



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**División de estudios de Posgrado**

---

---

**Instituto Nacional de Perinatología  
“Isidro Espinosa de los Reyes”  
Subdirección de Medicina de la Reproducción Humana**

**Resultados perinatales en 121 pacientes con síndrome de ovario poliquístico y embarazo tratadas con metformín pregestacional en el Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”**

**T E S I S**  
**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN BIOLOGIA DE LA  
REPRODUCCION HUMANA**

**P R E S E N T A**

**JEAN PAUL SULAIMAN KARAM**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION  
DIRECTOR GENERAL  
DR. GREGORIO PEREZ PALACIOS**

**DR. JULIO FRANCISCO DE LA JARA DIAZ  
DR. CARLOS ORTEGA GONZALEZ  
ASESORES CLINICOS**

**DR. ENRIQUE REYES MUÑOZ  
ASESOR METODOLOGICO**



MEXICO, D. F.

2009



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**AUTORIZACION DE TESIS**  
**Resultados perinatales en 121 pacientes con síndrome de ovario poliquístico y embarazo tratadas con metformín pregestacional en el Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”**

---

DR. GREGORIO PEREZ PALACIOS  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE  
BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA  
DIRECTOR GENERAL

---

DR. JOSE JORGE ESPINOZA CAMPOS  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

---

DR. JULIO FRANCISCO DE LA JARA DÍAZ  
ASESOR CLINICO DE TESIS

---

DR. CARLOS ORTEGA GONZALEZ  
ASESOR CLINICO DE TESIS

---

DR. ENRIQUE REYES MUÑOZ  
ASESOR METODOLOGICO DE TESIS

## **AGRADECIMIENTOS**

A DIOS POR PERMITIRME CONTINUAR EN ESTE LARGO CAMINO.

A MIS PADRES Y FAMILIA ENTERA POR SU APOYO INCONDICIONAL EN TODO  
MOMENTO.

A MI NOVIA MARIA ELENA ¡GRACIAS MI AMOR POR TODO TU APOYO,  
CONFIANZA, PACIENCIA Y CARÍÑO A TODA HORA, LUGAR Y MOMENTO!

A TODOS MIS MAESTROS, AMIGOS Y COMPAÑEROS POR SU APOYO Y  
ENSEÑANAZA

A LAS PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA POR  
PERMITIRME APRENDER DE ELLAS.

DR. ENRIQUE REYES MUÑOZ, GRAN COMPAÑERO Y AMIGO. ¡GRACIAS POR TU  
APOYO!

# INDICE

<b>1. MARCO TEORICO</b>	
1.1. Introducción	1
1.2. Fisiopatología	2
1.3. Genética y factores ambientales	5
1.4. Cuadro clínico	5
1.5. Diagnostico del Síndrome de Ovario Poliquistico	10
1.6. Tratamiento	16
<b>2. Planteamiento del problema</b>	25
<b>3. Justificación</b>	25
<b>4. Objetivos</b>	26
4.1. Objetivo general	26
4.2. Objetivos específicos	26
<b>5. Material y Métodos</b>	27
5.1. Población de estudio, Criterios de selección	27
5.2. Definición operacional de variables	28
5.3. Descripción del estudio, aspectos éticos, análisis estadístico	30
<b>6. Resultados</b>	31
<b>7. Discusión</b>	37
<b>8. Conclusiones</b>	40
<b>9. Referencias bibliográficas</b>	41

## INDICE DE TABLAS, GRAFICOS Y FIGURAS

### FIGURAS

1. Fisiopatología del síndrome de ovario poliquístico	4
2. Apariencia ultrasonográfica del ovario poliquístico	11
3. Escala de Ferriman-Gallwey para hirsutismo	12
4. Asociación entre obesidad y tasa de ovulación	16

### TABLAS

1. Criterios diagnósticos del síndrome de ovario poliquístico	13
2. Diagnóstico diferencial del síndrome de ovario poliquístico	15
3. Características clínicas de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico	32
4. Valores de las determinaciones séricas en las pacientes	32
5. Índice de masa corporal al lograr el embarazo y desarrollo de diabetes gestacional de acuerdo al IMC	34
6. Resolución del embarazo	34
7. Datos descriptivos de los recién nacidos	35
8. Características de los neonatos	36

### GRAFICAS

1. Factores etiológicos de infertilidad	31
2. Desarrollo de diabetes gestacional	33
3. Vía de resolución	35

## RESUMEN

**TITULO:** Resultados perinatales en 121 pacientes con síndrome de ovario poliquístico y embarazo tratadas con metformín pregestacional en el Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes".

