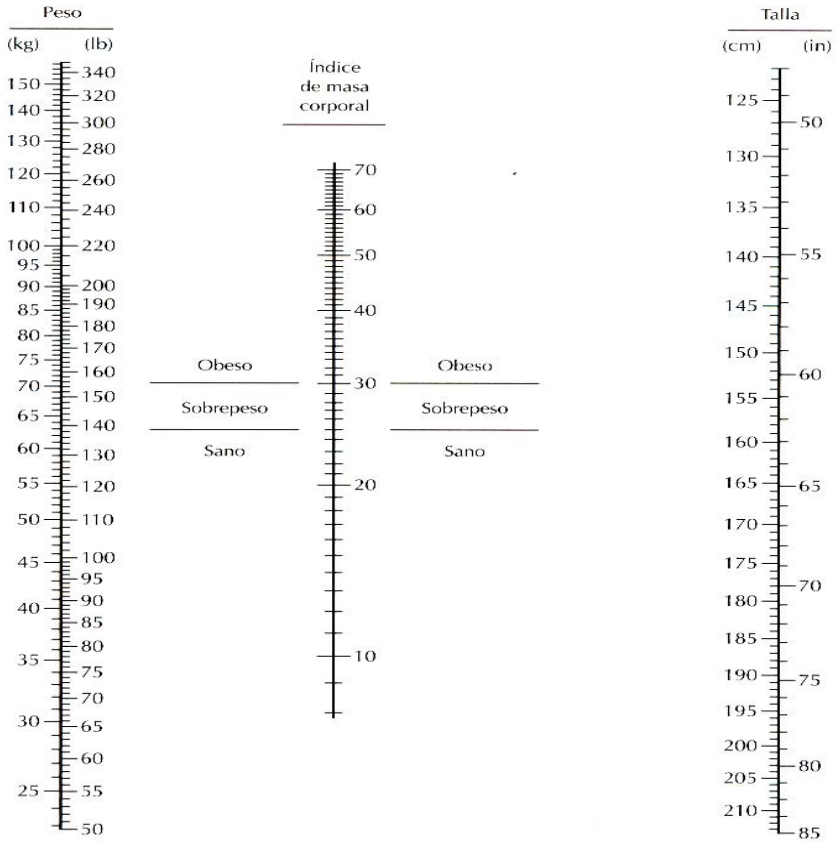
CRITERIOS DIAGNOSTICOS DEL SINDROME METABOLICO

(National Colesterol Education Progam, 2001) (OMS 1999OMS. 1999, se requiere el primero y al menos dos de los otros criterios:

1. RI o SGOT o DM tipo2
2. Obesidad con IMC > 25Kg/m2 o Cociente Perímetro abdominal/Perímetro de la Cadera > 0,85
3. Hipercolesterolemia con Triglicéridos > 150mg/dl y/o HDLC < 39mg/dl.
4. Hipertensión Arterial > 140/90 mmHg

(NCEP. 2001). Se requieren al menos tres de los cinco criterios para diagnosticar Síndrome Metabólico.

1. Glucosa basal > 110mg/dl o estar en tratamiento con insulinosensibilizantes.
2. Obesidad androidea con perímetro abdominal > 88cm.
3. Triglicéridos > 150mg/dl
4. HDLC < 40mg/dl
5. Hipertensión Arterial > 135/85



MONOGRAMA DE INDICE DE MASA CORPORAL

Índice de Quetelet

Speroff y cols, refieren en su tratado de Ginecología que actualmente puede esperarse que una mujer de 40 años no fumadora pierda 3,3 años de vida en caso de sobrepeso, y 7 años en caso de obesidad (63%). Si la mujer presenta un IMC > 26 calculando la relación peso en Kg / talla. Esta obesidad suele tener características androideas, es decir, índice cintura / cadera > 0,8, con el riesgo que éste dato conlleva metabolicamente. A igualdad de peso las mujeres con SOP tienen un mayor grado de RI que las mujeres que no padecen SOP, tanto en obesas como en delgadas (tipo a y tipo b).
SOP→ predisposición al Síndrome Metabólico (RI, diabetes tipo 2).
Se ha descrito que la frecuencia de obesidad en las mujeres con anovulación con SOP es del 35% al 60%. La obesidad se asocia a tres alteraciones que interfieren la ovulación normal, que mejoran si la mujer pierde Kg.

a) aumento de la aromatización periférica de andrógenos → estrógenos
b) disminución de la concentración de SHBG, que provoca un aumento de las concentraciones de estradiol y TL.
c) Incremento de las concentraciones de Insulina, que puede estimular la producción de andrógenos por el estroma ovárico.

En el ámbito de la medicina y de la salud en general es necesario utilizar una serie de mediciones sobre el cuerpo humano. Los datos obtenidos son una herramienta importante para establecer un diagnóstico y para seguir un tratamiento determinado. Uno de los parámetros más utilizados es precisamente la superficie corporal, es decir, el área de un cuerpo. El Área de Superficie Corporal (ASC) es un método usado para estimar el área del cuerpo humano con la base en la altura y peso de una persona. Las fórmulas más utilizadas son: las de Mosteller y Du Bois. Se consideraron como fórmulas adecuadas aquellas con un RMSE (El error cuadrático medio (RMSE) mide la cantidad de error que hay entre dos conjuntos de datos.) menor del 8%. Con este criterio sólo se aceptaron ocho fórmulas de las cuales las cinco mejor clasificadas fueron de mejor a peor: Boyd, Gehan y George, Mosteller, Haycock y DuBois.

La fórmula de Mosteller : ASC = √ (Peso x Talla) / 3600).

Se considera aproximadamente normal: 1,6 m2 a 1,9 m2 para las mujeres y los hombres. Los valores cambian según peso

Álvarez-Blasco y cols. Han publicado recientemente que las mujeres españolas con sobrepeso y obesidad son cinco veces más propensas que las delgadas a padecer SOP. Explican que el síndrome se produce en un mal funcionamiento ovárico y existen niveles de andrógenos muy elevados, acné e hirsutismo. Además de sus implicaciones con la salud reproductiva, éste síndrome está asociado con apnea del sueño, mala calidad de vida, gran riesgo de insulinorresistencia y enfermedad cardiovascular. La prevalencia del síndrome en mujeres con sobrepeso y obesas se desconoce en la actualidad.
Tras una evaluación de 113 mujeres por mujeres que deseaban perder peso, se detectaron SOP en base a los estudios ecográficos y ovulación regular, y diagnósticos analíticos varios. De todas ellas, 32(28,3%) fueron diagnosticadas de SOP, en comparación de las tasas establecidas de 6,5% entre la población femenina y de un 5,5% entre mujeres delgadas. *"La prevalencia deL SOP no fue estadísticamente diferente al considerar el grado de obesidad, establecido de acuerdo a las guías publicadas por el INS."*
Los pacientes con el SOP tendían a ser más jóvenes y menos propensas a tener resistencia a la insulina. Los autores consideran que el tratamiento de pacientes obesas y con sobrepeso debe pasar por un minucioso estudio de un posible SOP.
Sin la menor duda la disminución del IMC es una de las primeras medidas terapéuticas a considerar en casos de SOP como defiende Tolino y cols. Ya que al disminuir notablemente el peso los síntomas androgénicos del SOP regresan notablemente.

INSULINORRESISTENCIA O RESISTENCIA A LA INSULINA (IR.)

Es una disminución en la respuesta (o una incapacidad) de la glucosa a la insulina, la resistencia a la captación de glucosa estimulada por la insulina es frecuente, fue le denominado síndrome X**,** y que en la actualidad consideramos como Síndrome Metabólico. Proceso que además de la obesidad y de la RI o IR (RESISTENCIA A LA INSULINA), tiene otras de las características que estudiamos en ese apartado.
La RI afecta a un 25% aprox. De los casos de SOP, el 75% restante se encuentra en función de los criterios diagnósticos utilizados para medir la R según Checa y cols.
La RI provoca una incapacidad de que una cantidad conocida de Insulina endógena o exógena incremente la entrada y utilización de la glucosa por los diferentes tejidos, y de forma especial el hígado, músculos esqueléticos, endotelios vasculares y el tejido adiposo, Lebovitz y cols.
Los mecanismos moleculares causantes de RI y SM no está claros, pero se han propuesto: mala nutrición en la vida fetal, incremento en la adiposidad visceral, anomalías genéticas de una o más proteínas en la cascada de la acción de la insulina, niveles disminuidos de receptores de insulina, actividad tiroxina kinasa en el músculo esquelético (no parece defecto primario), defectos post-receptores, defectos en la señalización PI-3 kinasa que causa reducción de traslocación de GLUT-4 a la membrana plasmática (foco actual en la patogénesis), según han publicado Muller-Wieland.
La RI se considera la anomalía clave en la diabetes mellitas tipo 2 y suele preceder a la clínica diabética en unos 4 o 5 años. Los diabéticos con SM tienen mayor prevalencia de macro y microalbuminuria , así como de neuropatía distal comparada con diabéticos sin SM. Además sabemos muy bien que la hiperinsulinemia y la RI se consideran factores de riesgo independientes para la enfermedad coronaria asintomática y sintomática.
Alteraciones en la estructura, función y regulación de factores de transcripción genética parecen ser esenciales en la patogénesis del SM, en especial la superfamilia de receptores nucleares de hormonas (PPAR y SREBPs) los cuales son diana para hormonas como Insulina y Leptina, factores de crecimiento y señales de inflamación, que al parecer actúan como punto de convergencia de señales a un nivel de regulación genética
El criterio consistió en niveles de insulinemia en plasma a las 2h. superiores a 60UI/ml. O el cociente glucemia/insulinemia menor de 4,5 tras SOG de 75 g. En un 30 a 50% de los casos se asocia hiperinsulinísmo con insulinorresistencia, no por defecto congénito del RI sino, por un problema post-receptor. La traducción de la señal de Insulina no es reconocida correctamente, la insulinoresistencia periférica induce compensatoriamente un aumento de síntesis de la mísma, lo que provoca efectos en los tejidos insulinosensibles. En el ovario la insulina puede actuar a través de:

1. sinergismo con LH
2. estimulando su propio receptor en las células de la teca y del estroma ovárico
3. a través del aumento de la síntesis de IGF-1 o IGF-4

Ello provoca aumento de la síntesis de andrógenos ováricos (incremento de la P450 17alfa en ovario y suprarrenales) lo que hace aumentar la secreción de andrógenos potenciando la acción de ACTH.
¿Hay muchas mujeres con ciclos anovulatorios por SOP que tengan hiperinsulinemia? y ¿si además existe en ellas hiperandrogenismo? y ¿obesidad?, tras ella puede aparecer elevadas concentraciones en plasma de insulina basal, ya que la insulinemia está en

proporción al volumen de grasa corporal. Se piensa en el efecto sobre el neuropéptido Y. que se encuentra mediado por la leptina.
Las mujeres con sobrepeso son RI, concepto algo abstracto donde no existe una prueba certera y específica para su diagnóstico, debido a la cantidad del tejido graso, al aporte diario calórico, a los H de C del régimen alimentario, y al ejercicio que diariamente realicen, etc. Todo ello afecta a la regulación metabólica de los H de C, de las grasas (incremento de los ác.grasos libres circulantes) y de las proteínas, se produce debido a la RI una disminución catabólica de los triglicéridos → descenso del HDL-C y elevación del LDL-C → mecanismo de desarrollo de ateroesclerosis.

PRUEBAS DE MEDICION DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA

Gold Standard: la captación de glucosa mediada por insulina se demostró de diferentes formas, pero la más sensible es el CLAMP HIPERINSULINEMICO-EUGLUCEMICO, De Fronzo y cols. Resulta caro y engorroso para test clínico.
Prueba de SGOT + Tolerancia a la Insulina: en los laboratorios suelen realizar la STOG y las determinaciones Insulínicas.
Cociente simple G/I: que es igual que la I basal, se considera RI si el cociente es inferior a 5 en mujeres obesas y a 5,50 en delgadas, Legro y cols. Han fijado el cociente limite en 4,5
Índice HOMA: permite fijar el límite de normalidad por debajo de 3,8
Indice QUICKI:

Tabla 1. Índices para el cálculo de la insulinresistencia basándose en la determinación de parámetros basales

Índice	*Fórmula*
Insulina basal	Insulina (µU/ml)
HOMA *(Homeostasis model assessment)*	Glucosa (mmol/l) × insulina (µU/ml)/22,5
LnHOMA *(Homeostasis model assessment)*	1/ln HOMA
QUICKI *(Quantitatve insulin sensitivity check index)*	1/log insulina (µU/ml) + log glucosa (mg/dl)
Belfiore basal	2.000/(insulina (µU/ml) × glucosa [mg/dl]) + 1
McCauley	Esp (2,63-0,28 ln insulina [µU/ml]) – 0,31 ln (triglicéridos [mg/dl])
Sib *(Avignon insulin sensitivity basal index)*	100.000.000/insulina (µU/ml) × glucosa (mg/dl) × (150[ml] × peso [kg])
Raynaud	40/insulina (µU/ml)
FIRI *(Fasting insulin resistance index)*	insulina (µU/ml) × glucosa (mg/dl)/25
Bennet	1/ln (ln (insulina [µU/ml]) × glucosa [mg/dl])

Insulina: µU/ml × 7,175 = pmol/l; pmol/l × 0,139 = µU/ml
Glucosa: mg/dl × 0,0551 = mmol/l; mmol/l × 18 = mg/dl

Checa, MA. Espinós, JJ. Síndrome Del Ovario Poliquistico (Cortesía De Los Autores)

DIABETES GESTACIONAL Y OP. (RI e HIPERINSULINEMIA)

La primera vez que se relaciona diabetes e hiperandrogenismo es en el famoso informe de ARCHARD y THIERS en 1921. El aumento de RI y el hiperandrogenismo anovulatorio pueden conducir a un SOP. Aparece en todas las etnias y razas, a veces asociadas a Acantosis Nigricans

En *Diabetes Care* 2006;29:1915-1917, se publica un estudio desarrollado en Oakland (USA) donde se han estudiado 93.000 embarazadas entre 2002 a 2004 un 6,2% cumplían los criterios de la DMG, 1,7% fueron diagnosticadas de SOP y 6.509 (7%) tenían solo síntomas de SOP. Los resultados de los análisis de regresión logística revelaron que las mujeres con SOP tenían más del doble de riesgo de padecer Diabetes Gestacional (OR: 2,44) superior al de las mujeres con solamente síntomas de SOP (OR: 1,40).

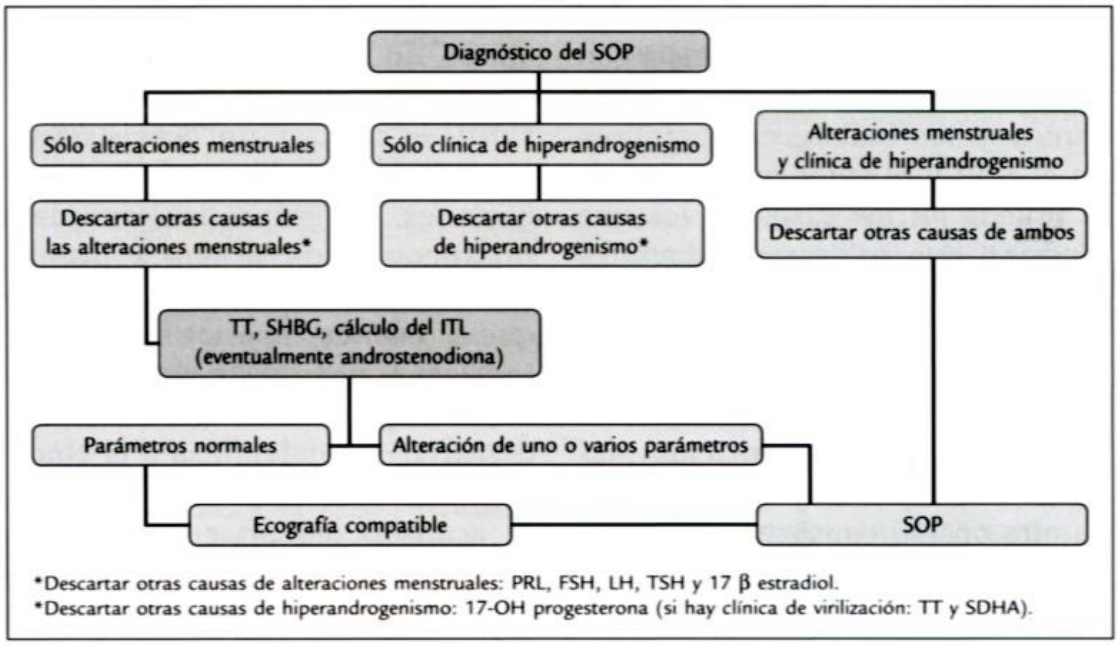
DIAGNÓSTICO

HIRSUTISMO, ALOPECIA, ACNÉ y SEBORREA, son datos clínicos característicos del androgenismo e hiperandrogenismos, a veces hay alteraciones de tipo anovulatorio tales como: oligomenorrea, hipomenorrea o amenorrea, con ecografía normal, pruebas de laboratorio normales o negativas, debemos pensar en hirsutismo idiopático.

El incremento de la metabolización de la TT en la estructura pilo sebácea a Dehidrotestosterona, está condicionado por un fenómeno de hiperactividad de la 5-alfa-reductasa muy difícil de poder detectar con pruebas de laboratorio. Espinós y Calaf, consideran que basándose en la reunión de Rótterdam, el pilar básico del diagnóstico debe apoyarse en la clínica y establecer tres grupos de pacientes:

1º mujeres con alteraciones menstruales sin hirsutismo
2º mujeres con hirsutismo y ciclo conservado
3º coexistencia del tipo 1 y 2

Las determinaciones analíticas serían: PRL. LH. FSH. 17-beta-Estradiol. 17-OHP. TT y SDHA. Cociente LH/FSH.



ACANTOSIS NIGRANS o NIGRICANS

Ver figura de la pág.7. Coloración de piel gris-marrón aterciopelada, a veces verrugosa con especial aparición en cuello, axilas, ingles, surco submamario, que provocan hiperqueratosis y papilomatosis. Está considerada como un marcador semiológico de IR en mujeres hiperandrogénicas, pero no en mujeres que la padecen de forma primaria y carecen de hiperinsulinemia o hiperandrogenismo.

Glucemia e insulinemia basales y RI de acuerdo a presencia de *Acantosis Nigricans* o hiperpigmentación de pliegues

	Sin alteraciones cutáneas (n=53)	Acantosis Nigricans o Hiperpigmentación de pliegues (n=35)	p (t Student)
Glucemia basal (mg/dl)	83,2 ± 8,7	87,7 ± 10,1	0,036
Insulinemia basal ((U/ml)	17,8 ± 10,1	24,2 ± 6,9	0,0007
HOMA	3,7 ± 2,0	5,3 ± 1,9	0,0003

Salesa Barja y cols. 2003

ELEVACION DE LA LH, En un 47% (rango 40-70%), existe un % importante de mujeres con OP que no presentan elevación de LH, como han demostrado Asís y cols.
EL COCIENTE LH/FSH >2 (79 a 94%) y pacientes que muestran inversión de éste cociente, según Ehermann y cols. Un 20% aprox. de los SOP pueden presentarse con éste cociente invertido aunque las concentraciones individuales suelen ser superiores a las detectadas en procesos amenorreicos hipotálamo-hipofisario

TESTOSTERONA TOTAL (TT), Existe un 11% de elevación en un 40 a 50% de los casos (ovario), además tiene una gran importancia para la determinación de diagnósticos diferenciales con tumores virilizantes, en estos casos el valor de la TT y DHAS son muy superiores, podría en caso de duda resolverse con estudios ecográficos y de TAC suprarrenal.
TESTOSTERONA LIBRE, (27%) elevación en un 60 a 88% de los casos (ovario)
DHEA-S (dehidroepiandrosterona-sulfato), Con niveles elevados en un 40 a 70% de los casos. (Suprarrenal) y se eleva alrededor de un 50% en mujeres anovuladoras con SOP. A veces es secundario en algunos casos a hiperactividad de P450c17 17,20 liasa, otras veces es una respuesta adquirida resultante de la situación hormonal anovulatoria González y cols.
17-OHP (17 HIDROXIPROGESTERONA)(ovario), en determinaciones matutinas y en ayunas. La determinación de 17-OHP en sus niveles básales constituye un método muy

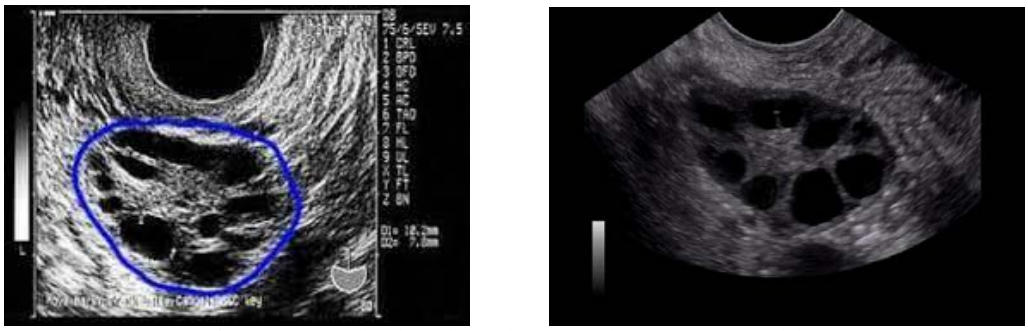
fiable para el despistaje de las formas parciales de hiperplasia suprarrenal congénita debido a un déficit de 21-Hidroxilasa, ya que concentraciones básales altas son sospechosa de proceso suprarrenal. Si la 17-OHP basal no es < a 6 nmol/l (2ng/ml) es muy probable el origen ovárico, los dudosos son los que superan ésta cifra.
Las pruebas dinámicas de estimulación con ACTH y supresión suprarrenal con dexametasona, son muy importantes para realizar el diagnóstico diferencial entre los hiperandrogenismos ováricos y suprarrenales.
ESTRONA, existe un aumento circulante por conversión periférica de mayores cantidades de androstendiona → estrona, pero ¡¡¡ sin aumento de la esteroidogénesis ovárica !!!
PROLACTINA**,** muy discretamente elevada, entre un 13 a 20% de los casos. Tienen estas mujeres con ciclos anovulatorios un discreto aumento de la PRL, pero solamente discreto…El incremento de la PRL se ha atribuido al efecto de sumación del hiperestronísmo y de las alteraciones modulares hipotalámicas (dopamina, opiáceos endógenos, etc.). Al ser secundaria la asociación del SOP e hiperPRL leve, no es necesaria más investigación, al tratar el hiperandrogenismo se suelen normalizar la PRL.
LEPTINA. La presencia de RI es un hecho frecuente asociado al SOP, sin embargo, aún no está clara la relación existente entre RI y los niveles circulantes de leptina en estas pacientes (13). Calvar y cols. Investigaron los niveles plasmáticos de leptina en mujeres con PCO y evaluaron su relación con la presencia de RI.
Se seleccionaron 49 pacientes con PCO y 14 normales (poner gráficos).
En conclusión, el PCO parecería estar asociada a la presencia de normoleptinemia, sin embargo, al evaluar a las pacientes con PCO con RI como un subgrupo, se pudo observar una clara relación entre la RI y el aumento de los niveles plasmáticos de leptina independientemente del BMI. Sus conclusiones sugieren la presencia de una relación bidireccional entre el metabolismo lipídico y el de hidratos de carbono en la situación fisiopatológica del síndrome PCO. Durante la TTOG, los niveles de Leptina no se modificaron a pesar del aumento en los niveles de insulina plasmática.