**INSTITUCION:** Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes".  
Coordinación de Infertilidad.

**OBJETIVO DEL ESTUDIO:** Conocer los resultados perinatales en pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP) y embarazo tratadas con metformín pregestacional en el INPer IER.

**TIPO DE ESTUDIO:** Estudio descriptivo, serie de casos.

**MATERIAL Y METODO:** Se captaron todas las pacientes atendidas en la Coordinación de Infertilidad del INPer IER, que lograron el embarazo del 01 de enero del 2006 al 31 de agosto del 2007, se revisaron los expedientes en archivo clínico y se capturaron las pacientes que cumplieron los criterios de inclusión en una base de datos electrónica. Se consideró una diferencia estadísticamente significativa con niveles de  $p < 0.05$ .

**RESULTADOS:** Se captaron 492 pacientes las cuales lograron el embarazo durante su atención, a 121 (25.6%) se les realizó el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico (SOP). Las pacientes tuvieron una edad de  $29.1 \pm 4.11$  años, el índice de masa corporal al ingreso fue de  $29.6 \pm 4.73$  kg/m<sup>2</sup>, el tiempo promedio de evolución de infertilidad fue de  $5.4 \pm 3.5$  años. Previo a lograr el embarazo en 101 pacientes (83.4%) se inició metformín con un tiempo promedio de  $10.3 \pm 8.4$  meses. Las 121 pacientes lograron el embarazo, de los cuales 119 fueron únicos y 2 fueron gemelares; de todos los embarazos 22 (13.2%) terminaron en aborto, 3 (2.5%) en embarazo ectópico, y el resto 101 (84,3%) llegaron a término. El peso promedio de los recién nacidos fue de  $2990 \pm 590$ , Apgar a los 5 minutos fue de  $8.92 \pm 0.29$ . En los recién nacidos tanto de término como pretérmino el alojamiento conjunto fue el destino más frecuente (70%). Dentro de las complicaciones maternas el 26.1% desarrolló diabetes gestacional, y el 6.93% preeclampsia severa. Al comparar el IMC de las pacientes al ingreso:  $29.6$  kg/m<sup>2</sup> con IMC al lograr el embarazo:  $27.6$  kg/m<sup>2</sup>; hubo una disminución que fue estadísticamente significativa ( $p < 0.0001$ ).

**CONCLUSIONES:** El metformin claramente es un adyuvante muy útil en el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico (SOP). Los resultados materno fetales en las pacientes con SOP y tratadas con metformin pregestacional, fueron similares a los reportados en la población general.

## **ABSTRACT**

**TITLE:** Pregnancy outcomes in 121 patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) who were treated with metformin in the Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

**INSTITUTION:** Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Infertility coordination.

**OBJECTIVE:** To analyze pregnancy complications and outcome in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) treated with metformin.

**DESIGN:** Single center retrospective case analysis.

**MATERIALS AND METHOS:** All patients included in our PCOS database (January 2006 - August 2007) were started on metformin, the clinical file was scanned and the patients that complied our criteria were selected in an electronic database. Analysis of prepregnancy health parameters and pregnancy outcomes were performed. A statistically significant difference with levels of  $p < 0.05$  was considered.

**RESULTS:** 492 patients were identified to achieved their pregnancy during its attention, 121 (25.6%) had signs of polycystic ovary syndrome. The patients had an age of  $29,1 \pm 4,11$  years, the body mass index to the income was of  $29,6 \pm 4,73$  kg/m<sup>2</sup>, the evolution average time of infertility was of  $5,4 \pm 3,5$  years. Prior to achieve their pregnancy in 101 patient (83.4%) metformin was initiated with a time average of  $10, 3 \pm 8,4$  months. The 121 patients achieved pregnancy; of all the pregnancies, 22 (13.2%) finished in abortion, 3 (2.5%) were ectopic pregnancies, and the remainder 101 (84,3%) resulted in live births. The weight average of the infants born was of  $2990 \pm 590$ , Apgar at 5 minutes was of  $8,92 \pm 0,29$ . The most common pregnancy complications were gestational diabetes (26.1%), and in the 6,93% pregnancy induced hypertension. Upon comparing the BMI of the patients to the income:  $29,6$  kg/m<sup>2</sup> with BMI upon achieving their pregnancy :  $27,6$  kg/m<sup>2</sup>; there was a decrease that was statistically significant ( $p < 0.0001$ ).