ULTRASONOGRAFIA TRANSVAGINAL. Con transductor de 6Mhz. aparece con sus patrones característicos estandarizados actualmente. Es decir, un aumento del volumen ovárico –forma elipsoide- calculando: longitud x anchura x 0,523 = promedio normal 10 ml.
En un 70%, de los supuestos SOP, el volumen superaba ésta cifra y presentaban, además, entre 7 o más folículos de 3 a 16 mm. De diámetro localizados en la periferia del ovario (“collar de perlas”) y con estroma denso y voluminoso, no necesariamente en ambos ovarios.(POLSON)(KOIVUNEN)
Curiosamente en las revisiones que realizamos habitualmente un 30% aprox. De exploraciones ováricas presentan este signo sospechoso y no tiene clínica de SOP algunos autores describen “sutiles” elevaciones de LH, Andrógenos e Insulina y un 30% de mujeres con SOP no presentan alteraciones ováricas características. Por ej. Es relativamente frecuente ver en usuarias de AOCs la presencia de poliquistosis ovárica , Clayton y cols.
Checa, MA. Espinós, JJ. Síndrome del Ovario Poliquistico (cortesía de los autores)

Tabla 2. Criterios ecográficos de ovario poliquístico y condiciones necesarias para su correcta aplicación

1. Presencia de 12 o más folículos en el ovario de 2-9 mm de diámetro, y/o
2. Volumen ovárico superior a 10 ml

Sólo será necesario que los criterios se cumplan en uno de los dos ovarios
No aplicable a mujeres que toman anticonceptivos hormonales o si se evidencia un folículo dominante (> 10 mm)
La prueba deberá realizarse con un equipo adecuado y preferiblemente por vía transvaginal
En las mujeres con ciclo menstrual se realizará en fase folicular precoz
El volumen se calculará con la fórmula: 0,5 × L × A × A
El número de folículos debería estimarse en los planos longitudinal y transversal. El tamaño de cada folículo corresponderá a la media de ambas mediciones



Imagenes ecográficas transvaginales de síndrome de ovario poliquístico (cortesia del Dr.Oscar Lanchares)

DOPPLER. En pacientes con SOP ha revelado un índice de resistencia RI disminuido en el estroma ovárico por aumento del flujo sanguíneo y un índice de pulsatilidad aumentado en la arteria uterina. En el endometrio se ha detectado aumento de la resistencia de los vasos espirilados ¿debido a un efecto androgénico? (7).
Otras pruebas a practicar para el diagnóstico, pueden ser: realizar LAPAROSCOPIA, CONSIDERAR POSIBILIDAD DE BIOPSIA ENDOMETRIAL

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DEL SOP. Deberá realizarse, con:

- Alteraciones funcionales tiroideas
- Hiperprolactinemia
- Amenorreas de origen hipotalámico
- Fallo ovárico precoz (una de las formas de menopausia)
- Tumores virilizantes
- Hiperplasia suprarrenal
- Síndrome de Cushing

CALIDAD DE VIDA EN MUJERES CON SOP

Andrea y cols. Consideran que afecta a un 5-10% de mujeres en edad reproductiva y constituye la endocrinopatía más frecuente de las adolescentes. Su diversa sintomatología puede provocar un importante impacto en la calidad de vida, amenazando su identidad femenina y presentando deterioro en diversos dominios: área de problemas menstruales, emociones y vello corporal. Investigaciones que evalúan el efecto de la sintomatología del SOP, llegando a la conclusión que afecta a la calidad de vida en diferentes dimensiones.

La Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) es un concepto multidimensional y dinámico, que permite evaluar el impacto de la enfermedad sobre la vida y el bienestar del individuo, no solamente en la fisopatología sino también en factores psicosociales

TRATAMIENTO DEL SOP

Antes de desarrollar este importante apartado, debemos preguntar a las mujeres que padecen un SOP si desean ser madres… por ej. El tratamiento de las mujeres que no desean gestaciones será paliar o reducir síntomas debido a la producción de andrógenos: hirsutismo, acné, alopecia androgénica, piel seborreica, etc. Actuando en el proceso metabólico androgénico y además tratándolas con insulinosensibilizantes.

Básicamente el tratamiento va a depender de varios factores:

1. edad de la mujer
2. presencia o ausencia de obesidad, acné, hirsutismo
3. irregularidades menstruales y amenorrea
4. presencia o ausencia de hiperinsulinemia
5. presencia o ausencia de hiperandrogenemia o elevación de LH
6. Infertilidad
7. Prevención de secuelas a largo plazo

Principal objetivo del tratamiento

1. reducción del peso (dieta adecuada)
2. reducción de los niveles de insulina
3. bajos niveles de secreción de LH y de Andrógenos
4. reducir acné e hirsutismo
5. inducción de ovulación (convenida)
6. a través de laparoscopia: resección cuneiforme ovárica de la mitad o tres cuartas partes de ovarios afectados o puntura ovárica.

No confiamos mucho en las técnicas quirúrgicas para resolver el SOP, pero sin embargo, en nuestro haber tenemos varios casos resueltos con éxito y gestaciones a término. La crítica de la resección cuneiforme se centraba en las adherencias que provoca esta operación, pero actualmente con los fluidos antiadherentes intraabdominales puede que cambiemos de opinión. Respecto al uso del laser neon (Yag Laser o Laser de dióxido de carbono) o fulguración laparoscopia tenemos tres posibilidades de acción

i múltiples biopsias ováricas de 0,5 a 1mm de diámetro
ii electro cauterización usando coagulador de corriente unipolar
iii.puntura del ovario con laser

¡¡¡ Todo podría regresar a situaciones casi normales si se eliminara la obesidad y se controlara el sobrepeso !!! En cuanto a estos parámetros se refiere, pero evidentemente con ello no se termina el tratamiento del SOP.

TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD. Ya hemos referido que aprox. un 45% de las pacientes con SOP son obesas, conlleva además aumento de la RI y supone un aumento de los andrógenos ováricos y adrenales y de la testosterona no unida a SHBG. Todo ello supone que la obesidad del SOP sea de tipo androidea con un aumento del cociente

cintura/cadera que se asocia con mucha frecuencia a diabetes y el consabido aumento del riesgo cardiovascular, también pueden estar presentes en SOP de mujeres no obesas. Tratar a estas mujeres con dietas de 1200 a 1500 calorías supone un descenso en la RI, mejora del metabolismo de las gonadotropinas y los andrógenos. El hirsutismo y otras formas características del SOP (por ej. la acantosis nigricans) también mejoran, y con frecuencia vuelven a aparecer ciclos ovulatorios.
Al disminuir las necesidades de Insulina mejora el efecto deletéreo que tienen sobre la síntesis esteroidea ovárica/suprarrenal, además por inhibición que produce sobre la síntesis de SHBG y IGFBP-1.
La disminución de los niveles de Leptina en las mujeres sometidas a dietas restrictivas para disminuir la obesidad y el sobrepeso, pueden actuar desbloqueando el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, Maggio y cols. Abogan por restricción calórica y tratamiento medicamentoso

TRATAMIENTO DEL HIRSUTISMO. Para el mejor control de la eficacia del tratamiento del hirsutismo, proponemos seguir la escala de Ferriman-Gallwey
Una droga eficaz debe ser aquella que disminuye la síntesis de andrógenos (niveles), incremente el aclaramiento de metabolismo androgénico, inhiba los receptores androgénicos, que inhiba o bloquee los enzimas periféricos responsables de la síntesis de testosterona o de la conversión de testosterona en Dehidrotestosterona (DHT), y que además incremente el SHBG. Para evitar exceso de testosterona libre, suelen tener una acción de comienzo a los 3-6 meses postratamiento especialmente el acné, pero la respuesta eficaz sobre el hirsutismo está alrededor de los 8-12 meses
Para ello podemos disponer de los denominados AOCS.(anticonceptivos orales combinados).
En pacientes con SOP tratadas con (CLORMADINONA 2mg/día durante 5 días por ciclo) y otras con terapia combinada (ETINILESTRADIOL 35yg + DESOGESTREL 150 mg / 21 días cada mes) En el grupo de E + D hubo una disminución significativa en el tamaño folicular de los ovarios. (8)
Los AOCS conteniendo como progesterona el acetato de cyproterona derivado de la 17-hidroxiprogesterona, hormona progestacional y antigonadotrópicos (actúan inhibiendo la secreción de gonadotropinas y por tanto la síntesis de andrógenos ováricos), además al incrementar la SHBG que los estrógenos producen disminuyendo la fracción libre de andrógenos biológicamente activa. Los AOCS tambíen disminuyen la síntesis androgénica suprarrenal (disminución importante de la DHEA-S).
Los progestágenos derivados de la nortestosterona están contraindicados en casos de SOP solamente están indicados los acetatos de cyproterona a dosis de 2mg/día y la drospirenona (es un derivado de la 17-alfa-espironolactona, antagonista de la aldosterona con actividad muy similar a la progesterona natural) a dosis de 3mg/día en combinación con etinil-estradiol, son especialmente eficaces en mujeres entre 15 y 25 años, tal como han demostrado Aydilink y cols. La combinación etinil-estradiol + drospirenona se ha mostrado muy eficaz ante el acné, reducción de un 50%, tras 6 meses de uso. Tiene además, efectos anti mineralocorticoideo y anti androgénicos (efectos antihirsutismo).

ACETATO DE CIPROTERONA COMO ANTIANDROGENO SOLO**.** Además, el citado acetato de cyproterona en combinación con 35mg de etinil-estradiol (AOCS), se ha mostrado eficaz a dosis altas de 100mg/día y al obtener resultados disminuir a dosis medias de 50mg/día/10 días por ciclo/durante un año y posteriormente a 25mg/día, ya que suprime síntesis de LH de Androstendiona y de los niveles de drostenediona con

incremento de SHBG. Pueden ser una opción en casos de mujeres que no aceptan el tratamiento con etinil-estradiol.
Debemos conocer que el acetato de cyproterona disminuye el deseo sexual, inhibe la libido, aumenta el peso, disnea en casos de uso de dosis superior a 50mg/día, también produce cefaleas, fatiga, mastalgias con aumento del volumen mamario y en algunos autores han publicado hepatotoxicidad (controlar perfil hepático pre-tratamiento y cada dos meses de uso) y produce amenorrea. De 2 a 3 meses antes del embarazo debe suspenderse el acetato de cyproterona.
Seaman y cols han publicado casos de TVP en mujeres hirsutas usuarias de AOCS con etinil-estradiol + acetato de cyproterona

ESPIROLACTONA. Antagonista de la aldosterona, competidora con los andrógenos por el RA en el folículo pilo sebáceo e inhibe la interacción de la dehidrotestosterona con su RA intracelular. A altas dosis inhibe el citocromo P-450, además aumenta la SHBG.
Para tratar el hirsutismo las dosis no deben superar los 400mg normalmente usamos dosis de 100mg/día que reducen el hirsutismo en un alto porcentaje (70 a 75%) tras seis meses de tratamiento. No es superior al tratamiento con Flutemida o Finasterida, pero sí tiene un mejor cociente coste/beneficio. En una revisión de la Cochrane la espirolactona a 100mg/día demostró ser efectiva en la reducción de la escala Ferriman-Gallwey. Tiene algunos efectos secundarios indeseables, tales como: alteraciones gastrointestinales, alteraciones menstruales –irregularidades, menorragias, hipotensión, hipercaliemia, etc. Para evitar estos efectos puede combinarse con AOCS, (ver las posibles combinaciones de fármacos anti androgénicos)

FINASTERIDA. Inhibidor competitivo de la 5-alfa-reductasa que no se une al RA, provoca una alteración del paso de testosterona a dehidrotestosterona. Varios estudios han demostrado la eficacia contra el hirsutismo, Dallob y cols. La dosis de 5mg/día es eficaz en casos de hirsutismo, a mayores dosis no se encuentran mejores efectos antihirsutismo**.** Se han realizado estudios con dosis de 2,5mg/día y se consiguen los mismos efectos que con la dosis de 5mg, por tanto la tendencia actual es bajar la dosis a 2,5mg/día.

FLUTAMIDA. Compuesto no esteroideo que actúa sobre el RA y se considera antagonista androgénico periférico, la dosis de 250mg/ 2 veces al día durante 12 meses disminuye notablemente el hirsutismo, con descenso importante de la testosterona y la testosterona libre, así como la DHEA-S, aumentando la SHBG en pacientes con SOP, Falsetti y cols han comparado el efecto de la Flutamida con el de la Finasterida, considerando más eficaz el tratamiento con Flutamida y no existen diferencias frente a la Espirolactona. Varios autores también han encontrado efectiva la dosis de 125mg/12h en combinación con AOCS .

<u>COMBINACIONES DE FARMACOS ANTIANDROGENICOS</u>. Pueden tener efectos sinérgicos frente al hirsutismo debido a la actuación a tres niveles

1. reduciendo la concentración androgénica a nivel gonadal
2. reduciendo la concentración androgénica a nivel periférico
3. interfiriendo en el metabolismo de síntesis de la Dehidrotestosterona

Los más utilizados en clínica ginecológica son:

a) Etinil-Estradiol + Acetato de Cyproterona + Espirolactona
b) Etinil-Estradiol + Acetato de Cyproterona + Finasterida

c) Etinil-Estradiol + Acetato de Cyproterona + Flutamida
d) Espirolactona + Finasterida

TRATAMIENTO CON PRODUCTOS COSMETICOS

DUCHAS CON GEL DE KETOCONAZOL. Duchas con gel de Ketoconazol diarias en casos de SOP, algunos autores las recomiendan, pero no existe la menor evidencia científica de su eficacia
RASURADO. Con hojas de afeitar y jabón (sistema húmedo) es aceptable para superficies extensas y bien queratinizadas o máquinas eléctricas para afeitado (en sistema seco).
DEPILACION CON DIFERENTES FORMAS Y SISTEMAS Varias formas de uso por profesionales de la *esteticien.*

1. Cremas depilatorias con contenido en tioles, detergentes, adhesivos, etc.
2. Depilación mecánica
3. Depilación a la cera fría o caliente
4. Eflornitina tópica → inhibe la síntesis de la queratina en el folículo piloso
5. Productos decolorantes conteniendo peróxido de H2 para mujeres de piel clara

TRATAMIENTOS PERMANENTES CON ELECTROLISIS → Destrucción de la papila dérmica del folículo piloso

TRATAMIENTO DEL HIRSUTISMO CON LASER
(Foto termólisis selectiva), es un método rápido y poco doloroso, bastante eficaz para el tratamiento del hirsutismo en mujeres de piel clara con pelos terminales oscuros.

TRATAMIENTO DEL ACNE y de la PIEL SEBORREICA. En mujeres hiperandrogénicas pueden combinarse tratamientos antiandrogénicos específicos y tratamientos tópicos y/o sistémicos: ANTIBIOTICOTERAPIA TOPICA Tetraciclina, Eritromicina. Clindamicina, tampoco existe evidencia científica al respecto del uso de antibióticos tópicos contra el acné inflamatorio (pápulas y pústulas), o también antiinflamatorios antibacterianos, Peróxido de Benzoilo y Ac.Acelaico.
En los casos de acné comedoniano deben usarse retinoides tópicos, por ej. Ac.13-cis retinioco, o similares.

TRATAMIENTO DE LA ALOPECIA ANDROGENICA. Los tratamientos que se han utilizado en estos casos, se han mostrado poco eficaces, junto a los tratamientos antiandrogénicos específicos el uso del Minoxidol tópico ha demostrado su eficacia en un reducido porcentaje, siendo más eficaz en regiones parietales y del vertex

INDUCCION DE LA OVULACION. Citrato de Clomifeno (CC), continúa siendo un tratamiento de primera línea para los ciclos anovulatorios en casos de SOP. Desplaza el estrógeno endógeno de los receptores ER. Provocando un *feedback* negativo. La administración de 50mg a 100mg/día/ desde el 2º al 7º día del ciclo, es la pauta más acertada, si hay fallo de ovulación, se puede mantener un tratamiento más prolongado. Puede mantenerse tratamiento durante 4 a 6 ciclos, rara vez necesitaremos mayores dosis/día, tal como 150mg o 250mg ya que así podemos considerar una resistencia al CC y fallo

BAJAS DOSIS DE FSH a dosis de 50 a 75UI altamente purificada desde el 3º día al 8º día del ciclo, monitorizando ovulación por ecografía y determinación de estradiol. Se debe inyectar cuando los folículos rebasen los 20mm de diámetro, 500 a 1000UI de HGC im. Puede utilizarse progesterona en la segunda fase. Puede sumarse además la siguiente medicación:

i. Glucocorticoides, muy beneficiosos en casos de anovulaciones hiperandrogénicas. CC resistentes y con niveles normales de DHEA-S. El tratamiento de 0,25 a 0,5 mg de dexametasona o 5mg de Prednisona, añadiendo progesterona en la segunda mitad del ciclo
ii. HGC.
iii. GnRH Pulsátil y CC 100mg/5dias
iv. BROMOCRIPTINA, en casos de mujeres con anovulación, hiperPRL., hipergalactorrea.

LETROZOLE (inhibidor de las aromatasas) se usa también en casos de CC resistentes, bloquea el paso de andrógenos a estrógenos en el folículo
AGONISTAS de la GnRH suprimen los niveles altos de LH y FSH durante la 1ª fase del ciclo y puede tener efectos directos sobre la ovulación, es un tratamiento eficaz en casos de SOP. Asociando análogos de la GnRH a Estrógenos o con AOCS se ha demostrado muy efectiva. Su uso único debido a los efectos secundarios no hace recomendable superar los 6 meses. En el tratamiento con agonistas GnRH, la idea es originar un estado de hipogonadismo hipogonadotrópico.
ANTAGONISTAS de la GnRH usados con gonadotropinas en inducción de la ovulación es muy eficaz.

MEDICAMENTOS INSULINOSENSIBILIZANTES

METOFORMINA o METFORMINA. Es un fármaco insulinosensibilizante basada en la reducción de los niveles de glucemia, desciende un 2% a la Hba1c en diabéticos.
A partir del estímulo en la recaptación de glucosa por los tejidos periféricos, facilita la función de los transportadores 1 y 4 de glucosa de la membrana plasmática, como se localiza en el intestino delgado, regula la absorción de la glucosa.
No es estimulante de la secreción de insulina, potencia la acción de ésta sobre tejidos periféricos por activación de la insulinotirosincinasa estimulando los IGF-1.
Para reducir los efectos secundarios se aconseja empezar el tratamiento de Metoformina con la siguiente pauta: 500mg una o dos veces al día con las comidas, pudiendo llegar a dar hasta 2,5g/día, 500mg/6h. O bien 800mg/8h, durante 4 a 6 meses en mujeres portadoras de SOP (tipo b), bien tolerada, puede ser un medicamento de alternativa útil en estas pacientes. Esta medicación restablece el ciclo menstrual logrando gestaciones entre el 5º y 7º mes de tratamiento en un 60% de las tratadas. No modifica el hirsutismo, tampoco el IMC ni la presión arterial sistémica. Tampoco los niveles de LH/FSH del perfil lipídico y del volumen ovárico promedio, pero sí se detectó disminución significativa de los niveles plasmáticos de insulina basal y postsobrecarga, de la TL y un incremento de la SHBG
Los efectos secundarios, aunque es un medicamento fue bien tolerado y puede ser una alternativa útil en SOP (tipo b)(9), suelen ser gastrointestinales –nauseas, vómitos, gastralgias y abdominalgias- por este motivo dar el medicamento con las comidas. Algunos pacientes tienen mala absorción de la B12, y en muy raros casos la presencia de una acidosis láctica

El uso de metformina reduce la hiperinsulinemia y el hiperandrogenismo (es un agente hipoglucemiante oral del grupo de las biguanidas), su uso principal es en diabetes no insulinodependientes usada junto con sulfonilureas o sola cuando estas ya no tienen acción. Su biodisponibilidad oral es de un 50-60%, no se unen a proteínas plasmáticas ni se biotransforma, su VM es de 3h y se elimina por la orina.
En el hígado inhibe la gluconeogénesis y la glicogenolísis. Sus efectos cardiovasculares son favorables al reducir complicaciones macrovasculares en obesas y diabetes 2, eleva las lipoproteínas de alta densidad y disminuye las de baja densidad y triglicéridos
Independientemente de los cambios del peso corporal -antidiabético oral o fármaco insulisensibilizante- en pacientes con SOP mejora la implantación embrionaria, disminuyendo el riesgo de aborto espontáneo, especialmente en mujeres que realizan estimulación para la ovulación. Durante el embarazo es segura, ya que no hay evidencia de que pueda causar malformaciones, se considera una droga de categoría B que carece de efectos teratógenos (Coetzee)
Ha partir de la publicación de Human Reproduction Update, se podrá utilizar como tratamiento de primera elección en pacientes con SOP, de forma más homogénica y sistematizada.
La contraindicación más importante, es la insuficiencia renal (Creatinina en mujeres > 1,5mg/dl), disfunción hepática, insuficiencia cardíaca congestiva, acidosis metabólica aguda, alcoholismo, uso de radiocontrastes.

METFORMINA Y ESTERILIDAD

METFORMINA con CITRATO de CLOMIFENO.
Lord et al en un amplio estudio prospectivo randomizado compararon la efectividad de la Metformina y C.C. demostraron que la tasa de ovulaciones era superior a pacientes a las que se le administró en primer lugar Metformina, y por supuesto mayor tasa de embarazos. Kasyap et al, determinaron que la tasa de ovulación era de 3 a 4 veces mayor en los grupos donde se administró metformina adicionalmente al C.C. encontrando una tasa mayor de embarazos.
METFORMINA y FSH
El estudio de De Leo, prospectivo randomizado en 20 mujeres resistentes al C.C. se les estimuló con Metformina y FSH provocaban más folículos que en los casos en los que sólo se usaba FSH sin Metformina. Llegaron a la conclusión que la suplementación de Metformina en los ciclos de estimulación con FSH podría conducir, a través de una reducción del hiperinsulinísmo y de andrógenos intraováricos, a un crecimiento folicular más eficaz y de menor riesgo de hiperestimulación ovárica.
METFORMINA y FECUNDACION in VITRO
Se ha demostrado que la Metformina reduce los niveles elevados de insulina, testosterona y LH en pacientes con SOP. Por ello se pensó que el tratamiento conjunto de Metformina (antes y durante) de la FIV podría reducir las necesidades de FSH y mejorar la calidad embrionaria y la tasa de embarazos. El estudio de Kjotrod es el único prospectivo randomizado de doble ciego donde analizó el efecto de Metformina en 73 mujeres con SOP que se sometieron a FIV, sin encontrar diferencias significativas de los grupos estudiados, por tanto no parece idóneo para reducir las necesidades de FSH, pero si aumenta el N de ovocitos recolectados.
METFORMINA Y GESTACION
Metformina es un fármaco de categoría B de la FDA, es decir, no existen aún datos suficientes en humanos, pero no se ha demostrado en fetos y recién nacidos efectos teratógenos, alteraciones en el desarrollo ponderal, en el desarrollo motor en niños