**CONCLUSIONS:** Metformin is clearly a useful adjuvant in the treatment of PCOS. The fetal and maternal results in the patients with PCOS who were treated with metformin were similar to the reported in the general population.

# CAPITULO 1

## 1.1. INTRODUCCION

En 1935, STEIN y LEVENTHAL publicaron un artículo en base a sus hallazgos en 7 mujeres con amenorrea, hirsutismo, obesidad y una apariencia poliquística muy características en sus ovarios. Una de las primeras descripciones de un fenotipo muy complejo conocido en la actualidad como el Síndrome de Ovarios Poliquísticos (6).

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) se caracteriza por poliquistosis ovárica, oligomenorrea e hiperandrogenismo. Es el desorden a nivel endocrinológico más común en mujeres en edad fértil. Su prevalencia se ha estimado de un 3 a 20%, dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados y la población de estudio (Franks, 1995). Una prevalencia de 5 al 17% ha sido reportada en mujeres caucásicas (Asunción *et al.*, 2000).

Una de las mayores preocupaciones en el SOP es la fertilidad tan reducida que presentan las pacientes que lo padecen, así mismo la tasa de pérdidas del primer trimestre es altamente considerable (Homburg *et al.*, 1988; Sagle *et al.*, 1988; Regan *et al.*, 1990; Balen *et al.*, 1993; Tulppala *et al.*, 1993; Clifford *et al.*, 1994; Okon *et al.*, 1998; Jakubowicz *et al.*, 2002).

En 1996, se reportó que la administración de metformin a pacientes con síndrome de ovario poliquístico reducía los niveles elevados de insulina circulante, y estaba asociado con disminución de la actividad de la 17,20 liasa y secreción ovárica de andrógenos. (39)

El objetivo del presente estudio es conocer los resultados perinatales en 121 pacientes con síndrome de ovario poliquístico y embarazo tratadas con metformín pregestacional en el Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

## 1.2. FISIOPATOLOGIA

Las mujeres con SOP casi siempre presentan una secreción de gonadotropinas aberrante comparadas con aquellas mujeres con ciclos menstruales regulares. Sin embargo debido a que las concentraciones de gonadotropinas varían a lo largo del ciclo menstrual y son liberadas de una manera pulsátil hacia la circulación, una simple medición de hormona luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH) nos brinda un poco de sensibilidad para llegar al diagnóstico (9). Así, en la práctica clínica rutinaria (niveles elevados de LH o bien inversión en la secreción de LH/FSH) necesitan tomarse en cuenta, y documentarse para poder hacer el diagnóstico de SOP.

No existe un solo factor etiológico encargado del espectro de anomalías presentadas en el síndrome de ovarios poliquísticos. En respuesta a la estimulación dada por la hormona luteinizante, las células de la teca ovárica sintetizan andrógenos.

La biosíntesis de andrógenos está mediada por el sistema enzimático citocromo P-450c17, sistema con actividad enzimática 17 $\alpha$ -hidroxilasa, y 17,20-liasa ambas necesarias para la formación de androstenediona. El esteroide androgénico es entonces convertido en 17  $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa (17  $\beta$ -HSD) para formar testosterona o es aromatizada por una enzima aromatasa (citocromo P-450 aromatasa) para formar estrona.

Estudios realizados in vivo e in vitro (en células de la teca cultivadas) sugieren consistentemente que las células de la teca ovárica de mujeres afectadas son mucho más eficientes en convertir los precursores androgénicos en testosterona que aquellas células normales (9).

Mientras que la hormona luteinizante (LH) regula la síntesis androgénica en las células de la teca, la hormona folículo estimulante (FSH) es responsable de regular la actividad de la aromatasa en las células de la granulosa, con lo cual determina la cantidad de estrógenos sintetizados desde los precursores de andrógenos. Cuando la concentración de hormona luteinizante (LH) supera relativamente las concentraciones de hormona foliculoestimulante (FSH), los ovarios de manera preferencial sintetizan andrógenos (9).

La frecuencia del estímulo de la hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas (GnRH) determina, en parte, la relativa proporción de LH y FSH sintetizadas por el gonadotropo. La incrementada frecuencia pulsátil de GnRH favorece la transcripción de la subunidad- $\beta$  de hormona luteinizante sobre la de la subunidad- $\beta$  de la hormona folículo estimulante y de manera opuesta la disminución en la frecuencia en la pulsatilidad de la GnRH favorece la transcripción de la subunidad- $\beta$  de la FSH, lo que disminuye la proporción de LH (12).