cuyas madres usaron Metformina, ni en investigaciones con modelos animales, Mamputu y cols.
Tras la gestación en casos de mujeres con SOP y sometidas a tratamiento con Metformina sola o combinada con otros fármacos se puede plantear la pregunta de la necesidad de continuar con el tratamiento de Metformina.
La obesidad, la hiperinsulinemia y la RI son factores de riesgo para una diabetes gestacional tipo 2. Con el aumento de RI a medida que progresa la gestación con aumento de la morbilidad materno fetal, riesgo de fetos con peso por encima del percentil 10 que van a dar lugar a distocias. Pues bien, el tratamiento con Metformina durante el embarazo reduce la prevalencia de diabetes gestacional en pacientes con SOP. El estudio de Glueck es definitivo es este aspecto, las mujeres tratadas con Metformina solamente en un 3% desarrollaron diabetes gestacional tipo 2, mientras que en las no tratadas desarrolló diabetes gestacional un 31%. La dieta y la Metformina disminuyen el IMC y la RI.
Las pacientes con SOP tienen un mayor índice de abortos en el 1º trimestre, también las mujeres con trombofilia –hipofibrinolísis- ¿por alteración del tejido trofoblástico? o ¿por provocación de una insuficiencia placentaria precoz? o ¿por limitación del desarrollo trofoblástico?. En un grupo de 22 pacientes con SOP que habían presentado abortos en las primeras semanas, Glueck y cols detectaron altos niveles de PAI, aumentados en un 52% frente a un 4% en controles sanos. Otras alteraciones relacionadas con la situación hipofibrinolítica son reversibles con el tratamiento de Metformina que disminuye los niveles de PAI, en los citados estudios de Glueck las gestantes tratadas con Metformina redujeron el riesgo de aborto un 10%.
Coetzze y cols. Han publicado casos de gestantes que tomaban Metformina en el embarazo sin encontrar efectos secundarios en los fetos y recién nacidos, no afectando las curvas de crecimiento, las de peso y sin evidencia de alteraciones en el desarrollo neurológico en el primer año de vida de los citados niños, Herrero García y cols. Consideran que se necesitan estudios mejor diseñados y de seguimiento a largo plazo para poder dar datos definitivos en el aspecto de la seguridad, algunos autores recomiendan el uso de Metformina en gestantes sólo en el contexto de estudios bien controlados.

OTROS MEDICAMENTOS HIPOGLUCEMIANTES QUE PODRIAN USARSE:
ROSIGLITAZONA y PIOGLITAZONA

PSICOTERAPIA. Psicoterapia de grupo, de gran importancia y ayuda, debido a los altos niveles de ansiedad y depresión de estas mujeres

TRATAMIENTO CON LASER. Alrededor de un 20% de mujeres tratadas con clomifeno para ovular en los SOP, ha sido tradicional el uso de resección cuneiforme del ovario, la diatermia ovárica puntiforme con laparoscopia, etc.
En 09/2006 el Hospital Ginecológico de Censen (Rep.China) ha publicado en la revista BJOG: An Internation Journal of Obstetrics and Gynaecology, los resultados del tratamiento del laser intersticial intravaginal y guiado por ecografía. Realizó en cada ovario de 3 a 5 puntos de ablación sobre 22 mujeres de las que 19 mujeres, respondieron al tratamiento mejorando niveles hormonales, subiendo la tasa de ovulación espontánea al 86%. La tasa de embarazos a los 6 meses fue del 36% (8/22 mujeres).

CONCLUSIÓN

Hemos entrado en una nueva era de nuestros conocimientos y de los tratamientos de las mujeres portadoras de SOP. Hace años creíamos tratar con notable eficacia los problemas específicos de la esterilidad, hemorragias uterinas disfuncionales y el hirsutismo. Ahora tenemos la obligación de influir en la calidad y cantidad de vida de estas pacientes, creando y respaldando una actitud sanitaria preventiva en las mujeres con anovulación no solamente corrigiendo consecuencias clínicas específicas, sino que también reduciendo los efectos adversos importantes de la salud general en estas mujeres (Speroff)

EVOLUCIÓN CONCEPTUAL DEL SÍNDROME. Con la aparición de nuevos conceptos y de un estudio más pormenorizado de las pacientes afectadas, el epónimo se ha ido perdiendo, actualmente no se habla el síndrome de Steín-Levhental, sino del síndrome del Ovario Poliquístico con resistencia insulínica, y de otros signos clínicos …

ENTONCES ¿Qué es el SOP? Se trata de un proceso muy heterogéneo, polimorfo, de etiopatogenia no aclarada y que para su mejor comprensión se divide en dos formas:

Poco frecuente o SOP con LH elevada, pero normal o inferior al ideal, con niveles estrogénicos normales o muy discretamente elevados, hirsutismo leve o moderado y escasos trastornos metabólicos.

Más frecuente es la otra forma clínica del SOP. Con LH normal, niveles altos de Insulina y de Andrógenos, sobrepeso, incluso obesidad y con importante compromiso metabólico.

En ambos casos, hay evidencia ecográfica de poliquistosis en uno o ambos ovarios

Reproducción de los trabajos originales de los autores, publicados por primera vez donde se da a conocer su síndrome epónimo de Stein-Leventhal o síndrome del ovario poliquístico

The Treatment of infertility

THE TREATMENT OF INFERTILITY

Classic Paper No.9

Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries

IRVING F. STEIN AND MICHAEL L. LEVENTHAL

Michael Reese Hospital and Northwestern University Medical School

1. Stein, I.F. and Leventhal, M.L. (1935). Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **29**, 181

Stein and Leventhal read a paper in 1935 at the meeting of the Central Association of Obstetricians and Gynecologists describing seven cases of women suffering from menstrual disorders, hirsutism and infertility. The ovaries were found to be from two to four times the normal size. The ovarian cortex was hypertrophied with a thick tunica. Wedge resection of the ovaries was recommended. The Stein–Leventhal syndrome now is replaced by the terminology of the Polycystic Ovarian (PCO) syndrome. The prevalence of PCO is approximately one in every 35 females of the reproductive age group. Fertility drugs are now widely used for treatment of infertile couples with *in vitro* fertilization as the last step, mainly due to the increasing age group of infertile women. The ethical issues raised by artificial procreation will probably be a challenge for many years to come.

I.F. Stein
Reprinted with permission of Macmillan Publishing Company from Obstetric and Gynecologic Milestones by Harold Speert, MD. Copyright © 1958 Harold Speert, MD.

Michael Lee Leventhal

In their research, Gaarenstroom and de Jongh touched upon the role of androgens, so important in the polycystic ovary syndrome.

The polycystic ovary syndrome

The polycystic ovary syndrome is a common problem in gynecological endocrinology/infertility. The classic definition of the syndrome is obesity with amenorrhea and hirsutism, as described by Stein and Leventhal[1]. In this syndrome, both luteinizing hormone (LH) and testosterone levels are raised. Removal of a wedge of ovarian tissue, as pioneered by Stein and Leventhal, has been shown to restore ovulation.

A proposed mechanism for persistent anovulation in the polycystic ovary syndrome was presented by Yen and co-workers[5] in 1976, as a 'self-perpetuating' cycle. They proposed that the high LH/follicle stimulating hormone (FSH) ratio is due to a constant estrogen feedback on the hypothalamopituitary system. Excessive LH release leads to an increase in 17α-hydroxyprogesterone, the precursor for ovarian and adrenal androgen production. The high androgen production also results in excessive amounts of substrate for conversion of androgen to estrogen by adipose tissues. The high levels of estrogen augment the secretion of gonadotropin releasing hormone (GnRH) by the pituitary, resulting in cyclical follicular maturation with chronic anovulation. Excessive estrogen also suppresses FSH.

It is now recognized that it is clinically more useful to consider various spectra of anovulation with various symptomatologies and probably etiologies. In patients with persistent anovulation, the daily production of estrogen and androgen is increased depending on LH stimulation[6]. The higher level of LH secretion increases the production of androstenedione in the ovary (theca cells) resulting in a higher peripheral conversion to estrone. The excess production of androstenedione and 17-hydroxyprogesterone and testosterone in this syndrome is derived primarily from the ovary. The persistence of abnormal androgen secretion suggests that separation of ovarian from adrenal function has been achieved, being mutually exclusive[6].

Anovulatory women with polycystic ovaries have been observed by Burger and colleagues to have a higher LH pulse amplitude when compared to the mid-follicular phase of ovulatory women[7].

5. Yen, S.S.C., Chaney, C. and Judd, H.L. (1976). Functional aberrations of the hypothalamic–pituitary system in polycystic ovary syndrome: a consideration of the pathogenesis. In James, V.H.T., Serio, M. and Giusti, G. (eds.) *The Endocrine Functions of the Human Ovary*, p. 373. (London: London Academic Press)

6. Chang, R.J. (1984). Ovarian steroid excretion in polycystic ovarian disease. *Sem. Reprod. Endocrinol.*, **2**, 244

7. Burger, C.W., Korsten, T., Kessel, H. Van, Dop, P.A. Van, Carom, J.M. and Schoemaker, J. (1985). Pulsatile luteinizing hormone patterns in the follicular phase of the menstrual cycle, polycystic ovarian disease (PCOD) and non-PCOD secondary amenorrhea. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **61**, 1126

Amenorrhea Associated with bilateral polycystic ovaries

AMENORRHEA ASSOCIATED WITH BILATERAL POLYCYSTIC OVARIES*

IRVING F. STEIN, M.D., AND MICHAEL L. LEVENTHAL, M.D.,
CHICAGO, ILL.
(From Michael Reese Hospital and Northwestern University Medical School)

ACCORDING to leading authoritative works on gynecology, the bilateral polycystic ovary is most commonly found in association with *uterine bleeding* (Fig. 1). This association has been recognized by the medical profession and is not infrequent in occurrence. Endometrial hyperplasia, multiple follicle cysts with granulosa cell lining, and a notable absence of corpora lutea in the ovary are the significant pathologic findings in such cases. The bleeding in these patients is readily explained by the fact that the increase in number of follicles lined by granulosa cells produces an excess of secretion of estrogenic hormone.

According to the same authoritative works, little or no mention is made of bilateral polycystic ovaries accompanied by *amenorrhea*, and inasmuch as we have encountered a series of cases exemplifying the latter conditions, we desire to present the results of our study of them.

Cyst formation in the follicular apparatus of the ovary is very common and is regarded to some extent as a physiologic process. When these structures are visible to the naked eye, they are regarded as cysts; when not, they are called follicles. When this process becomes excessive, persistent or progressive, the ovary becomes enlarged, tense, tender and painful, and produces what has been termed "cystic degen-

*Read at a meeting of the Central Association of Obstetricians and Gynecologists, November 1 to 3, 1934, New Orleans, La.

eration of the ovary," and is usually bilateral. The exact cause of this formation is still in doubt; formerly, it was regarded as the result of inflammatory change due to either local infection or that from some distant focus. More recent observations and experiments point to an endocrine causal relationship of the polycystic changes in the ovaries. Furthermore, there are usually no adhesions or other gross or microscopic evidences of inflammation in the ovaries found in these cases. In the series of patients which we observed with bilateral polycystic ovaries and amenorrhea, the ovaries were found to be from two to four times the normal size and while they often maintained their original shape, they were sometimes distinctly globular. In one case, they were flat and soft, the so-called "oyster ovaries." The ovarian cortex was found to be hypertrophied in all of the cases and the tunica thickened, tough, and fibrotic.

The cysts were follicle cysts, near the surface, and almost entirely confined to the cortex, and they contained clear fluid. There were

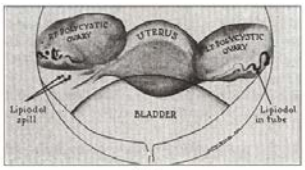


Fig. 1.

from twenty to one hundred cysts in each ovary, varying in size from 1 mm. to about 1.5 cm., but rarely larger. The color of the ovary was oyster gray with bluish areas where the cysts were superficial and appeared on the surface as sago-like bodies. On section, the variation in size of the cysts and the clear fluid contents were revealed. Corpora lutea were sometimes absent and when found, they were very small and deeply placed.

The uteri in these patients were either normal in size or smaller and firmer than normal. The remaining changes observed were those involving the secondary sex characteristics. The breasts presented no characteristic changes except in cases of long-standing amenorrhea when they were small, firm, and pale.

In some patients, there was observed a distinct tendency toward masculinizing changes. A typical rhomboid hairy escutcheon, hair on the face, arms, and legs, and coarse skin was noted. No voice changes have been observed by us. The external genitals in most

patients were normal, but in some, the labia minora and clitoris were markedly hypertrophied. Libido is apparently not affected by the changes noted in the ovaries.

CASE REPORTS

CASE 1.—M. G., aged twenty-two, married one and one-half years, gravida 0, was first seen Oct. 3, 1928. Her chief complaints were sterility and amenorrhea. Menses began at age of thirteen, irregular, two to seven months, five-day duration, moderate, no pain. She was treated with estrogenic preparations, intramuscularly; she then menstruated irregularly every six or eight weeks; small doses of thyroid extract and calcium were given.

November, 1929: Menstruated about every seven weeks. Examination revealed moderate obesity and slight struma. Bimanual examination: Uterus was 2" retroverted, normal size; right ovary palpable and cystic. January, 1930: Transabdominal pneumoperitoneum (Fig. 2), revealed bilateral cystic ovaries, each ovary appearing as large as the uterine fundus. Operation: May 2, 1930, laparotomy. Uterus was small and both ovaries were polycystic and enlarged, the right more so than the

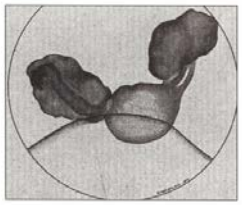


Fig. 2.

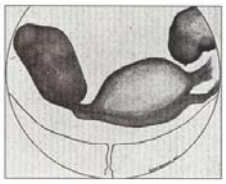


Fig. 3.

left. The left also contained a small fibroma. Wedge-resection of both ovaries. Uneventful recovery; discharged from the hospital on the twelfth postoperative day.

Forty-eight hours after operation, slight uterine bleeding occurred, and normal menstrual periods occurred monthly thereafter. Patient became pregnant in October, 1930, and again in February, 1933; both pregnancies were carried to full term and delivered normally. Menstruation since confinement is entirely normal, every twenty-eight days. August, 1934: Follow-up examination showed the uterus and both ovaries to be normal.

Pathologic Report.—Gross: Sections from both ovaries showed numerous cystic cavities varying from 1 mm. to 1 cm. in size. Ovarian tunic was thickened and fibrous. Microscopic: Thick tunic, many cysts varying in size, lined by theca cells; one normally developing graafian follicle; corpus albicans; old corpus luteum; tortuous and dilated blood vessels.

CASE 2.—B. K., aged twenty-nine, married five years, gravida 0, was admitted to the hospital Aug. 10, 1931. Her chief complaints were sterility and amenorrhea. Menses began at the age of fifteen, were irregular for several months; no menses *for eight years* prior to first examination. Menstruated twice last year (under our observation) after treatment with estrogenic hormone, intramuscularly. Phys-

ical examination: Rigid type; tight coarse skin, hairy face, arms, and legs; masculine escutcheon. Transabdominal pneumoperitoneum; bilateral cystic ovaries almost as large as uterine fundus (Fig. 3). Operation: Wedge-resection of two-thirds to three-fourths of each ovary. Uneventful recovery. Discharged from hospital on thirteenth postoperative day.

Patient has menstruated regularly every twenty-eight days since operation. Follow-up examination in May, 1933: uterus and both ovaries normal; secondary sex characters evidence little improvement; no pregnancy to date.*

Pathologic Report.—Gross: Thick tunic, numerous cystic cavities up to 1 cm. in diameter near surface of ovary (Fig. 4). Microscopic: Tunic thick and fibrous; numerous cysts varying in size, lined by hypertrophied theca layer. Granulosa cells were scarce. Small (old) corpora albicantia. No corpora lutea.

CASE 3.—L. C., aged twenty-one, married two years, gravida 0, was first seen April 24, 1929. Her chief complaints were amenorrhea and sterility. Menses began at the age of thirteen, were always irregular, one- to nine-month intervals, usually six months, lasting for five or six days, scant; no pain. Treatment was

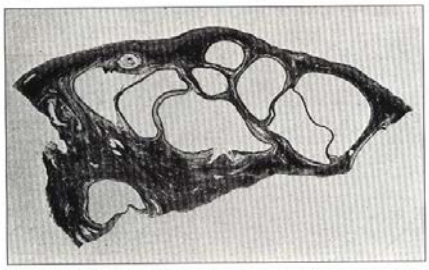


Fig. 4.—Photomicrograph (6 diameters) of section of wedge removed from ovary (Case 2).

given over a period of four years with estrogenic hormone preparations, intramuscularly, and thyroid extract by mouth. In December, 1929, patient had x-ray stimulation of ovaries with no results. In October, 1931, she became pregnant, and was delivered of a normal child at term, August, 1932. Following this, she had four normal periods at regular intervals followed by amenorrhea of one year and nine months. During this time, she was treated with estrogenic hormone preparations without benefit. Examination revealed a short, well-proportioned young woman; breasts normal, masculine escutcheon, long labia minora and hypertrophied clitoris. Bimanual examination showed normal sized uterus, both ovaries enlarged, globular and tender.

July 6, 1933: Transabdominal pneumoperitoneum and intrauterine lipiodol instillation showed both ovaries enlarged and elongated; tubes patent. Uterine contour was normal (Fig. 5). Oct. 14, 1933: Operation: Bilateral wedge-resection of about three-fourths of both ovaries, each of which was 5 by 7 cm. in diameter; the capsule was very thick and leathery. Uneventful postoperative course; discharged from hospital on twelfth day. Patient menstruated forty-eight hours after opera-

*This patient is now (Jan. 30, 1935) three months pregnant.

tion and has had regular monthly periods for the past year. Check-up examination in September, 1934, showed the uterus and both ovaries normal to palpation.

Pathologic Report.—Gross: Thick tunic; numerous cysts up to 1 cm. in diameter. Microscopic: Moderately thick tunic; numerous cysts, some lined with granulosa cells, others with theca cells; some corpora albicantia; no corpora lutea; tortuous, large and thickened blood vessels.

CASE 4.—H. W., aged twenty-three, married three years, gravida 0, was first examined Jan. 3, 1933. Her chief complaints were sterility and amenorrhea. Menses began at the age of fifteen, were irregular, one to six months, usually three to four months; three- to four-day duration; profuse with clots and cramps. Last menstruation occurred six months previous to admission. No contraception for two years. Treated with estrogenic hormone intramuscularly and orally. Examination: Patient was large, obese with feminine escutcheon and large flabby breasts. Uterus normal; palpable left ovary was enlarged and cystic. Feb. 15, 1933: Transuterine pneumoperitoneum and lipiodol instillation showed the uterus to be normal in size; both ovaries were enlarged and cystic; fallopian tubes were patent (Fig. 6). Mar. 11, 1933: Operation: Bilateral wedge-resection of ovaries which were so large that

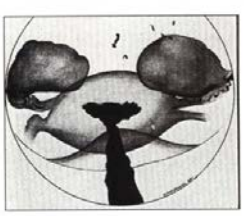


Fig. 5.

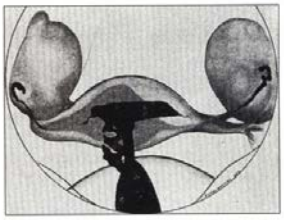


Fig. 6.

more than three-fourths of each was removed, leaving the hilus approximately the size of a normal ovary.

The patient made an uneventful recovery and was discharged on the tenth postoperative day. She menstruated on the sixth day and regularly every twenty-eight days thereafter for the past year and one-half. Bimanual examination in March, 1934, revealed a normal genital status.

Pathologic Report.—Gross: Each section showed several cysts up to 1.5 cm. in diameter. Microscopic: The ovary appeared normal; tunica moderately thickened and below were multiple small cysts; some lined with granulosa cells, others with theca cells. Normal cystic follicles; small corpora albicantia; cluster of granulosa cells evidently the edge of a normal follicle. No corpora lutea. In one portion was a small papillary cystadenoma. Tortuous and thickened blood vessels.

CASE 5.—O. B., aged twenty-five, married one and one-half years, gravida 0, was first seen in the clinic Jan. 9, 1933. Her chief complaints were irregular menses and sterility. Menses began at the age of fifteen, two- to three-month intervals, painful, duration three days. Last menstruation Dec. 29, 1932. Examination: Male escutcheon, hairy thighs, breasts normal. Bimanual: Cystic swelling of right ovary palpable, but not left. Uterus was small. Transuterine pneumoperitoneum and lipiodol instillation: Both ovaries cystic; right larger than left; tubes patent to gas

and filled with lipiodol (Fig. 7). Operation: Wedge-resection of one-half to two-thirds of both ovaries which were polycystic; the uterus was found to be small, firm, and slightly bicornuate.

Uneventful postoperative course; patient was discharged on the tenth day. Menstruation occurred on the fourth postoperative day, and regularly each month thereafter. Follow-up examination in September, 1934; uterus and ovaries found normal on palpation.

Pathologic Report.—Gross: Thick tunic; numerous cysts varying in size up to 1.5 cm. Hemorrhagic stroma. Microscopic: Moderately thickened tunic; recent corpus luteum with hemorrhagic corpus luteum cyst; many cysts lined by theca cells. Large corpus albicans; edematous vascular stroma with hemorrhage.

CASE 6.—E. A., aged thirty-three, married fifteen years, gravida ii, was admitted to the hospital Oct. 23, 1933. Her chief complaints were irregular menses for nine years, abnormal hairy growth for three years, and pain in groin for three years. Menses began at the age of twelve, regular until ten years ago, since then, five- to nine-month intervals, becoming longer. Menses were scant, lasting three or four days with no pain. Hairy growth on face, back, arms, and legs for past three years,

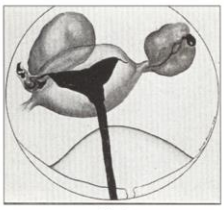


Fig. 7.

Fig. 8.

becoming more noticeable. Pain in both lower quadrants for three years, with lower abdominal pain accompanying the menstrual moliminia even in the absence of bleeding. Gained 15 pounds in past year; weight, 175. Examination: short, obese, male escutcheon, hair on body and face; pendulous breasts. Uterus normal in size; both ovaries enlarged, cystic, tender. Transuterine pneumoperitoneum and lipiodol instillation: Both ovaries were enlarged, uterus was normal, and fallopian tubes were patent (Fig. 8). Operation: Bilateral wedge-resection of about one-half of each ovary, which contained multiple cortical cysts.

Uneventful recovery, discharged on thirteenth postoperative day. Uterine bleeding occurred on fifth postoperative day and menstruation recurred monthly thereafter (eleven months). Follow-up examination in June, 1934: No evidence of reformation of cysts, genital status normal.

Pathologic Report.—Gross: Thick tunic; numerous cystic cavities varying in size up to 1.5 cm. Microscopic: Tunic thickened in some sections and normal in others. Normal follicle with maturating ovum near surface. Large theca cyst with corpus albicans; recent corpus luteum.