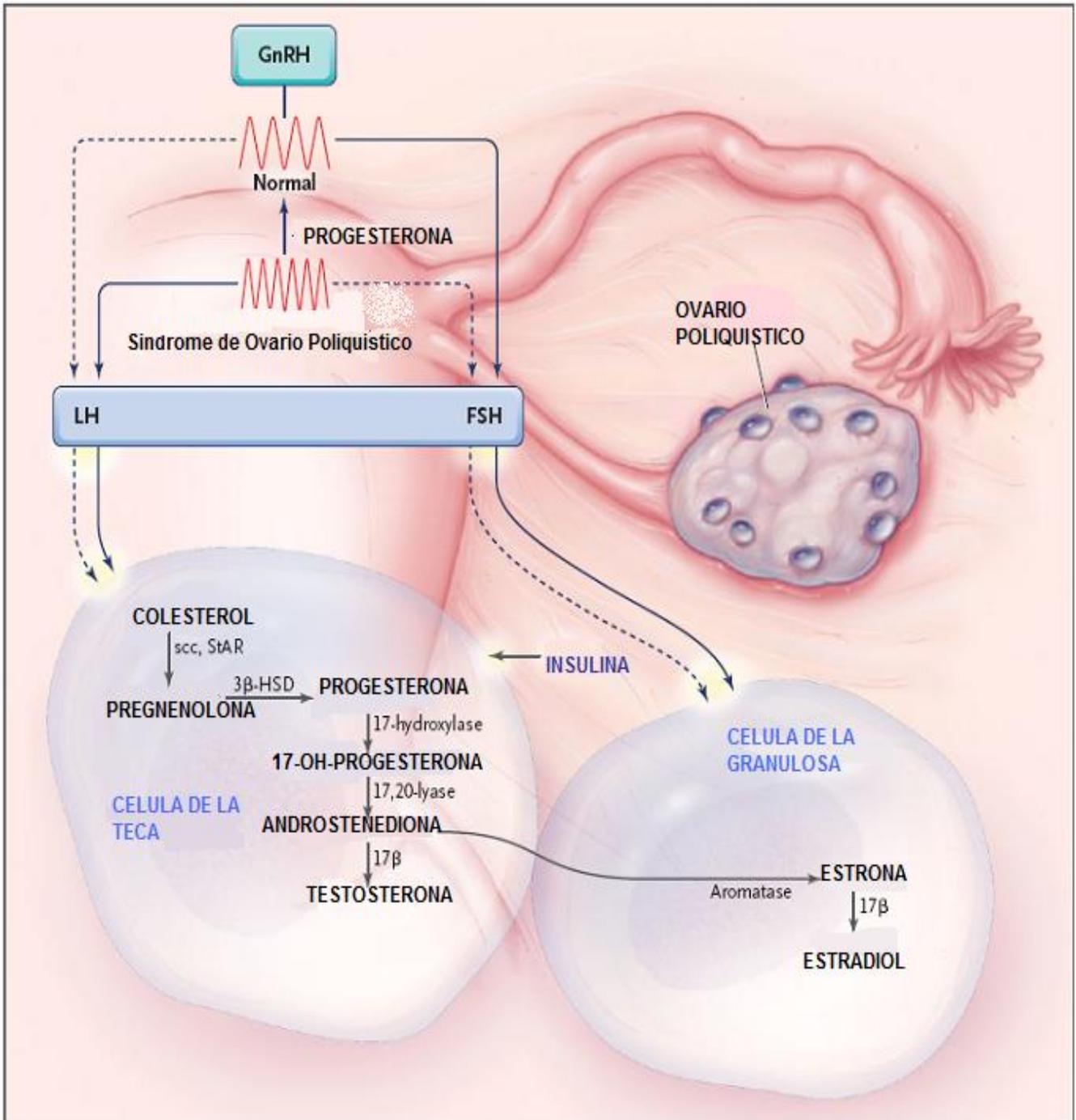
Debido a que las mujeres con SOP parecen tener aumento en la secreción de pulsos de LH, se ha inferido que la pulsatilidad de la GnRH se encuentra acelerada en éste síndrome.

Aun no es claro si la pulsatilidad incrementada de la GnRH es debida a un defecto intrínseco de las neuronas GnRH dentro del hipotálamo, o es bien debido a, la relativa disminuida concentración de progesterona resultante de eventos anovulatorios. Ya que las progestinas disminuyen los pulsos generados de GnRH, las bajas concentraciones de éstas en pacientes con SOP aceleran los pulsos de GnRH, y por tanto incrementan la producción de hormona luteinizante (LH) y una sobreproducción de andrógenos.

La insulina juega tanto un rol directo como indirecto en la patogénesis de la hiperandrogenemia en el síndrome de ovario poliquístico (figura 1). La insulina actúa de manera sinérgica con la hormona luteinizante aumentando la producción de andrógenos en las células de la teca. La insulina también inhibe la síntesis hepática de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), la proteína circulante clave que se une a la testosterona, y así incrementa la proporción de testosterona no unida a proteínas, disponible biológicamente, o en estado libre (9).

Las mujeres con SOP típicamente presentan hiperinsulinemia, las concentraciones de testosterona libre se encuentran frecuentemente elevadas, mientras que las de testosterona total se encuentran por arriba del rango normal o únicamente discretamente elevados.

El exceso en la biosíntesis androgénica por parte del ovario en el síndrome de ovarios poliquísticos es resultado de anomalías a todos los niveles del eje Hipotálamo-Hipófisis-Ovario. Por cualquiera que sea el mecanismo, el relativo incremento en la producción hipofisaria de LH lleva a un exceso en la producción de andrógenos por medio de las células de la teca. La elevada eficacia de las células tecales en la conversión de andrógenos lleva al aumento de androstenediona, que luego es convertida por medio de la 17 $\beta$ -hidroxiesteroide-deshidrogenasa (17 $\beta$ -HSD) para formar testosterona o es aromatizada por medio de una aromatasa para formar estrona. Dentro de las células de la granulosa, la estrona se convierte en estradiol por medio de la (17- $\beta$ HSD). Numerosos factores endocrinos, autocrinos y paracrinos modulan el efecto de ambas LH e insulina en la producción de andrógenos en las células de la teca. La insulina actúa de manera sinérgica con la LH para aumentar la producción de andrógenos. La abreviatura **scc** significa enzima de cadena lateral de clivaje, StAR= proteína esteroideogénica aguda reguladora y 3 $\beta$ -HSD=3 $\beta$  hidroxioesteroide deshidrogenasa. Las flechas continuas denotan niveles altos de estimulación las punteadas lo contrario. La testosterona inhibe y los estrógenos aumentan la producción hepática de la proteína fijadora de hormonas sexuales (SHBG).  
(Ver figura 1)



**Figura 1: El eje Hipotálamo-Hipófisis-Ovario y el rol de la Insulina. Tomado de (9)**

### **1.3 .GENETICA y FACTORES AMBIENTALES**

Podemos mencionar que el síndrome de ovario poliquístico continúa siendo el desorden hormonal más común en la mujer, con una prevalencia estimada entre el 5 y 10% (13).

La variación en la prevalencia entre distintas poblaciones puede ser el reflejo del efecto del factor étnico, raza, y otros factores ambientales en el fenotipo (9).

Diversas líneas de evidencia sugieren que el síndrome de ovario poliquístico es hereditario (14) y diversos enfoques han sido iniciados para procurar definir una causa genética específica. En algunas instancias raras mutaciones aisladas de un solo gen podrían explicar el fenotipo característico del síndrome (15). La comprensión actual de la fisiopatología del síndrome sin embargo, sugiere, que se trata de un desorden multigénico muy complejo. Los genes candidatos son aquellos que se encargan de regular el eje hipotálamo-hipófisis-ovario, así como aquellos responsables de la resistencia a la insulina, y son los más ligados y enfocados a estudios de casos y controles.

El análisis de micro arreglos de tejidos específicos en el SOP han sido utilizados para identificar los genes candidatos en ésta condición y cierto número de ellos parecen contribuir de manera modesta en el fenotipo.

### **1.4 .CUADRO CLINICO**

La anovulación crónica la mayoría de las veces se manifiesta clínicamente como oligomenorrea (menos de nueve ciclos menstruales al año) o amenorrea (9). Los ciclos anovulatorios llevan a la paciente a sangrado uterino disfuncional y disminuyen las tasas de fertilidad. Las manifestaciones cutáneas de la hiperandrogenemia en el SOP incluyen hirsutismo, acné, y pérdida de cabello con patrón masculino (alopecia androgénica), mientras que la acantosis nigricans es un marcador cutáneo de hiperinsulinemia.