CASE 7.—M. B., aged twenty, single, was admitted to the hospital Aug. 29, 1933. Her chief complaints were amenorrhea and pain in both lower quadrants for one

year. Menses began at fourteen years of age, always irregular, six weeks to four months, usually two months, seven-day duration, moderate, occasional clots, no dysmenorrhea. Physical examination revealed a tall, thin girl, with muddy complexion; facial acne; scant breast development. Rectal examination showed the uterus to be erect, and of normal size. The left ovary was cystic and from 7 to 8 cm. in length. The right ovary was cystic and 5 cm. long. Transabdominal pneumoperitoneum on Aug. 30, 1933. Bilateral polycystic ovaries, each as large as the normal uterine fundus (Fig. 9). Operation: Wedge-resection of the cystic portion of each ovary. Patient made an uneventful recovery and was discharged from the hospital on the ninth postoperative day. Menstruation has been regular since operation, and pain has been relieved. Patient was married a few months after operation and has remained in good health. She has moved to a distant city and reported in October, 1934, that she was in good health and that menstruation had recurred monthly.

Pathologic Report.—Gross: Sections of ovaries showed numerous cysts; and hemorrhagic and edematous stroma. Microscopic: Moderately thickened tunic; large corpus luteum cyst; numerous cysts lined by theca cells; follicle cysts with granulosa cell lining. Corpora albicantia; dilated blood vessels and very vascular stroma.

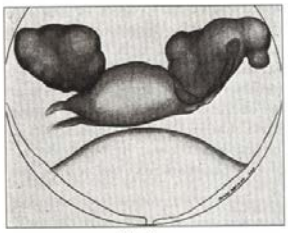


Fig. 9.

DIAGNOSIS AND TREATMENT

The diagnosis of polycystic ovaries is made only after careful and repeated examinations. The history of irregular menses with or without pain gives little clue to the ovarian condition and a bimanual or rectal examination may not always reveal the presence of polycystic ovaries. Due to the fact that the ovaries often show transient enlargements incident to physiologic changes, one must not arrive at hasty judgments. Furthermore, in cases of flat "oyster ovaries," it is sometimes difficult to palpate the pathologic enlargement. Conflicting opinions are not infrequent concerning the presence of these swellings.

The diagnosis is greatly enhanced in cases of ovarian swellings by the use of pneumoroentgenography, as one of us has previously described. We have been able to demonstrate the bilateral ovarian enlargements by this method when palpatory findings were doubtful or

disputed. The shadow of the normal ovary usually appears on the film to be about one-fourth of the size of that of the uterine corpus. When the ovary is polycystic, it appears from three-fourths to as large as the uterine shadow. This method of diagnosis has been of especial value when there was a difference of opinion concerning the presence of ovarian pathology. The film evidence is convincing as may be seen in the accompanying illustrations. After using pneumoroentgenographic diagnosis for more than ten years, we feel that we are qualified to endorse it as a most valuable aid in gynecology, and especially so in recognizing relatively small ovarian swellings which may escape detection on bimanual examination.

The treatment of amenorrhea and sterility in the group of patients under consideration was at first conservative, using endocrine preparations; eventually the treatment became surgical. In some of the earlier cases, injections of various endocrine preparations were made in an effort to adjust the menstrual cycle. Estrogenic hormone preparations which were reputed to be more or less potent were administered intramuscularly. Uterine bleeding occurred as a result of this treatment in some instances, but it is impossible to say whether this was true menstruation or anovular bleeding. At any rate, no lasting restoration of function followed these treatments and no pregnancies occurred. The use of anterior pituitary-like substances was avoided in order that a cystic change in the ovaries might not be thereby provoked, for, as Zondek has shown, hyperhormonal amenorrhea with overstimulation of the graafian follicles can be produced by the injection of prolan.

In the patients referred to in this series, we have resected from one-half to three-fourths of each ovary by wedge-resection, thereby removing the cortex containing the cysts, and have sutured the hilus with the finest catgut. The immediate results have been entirely satisfactory. All of the patients recovered uneventfully, and were discharged from the hospital from the ninth to the thirteenth postoperative days. Uterine bleeding occurred on the third to the fifth postoperative day and menstruation occurred monthly thereafter in every case. Our first patient, operated upon four years ago, has given birth to two children since operation.

DISCUSSION

The ovarian change in bilateral cystic ovaries is most probably a *result* of some hormonal stimulation and very likely relates to the anterior lobe of the pituitary gland. Geist reported fifty cases in which "antuitrin-S" was injected in large doses a few days prior to operation for fibroids. At operation, the ovaries showed definite changes. While the follicles did not grow in size, they were greatly increased in number. Geist described the additional changes in the ovary which

varied in intensity in direct relationship to the amount of hormone injected. He quotes the work of Mandelstamm and Tschackowsky who likewise produced polycystic ovaries in women by the use of anterior pituitary-like substances.

Oddly enough, the surgical treatment directed to the ovary in our series adjusted the endocrine balance to the extent of restoring normal menstruation and the reproductive function. Theoretically, one would expect that if the cystic portion of the ovary were removed without also removing the abnormal stimulus which produced the ovarian change, the same factors would still be operative, resulting in reformation of the polycystic change. Thus far, this has not been our experience although we have observed our patients over a period of from one to four years since operation.

Whenever one attempts to correlate the function or dysfunction with the structure of any of the endocrine glands, one is apt to encounter grave difficulties, due to the recognized instability of the normal anatomy of all glands of internal secretion. The association of amenorrhea with polycystic ovaries in our series is no exception to this statement. The pathologist is unable to conclude from a study of the sections taken from the ovaries in our patients that amenorrhea was a symptom. He can demonstrate no anatomic structure or characteristic change in the ovary which enables him to describe the clinical picture. The only consistent pathologic finding is the presence of follicle cysts lined by theca cells (Table I). The fact remains, however, that when we remove the cystic portion of the ovaries which to all appearances are the same as those observed in patients with uterine bleeding, normal function is restored to the sex apparatus.

It is unlikely that polycystic ovaries are congenital for the condition develops as a rule after the patient has menstruated more or less regularly for a period of years. The amenorrhea is usually secondary. It is also unlikely, for reasons stated above, that the multiple cyst formation is explained on the basis of inflammatory change. That hormones play a rôle in the polycystic change in the ovaries is extremely plausible in the light of our present-day conception of sex physiology. Whether it results from an excessive production of anterior pituitary sex hormone or not is debatable.

It is reasonable to assume that a *mechanical* factor operates actually to produce the most significant symptoms, namely: amenorrhea and sterility. The overproduction of cystic follicles which crowd the ovarian cortex but which do not rupture on the surface of the ovary, together with the presence of a thickened tunic, prevents the immature follicles from ripening and reaching the surface. It is possible that some of these follicles develop, and being impeded in their pathway to the surface of the ovary, may rupture into the cysts. We have ob-

TABLE I. BILATERAL POLYCYSTIC OVARIES WITH AMENORRHEA. HISTOPATHOLOGIC FINDINGS

	TUNICA	STROMA	BLOOD VESSELS	NORMAL FOLLICLES	FOLLICLE CYSTS		CORPORA LUTEA	CORPORA ALBICANTIA	TUMOR
					THECA	GRANULOSA			
1	Thick		Tortuous Distended	Few	Many		Recent	Many, old	
2	Thick				Many			Few, old, small	
3	Thick		Tortuous Thick		Many	Few		Few, small	
4	Normal to moderately thick		Tortuous Distended	One in section	Many			Many, small	Early papillary cystadenoma
5	Moderately thick	Edematous Vascular	Hyperplasia		Many	Few	Recent with c.l. cyst	Large, recent	
6	Normal to moderately thick			Few	Many	Few	One, recent	Many	
7	Moderately thick	Vascular	Dilated		Many		c.l. cyst	Many	

served, in one of our sections, a normal maturing follicle just below and adjacent to a thin-walled theca cyst, so situated that if the follicle ruptured at all, its contained ovum would be discharged into the cyst cavity. This may account for the finding of small corpora lutea and albicantia even in the absence of menstruation. Ordinarily no corpora lutea would be formed unless the graafian follicles reached the surface of the ovary and ruptured. In further substantiation of the mechanical theory, we observed that by removing the cystic cortex which formed the barrier, physiologic function was restored. Apparently the incisional scar in the ovary is of no significance.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

1. A series of seven cases is herewith reported in which amenorrhea was associated with the presence of bilateral polycystic ovaries.

2. Bilateral polycystic ovaries are most likely the result of hormonal influences and not the result of inflammatory change.

3. The diagnosis of ovarian pathology is greatly facilitated by the use of pneumoroentgenography.

4. The treatment of the amenorrhea with estrogenic hormone in the patients referred to proved unsatisfactory.

5. Surgical treatment, consisting of wedge-resection of the cystic cortex of the ovaries, was successful in completely restoring physiologic function. Menstruation in every instance became normal and remianed so during the period of observation. Pregnancy followed in two patients.

6. It is our belief that a mechanical crowding of the cortex by cysts interferes with the progress of the normal graafian follicles to the surface of the ovary. This mechanical factor may account for the symptoms of amenorrhea and sterility.

7. Recurrence of the polycystic change in the ovary was not found in the follow-up examinations in any of the patients in this series.

REFERENCES

Zondek, B.: Arch. f. Gynäk. 144: 131, 1930. *Mandelstamm and Tschaikowsky:* Arch. f. Gynäk. 151: 686, 1932. *Kraus, E. J.:* Arch. f. Gynäk. 153: 383, 1933. *Geist, S. H.:* Am. J. Obst. & Gyneo. 26: 588, 1933. *Fluhmann, C. F.:* Am. J. Obst. & Gyneo. 27: 588, 1933. *Gertel:* Outlines of Pathology, Montreal, 1927, Renouf Publ. Co. *Stein, I. F.:* Med. Clin. N. Am. "Sterility," September, 1924. *Stein, I. F.:* Surg. Gynec. Obst. 42: 83, 1926. *Stein, I. F.:* Surg. Gynec. Obst. 55: 207, 1932. *Goodall, J.:* Curtis' Obstetrics and Gynecology 3: 1933, W. B. Saunders Company. *Graves, Wm. P.:* Gynecology, Philadelphia, 1916, W. B. Saunders Company. *Crossen, H. S.:* Diseases of Women, St. Louis, 1930, The C. V. Mosby Co. *Allen, Edgar:* Sex and Internal Secretions, Baltimore, 1932, Williams and Wilkins Co. *Mazer and Goldstein:* Clinical Endocrinology in the Female, Philadelphia, 1931, W. B. Saunders Co.

*We are greatly indebted to Dr. Otto Saphir for valuable assistance in the study and interpretation of the ovarian tissue changes.

This paper has been reproduced by kind permission of Mosby-Year Book Inc., St. Louis.

Commentary on Classic Paper No.9

In 1935, Stein and Leventhal[1] described seven patients with polycystic ovaries. In this classic paper, they described a syndrome which consisted of 'menstrual irregularity featuring amenorrhea, a history of sterility, masculine type hirsutism and, less consistently, retarded breast development and obesity'.

Stein and Leventhal thought that 'mechanical crowding of the cortex by cysts interferes with the progress of the normal graafian follicles to the surface of the ovary'. This theory was supported by clinical evidence when wedge resection of the ovaries was successfully achieved, restoring physiological function and resulting in pregnancy in two patients.

Interest in this subject was in fact raised when, as early as 1844, Chereau[2] described sclerocystic changes in the human ovary. Fifty years later, in 1895, a report was published by Waldo of a young patient with severe pain in the lower abdomen. Cystic degeneration of the ovaries was found and small cysts were removed. Within a year, however, the patient returned and at laparotomy the same cystic changes of the ovaries were again observed. In 1914, Goldspohn[3] discussed extensively the resection of ovaries.

1. Stein, I.F. and Leventhal, M.L.(1935). Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **29**, 181

2. Chereau, A. (1844). *Memoires pour Servir a L'etude des Maladies des Ovaries.* (Paris: Fortin Masson and Cie)

3. Goldspohn, A. (1914). Resection of ovaries. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **70**, 934

The role of androgens in ovarian function

During the Second World War Gaarenstroom and de Jongh[4] at the University of Leiden (The Netherlands) studied the influences of gonadotropins and sex steroids on the gonads of rats. These researchers remained active during the 5 years of German occupation. In well-designed experiments they found evidence for a local and crucial role of androgens on follicle maturation and ovulation in the rat.