La gran mayoría de las pacientes que padecen SOP tienen sobrepeso; muchas son obesas, y algunas muy pocas tienen peso normal (10). A pesar de que la obesidad por si sola no se considera el evento desencadenante en el desarrollo de éste síndrome, el exceso de adipocitos puede exacerbar ciertos desarreglos metabólicos y reproductivos.

La sintomatología en el SOP usualmente inicia alrededor de la menarca pero su desarrollo antes de la pubertad pudiese llegar a ocurrir si están presentes ciertos factores ambientales, como la incrementada ganancia de peso.

La pubarca prematura como resultado de la secreción temprana de esteroides sexuales podría llegar a ser un mensajero importante de la llegada de éste síndrome (11). Aunado a todo lo anterior, un ambiente intrauterino aberrante ha sido ampliamente implicado en la fisiopatología del síndrome de ovarios poliquísticos, de manera particular el componente metabólico.

Sesenta y cinco a 85% de todas las pacientes que son diagnosticadas con SOP, padecen exceso de andrógenos, 40 a 60% obesidad, 60 a 90% hirsutismo, 50 a 90% oligomenorrea, y 55 a 75% infertilidad, muchas pacientes con SOP presentan anomalías metabólicas, y en más del 80% resistencia a la insulina e hiperinsulinemia compensatoria, de manera consecuente, las mujeres con SOP se encuentran con elevado riesgo de padecer; Intolerancia a los carbohidratos, diabetes gestacional, DM2, y enfermedad cardio-vascular.

La American Diabetes Association (ADA) define la resistencia a la insulina (RI) como la respuesta metabólica inadecuada a la insulina exógena o endógena, este concepto aplica a todas las funciones biológicas de la insulina. (9). La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la RI como el cuartil más bajo de la sensibilidad a la insulina, y según la OMS la prevalencia es de 25% de la población en general y en pacientes con SOP del 50 al 70%, la RI se ha asociado con eventos como bajo peso al nacimiento, talla baja, acantosis nigricans, adrenarca prematura, y obesidad central (39).

Pocos reportes han examinado la prevalencia del SOP en largos estudios epidemiológicos, y la mayoría de los actualmente disponibles han estudiado a mujeres caucásicas y en un estudio a mujeres negras. En un estudio de 400 mujeres pre menopáusicas seleccionadas de manera no consecutiva (223 negras, 166 caucásicas y 11 de otra etnia) en el sureste de Estados Unidos, la prevalencia del SOP fue de 6.6% (8% en negras y 4.8% en caucásicas, sin significancia estadística) (24).

Un estudio de 192 mujeres griegas en la isla de Lesbos reportó una prevalencia del 6.8% (25), otro estudio de 154 mujeres donadoras de sangre en Madrid, España, reportó una prevalencia del 6.5% (26).

Finalmente un estudio publicado en el 2005 (27) y llevado a cabo en el Proyecto de enfermedad coronaria en población mexicana en UCLA, denominado (MACAD), en el cual se seleccionaron al azar 156 mujeres México-Americanas y llenaron un cuestionario dirigido a signos y/o síntomas de SOP, incluyendo irregularidades menstruales, e hiperandrogenismo clínico (hirsutismo, acné, alopecia), concluyó que la prevalencia de SOP en la población México-Americana de esta zona era del 13%, la más alta reportada a la fecha, tomando en cuenta otros estudios que reportan que la población México-Americana tiene la más alta prevalencia de resistencia a la insulina (RI) comparado con población no hispánica, caucásica y negra (28), podemos decir que nuestra población tiene mayor riesgo de presentar SOP (27).

El hirsutismo es un síntoma común, que frecuentemente produce preocupación cosmética, y que usualmente es derivado de una actividad androgénica elevada. Mientras el hirsutismo no representa una mayor patología que la cosmética, podría llegar a ser el signo más temprano de un desorden potencialmente grave como una neoplasia productora de andrógenos. Los niveles elevados de andrógenos pueden producir además de hirsutismo, virilización franca, caracterizada como alopecia con patrón masculino, clitoromegalia, aumento de la masa muscular, y agravamiento en el tono de la voz. Los andrógenos elevados se asocian a anormalidades en los lípidos, así el hirsutismo es usualmente asociado con otros factores de riesgo para enfermedad cardiovascular.

Además de que el síndrome de ovarios poliquísticos es una causa común de anovulación y como consecuencia de ello infertilidad en la mujer, y que además puede llegar a producir un fenotipo característico debido al hiperandrogenismo, también debemos tomar en consideración a los componentes: Clínico - Metabólico y Cardiovascular como consecuencia que se extiende más allá del eje reproductivo; las mujeres que padecen éste desorden están sustancialmente con un riesgo elevado de padecer tanto anormalidades cardiovasculares como metabólicas muy similares a las del síndrome metabólico(16).

Esta aseveración y hallazgo no es raro ya que tanto el SOP como el síndrome metabólico comparten la misma resistencia a la insulina como característica fisiopatológica central. (Fig. 1).

El síndrome de ovario poliquísticos así quizás sea visto como una forma de síndrome metabólica específica de un solo sexo (9), y el término "síndrome XX" se ha sugerido como un término apto para subrayar ésta asociación (17).

## **OBESIDAD**

Lo que causa la obesidad en pacientes con SOP continúa sin explicación, sin embargo la obesidad está presente en al menos el 30 por ciento de los casos; en algunas series, el porcentaje es tan alto como hasta el 75% (9). Las mujeres en Estados Unidos con SOP generalmente tienen mayor peso corporal que las europeas, este hecho se ha citado como una explicación en el aumento en la incidencia del síndrome de ovario poliquístico en la población de EUA, que es aumento de manera paralela a la obesidad (9). El incremento en la adiposidad, particularmente la visceral la cual es reflejada por una circunferencia abdominal elevada > de 88 cm o índice cintura/cadera, ha sido asociado a hiperandrogenemia, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, y dislipidemia (18).

Atenuar la resistencia a la insulina, y lograrlo ya sea con reducción de peso, o medicamentos, mejora (pero no necesariamente normaliza) muchas de las aberraciones metabólicas presentes en el SOP. (9)

## **INTOLERANCIA A LA GLUCOSA Y DIABETES TIPO 2**

Aproximadamente 30 a 40% de mujeres con S.O.P. tienen intolerancia a los carbohidratos y casi el 10% desarrollará diabetes tipo 2 para la cuarta década de la vida (9). Estas tasas de prevalencia se encuentran por encima de las más altas conocidas en mujeres de edades similares. Una tasa de deterioro muy elevada en la tolerancia a los carbohidratos es evidente en el SOP.

Un defecto en la señalización del camino del metabolismo de la insulina parece estar presente tanto en el adipocito como en el músculo estriado, los blancos principales en donde actúa la insulina (9).

La resistencia a la insulina aislada no puede ser la única responsable del desarrollo de diabetes tipo 2 en las pacientes con SOP. En pacientes con un metabolismo normal de los carbohidratos la secreción de insulina es (por definición) lo suficiente para el grado de resistencia a la insulina; cuando las células  $\beta$  del páncreas ya no es lo suficientemente útil como para compensar la tolerancia a la glucosa, ésta comienza a deteriorarse (19). La mayoría de las mujeres con SOP son capaces de compensar por completo la resistencia a la insulina, pero una proporción sustancial de ellas (de manera particular aquellas con familiares diabéticos de primer grado) presentan un desorden y una respuesta insuficiente de las células  $\beta$  del páncreas a los alimentos o durante una prueba de tolerancia (9).

## **DISFUNCION VASCULAR E HIPERTENSION**

La hipertensión se puede desarrollar en algunas mujeres con SOP durante sus años reproductivos, y una hipertensión sostenida se presenta o desarrolla más tarde en las mismas mujeres. La resistencia vascular reducida así como disfunción endotelial fueron descubiertas, en muchos estudios, no en todos, de pacientes con SOP. Además, el grado de deterioro en la reactividad vascular es significativamente mayor que la que se explica sólo en aquellas pacientes que solamente padecen obesidad. Las estrategias para disminuir la hiperinsulinemia parecen mejorar la disfunción endotelial presente en mujeres con SOP (20).

## **ASOCIACION CON CANCER**

Existe una prevalencia elevada de hiperplasia endometrial y carcinoma en mujeres con SOP. Este aumento se le ha atribuido altamente a la presencia de estimulación persistente del tejido endometrial por los estrógenos (principalmente estrona), sin la inhibición hacia proliferación y diferenciación hacia endometrio secretor inducida por la progesterona que ocurre posterior a la ovulación.

El cáncer endometrial también se ha asociado con obesidad y diabetes tipo 2, ambos comunes en el SOP.