From their studies, they formed a theory regarding the synthesis of androgens – *It was proved that androgenic substance is indeed formed in the ovary under the influence of chorionic gonadotrophin, even when the hypophysis has been removed.*

'Given together with estrone, testosterone produces follicles with cavities in hypophysectomized rats, without theca development and without luteinization. These cavities differ from normal ones: the ova die, the granulosa-elements lose their coherence. The combination of necrosis of the ovum and disintegration of the granulosa led to the name N.D. follicles' (N indicates necrosis of the ovum and D, disintegration of the granulosa).

4. Gaarenstroom, J.H. and Jongh, S.E. de (1946). A contribution to the knowledge of the influences of gonadotropic and sex hormones on the gonads of rats. (Amsterdam: Elsevier Publishing Company Inc.)

Bibliografía (por orden alfabético)

ANDRE M. et al. CALIDAD DE VIDA EN MUJERES CON SINDROME DE OVARIO POLIQUISTICO. *Rev. Chil. Obstet. Ginecol*. 2005, vol.70.nº2. p:103-107. ISSN 0717-7526.

ASUNCION M et al. A proespective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 85:2434, 2000.

ALVAREZ-BLASCO F, y cols. Las mujeres españolas con sobrepeso son cinco veces más propensas a desarrollar síndrome del ovario poliquistico. *Archives of Internal Medicine 2006; 166: 2081-2086*

ARCHARD C, THIERS J. Le virilisme pilaire et son association a l´insuffisance glycolitique (diabetes des femmes a barbe. *Bull Acad Natl Med.* 86 : 51. 1921

AYDILINK S et al. Long-term therapy of sings of androgenization with a low dosed antiandrogen-oestrogen combination. *Clin Trial J*. 1990;27:392-402.

AZZIZ R et al. PCOS/Troglitazone Study Group. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 86; 1626. 2001.

CALVAR C. et al. Leptina en pacientes con síndrome de ovaio poliquístico. Correlación directa con la resistencia insulinita. *MEDICINA* (Bs.As.) 2003;63:704-710.

CARO C. et al. Efectos de la METFORMINA en el SOP asociado a insulinoresistencia. *Rev Chil Obstet Ginecol*, 2006 v.67 nº1 :002)

CHECA VIZCAINO MA et al. Cap.7 Tratamiento en mujeres sin deseo genésico. *Síndrome del Ovario Poliquístico*. Ed.Panamericana, 2005

CLAYTON RN et al. How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population?. *Clin Endocrinol* 37: 127. 1992.

COETZEE EJ et al. Metformin in management of pregnant insulin-independient diabetics. *Diabetología* 1979; 16: 241-245.

DALLOB AL et al. The effect of finasteride, a 5 alpha-reductase inhibitor, on scalp skin testosterone and dihydrotestosterone concentrations in patients with male pattern baldenss. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 79: 703-706

DE FRONZO RA. Et al. Clucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistence. *Am J Physiol*. 1979; 237: E214-223.

DE LEO V et al Effects of Metformin om gonadotropin induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Esteril.* 1999; 72:282-285

EHRMANN DA 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.

ESPINOS JJ. CALAF.J. Cap.6. *Síndrome del Ovario Poliquistico*. Pp 83-98. Ed.Panamericana 2005.

FALSETTI L et al. Comparison of finasteride vs flutamide in the treatment of hirsutism. *Eur J Endocrionol*. 1999; 141: 361-367

FALSETTI L et al. Comparison of finasteride vs flutamide in the treatment of idiopatic hirsutism. *Fertil steril.* 1999; 72: 41-46

FERRIMAN D, GALLWEY JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metabol*. 1961;21:1440-1448

FLEGAL KM et al. Prevalence and trends in obesity among US adults. 1990-2000 *JAMA* . 288:1723. 2002

GLUECK CJ et al. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril*. 2001;75:46-52.

GLUECK CJ et al. Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary sybdrome. *Fertil Steril.* 2002;77:520-525

GONZALEZ F et al. Evidence for heterogeneous etiologies of adrenal dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 66: 354, 1996.

HERRERO GARCIA et al. Cap.8 Insulinosensibilizantes. *Síndrome del Ovario Poliquistico*. Ed.Panamericana S.A. 2005

KASYAP S et al. Insulin-sensitizing agents as primary therapy for patients with polycystic ovarian syndrome. *Human Reprod*. 2004; 19:2474-2483

KOIVUNEN R et al. The prevalene of polycistyc ovaries in healthy women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 76: 137. 1999.

LAKHANI K et al. Polycystic Ovarios. *Br J Radiol* 2002; 75: 9-16)

LEBOVITZ HF et al. Insulin resistence: definition and consequences. *Exp Clin End Diabetes* 2002; 109 Suppl 1: S135-148

LORD J et al. Metformin in polycystic ovary síndrome: systematic review and meta-analysis *BMJ* 2003; 327:951-956

MAGGIO CA et al. The prevention and treatment of obesity. *Diabetes Care*. 1997;20: 1744-1766

MAMPUTU JC et al. Antiatherogenic properties of metformina; the experimental evidence. *Diabetes Metab.* 2003 Sep;29(4 pt 2):6571-6576

MULLER-WIELAND D et al. Insulin-regulated transcription factors: molecular link between insulin resistance and cardiovascular risk factors. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25 suppl 1:S35-37.

O´DOWD MJ. PHILIPP EE. *The History of Obstetrics and Gynaecology*. Comfort and New York: Parthenon Publishing Group. 1994.

OGDEN CL et al. Prevalence and trends in overweight andmong US children and adolescents. *JAMA* 288: 1728. 2002.

On the Shoulders of Giants. EPONYMS and NAMES in *OBSTETRICS and GYNAECOLOGY*. Thomas F.Baskett. RCOG Press at the Royal College of Obstetricians and Gynaecologits. London. 1996

PARK YW et al. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the USA population from the Third National Healt and Nutrition Examination Survey. 1988-1994, *Arch Inter Med*. 163:427. 2003

PEREZ, J. et al. SOP, Presentación clinica, bioquímica y ultrasonográfica. *REV CHIL OBSTET GINECOL* 2003; 68(&): 471-476

POLSON DW et al. Polycistic ovarios: a common finding in normal women. *Lancet ii*: 870, 1988.

PRENTICE AM and JEBB SA. Obesity in Britain: gluttony or sloth? *Br Med J*, 311:437. 1995

REAVEN G. et al. Insulin resistance and hyperinsulinism in individuals with small, dense, low density lipoprotein particles. *J Clin Invest*. 1993; 92: 141-146

REAVEN G. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.

RODRIGUEZ PORTO et al. Síndrome metabólico. *Rev Cubana Endocrinol*. 2002;13(3)

SEAMAN HE et al. The risk of venous thromboembolism in women prescribed cyproterone acetate in combination with ethinyl oestradiol: a nested cohort analysis and case-control study. *Hum Reprod*. 2003; 18: 522-526

SEBASTIAN CARRANZA-LIRA et al. CAMBIOS ULTRASONOGRAFICOS Y EN LIPIDOS EN EL SOP SEGÚN TIPO DE TRATAMIENTO. *Gincol Obstet Mex*. Jun. 2002, vol 70, nº6 ISSN 0300-9041)

SPEERT H. Obstetrics and Gynaecology in America: A History. Chicago: *ACOG*, 1980.

SPEROFF et al. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. Lippincott, USA. Williams and Wilkins, 1999 Chapter 12)

SPEROFF L. y FRITZ MA. Anovulación y Poliquistosis ovárica Cáp.12, *en Endocrinología Ginecológica Clínica y Esterilidad*. 7ª ed. En inglés y 2ª en español. Editorial Lippincott Williams y Wilkins. Madrid 2006.

The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS Consensus Workshop Group Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polyciystic ovary sybdrome (PCOS) *Hum Reprod.* 2004;19:41-47

TOLINO A et al. Evaluation of ovarian functionality after a dietary treatment in obese women with polycystic ovarian syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005; 119: 87.93

WATSON H et al. Hypersecretion of luteinizing hormone and steroids in women with recurrent early miscarriage. *Human Reprod* 1993;8:829-833

WHO consultation: Definition, Diagnosis and Classification of diabetes mellitus and its complications. *WHO/NCD/NCS/1999*.2: 31-33

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Definition, diagnosis and classification of diabetes Mellitus and its complications. *Report of a WHO Consultation, WHO. 1999*

ZAVORINI I et al. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med*. 1989; 320: 702-706

INDICE

ABREVIATURAS UTILIZADAS EN EL TEXTO 2
REVISIÓN HISTÓRICA DE LOS MOMENTOS MÁS EVIDENTES DEL SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO (SOP) 3
Sobre el diagnóstico 3
Sobre el Tratamiento médico 3
Epónimo: Síndrome de Stein-Leventhal 6
¿ ENTONCES, QUE ES EL SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO ? 7
PREVALENCIA 7
PATOGENIA DE LA ANOVULACION 8
LA POLIQUISTOSIS OVARICA 8
LA ACTIVINA 9
LA INHIBINA B 9
¿DEFICIT DE LA DOPAMINA CON AUMENTO DE LOS PULSOS DE GnRH? . 9
LA DISFUNCION DEL CICLO 10
DEFECTOS CENTRALES 10
LAS SEÑALES DE RETROALIMENTACION ANORMALES 11
¿ Es el SOP una manifestación precoz del SINDROME METABOLICO ? 12
ANOVULACION CRONICA E INFERTILIDAD 13
CONSECUENCIAS CLINICAS DE LA ANOVULACION CRONICA 14
OBESIDAD 14
CRITERIOS DIAGNOSTICOS DEL SINDROME METABOLICO 15
INSULINORRESISTENCIA O RESISTENCIA A LA INSULINA (IR.) 17
PRUEBAS DE MEDICION DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA 18
DIABETES GESTACIONAL Y OP. (RI e HIPERINSULINEMIA) 18
DIAGNÓSTICO 19
HIRSUTISMO, ALOPECIA, ACNÉ y SEBORREA 19
ACANTOSIS NIGRANS o NIGRICANS 20
ELEVACION DE LA LH 20
TESTOSTERONA TOTAL (TT), ... 20
TESTOSTERONA LIBRE 20
DHEA-S 20
17-OHP (17 HIDROXIPROGESTERONA)(ovario) 20
ESTRONA 21
PROLACTINA 21
LEPTINA 21
ULTRASONOGRAFIA TRANSVAGINAL 21
DOPPLER 22
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DEL SOP 22
CALIDAD DE VIDA EN MUJERES CON SOP 22
TRATAMIENTO DEL SOP 23
TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD 23
TRATAMIENTO DEL HIRSUTISMO 24
ACETATO DE CIPROTERONA COMO ANTIANDROGENO SOLO 24
ESPIROLACTONA 25
FINASTERIDA 25

FLUTAMIDA 25
COMBINACIONES DE FARMACOS ANTIANDROGENICOS 25
TRATAMIENTO CON PRODUCTOS COSMETICOS 26
MEDICAMENTOS INSULINOSENSIBILIZANTES 27
METFORMINA Y ESTERILIDAD 28
OTROS MEDICAMENTOS HIPOGLUCEMIANTES QUE PODRIAN USARSE 29
PSICOTERAPIA 29
TRATAMIENTO CON LASER 29
CONCLUSIÓN 30
Reproducción de los trabajos originales de los autores 31
The Treatment of infertility 31
Amenorrhea Associated with bilateral polycystic ovaries 32
Commentary on Classic Paper nº9 38
Bibliografía (por orden alfabético) 39