El cáncer de mama y ovario han sido asociados variablemente asociados con el SOP; tanto la obesidad, anovulación, infertilidad, y el tratamiento hormonal para la infertilidad son tan frecuentes en el SOP que es difícil aislar ésta condición como un factor de riesgo independiente para éste tipo de neoplasias. (9)

El síndrome de ovario poliquístico es uno de los desórdenes hormonales más comunes en las mujeres en etapa reproductiva. Como síndrome, está compuesto de varios componentes: reproductivo, metabólico, y cardiovascular, con importantes implicaciones a la salud a lo largo del tiempo de evolución. Tanto el exceso de andrógenos como la resistencia a la insulina, ambos con un fuerte componente genético asociado, contribuyen en sobremanera en la presentación clínica. La resistencia a la insulina del SOP parece aumentar el riesgo de intolerancia a la glucosa, diabetes, anormalidades de los lípidos, lo que aumenta el desarrollo de enfermedad macrovascular. (9).

## 1.5. DIAGNOSTICO DEL SINDROME DE OVARIOS POLIQUISTICOS

Los signos y síntomas de presentación son heterogéneos y varían de acuerdo al tiempo; además, una definición uniforme y precisa del síndrome no está presente en la actualidad. Un grupo internacional propuso un consenso recientemente (7) y propone que el síndrome de ovarios poliquístico (SOP), puede llegar a diagnosticarse después de excluir otras condiciones clínicas que pueden llegar a producir menstruaciones irregulares y exceso de andrógenos y que la determinación de al menos dos de los siguientes criterios estén presentes:

- a).- Oligoovulación o anovulación (que se hace manifiesta usualmente por oligomenorrea o amenorrea).
- b).- Niveles elevados de andrógenos circulantes (hiperandrogenemia).
- c).- Manifestaciones clínicas de exceso de andrógenos (hiperandrogenismo).
- d).- Poliquistosis ovárica, definida e identificada por ultrasonografía. Este último criterio reconoce la condición clínica como funcional: La poliquistosis ovárica no necesariamente deberá estar presente para poder hacer el diagnóstico de síndrome de ovarios poliquísticos, y de manera opuesta su presencia aislada no establece el diagnóstico. (8)
- e).- Exclusión de otras etiologías (Hiperplasia Suprarrenal Congénita, Tumores secretores de andrógenos, Síndrome de Cushing, etc.)

La evaluación inicial de aquellas pacientes en las cuales se sospecha de SOP debe incluir un registro de la regularidad en la presentación de los ciclos menstruales, elevación de andrógenos, apariencia ultrasonográfica de ambos ovarios (Figura 2), además de la exclusión de cualquier otra anormalidad a nivel endocrinológico.



### **CRITERIOS**

#### **ULTRASONOGRAFICOS:**

Presencia de 12 o más folículos en cada ovario midiendo de 2 a 9 mm de diámetro, y/o volumen ovárico aumentado > 10 mL.

**Figura 2: Apariencia ultrasonográfica de un ovario Poliquístico. Nótese los múltiples folículos alargados En la periferia con apariencia de collar de perlas. (21)**

Los ciclos menstruales regulares oscilan de 25 a 35 días en duración. Así en aquellas mujeres que reporten irregularidades menstruales con ciclos en duración mayor a 35 días se deberá considerar como oligo o anovulación y con riesgo elevado de presentar SOP (21).

La elevación de andrógenos puede llegar a ser determinada ya sea por medio de la exploración física o por pruebas de laboratorio. Las manifestaciones clínicas de hiperandrogenismo incluyen acné y/o hirsutismo, éste último deberá evaluarse en ausencia de ingestión de anticonceptivos orales combinados o agentes antiandrogénicos.

La severidad del crecimiento de vello con un patrón masculinizante deberá cuantificarse utilizando la escala de Ferriman-Gallwey (42), considerando positividad cuando sea mayor o igual a 8 puntos. Se incluyen doce áreas de la piel que son sensibles a andrógenos incluyendo el labio superior, barba, cuello, antebrazo, tórax, abdomen superior e inferior, espalda superior e inferior cadera y periné (Fig. 3).



**Fig. 3. La escala de Ferriman y Gallwey para hirsutismo (42).**

**Se muestran las 9 áreas más propensas y sensibles a los andrógenos, a las cuales se les ha asignado un grado de 0 (ausencia de vello) a 4 (francamente viril), las cuales son sumadas para proporcionar el grado de hirsutismo.**

En las pacientes con datos de androgenización hay que establecer si es de origen ovárico (Hiperandrogenismo funcional ovárico, HAFO) o suprarrenal, ésta determinación se puede realizar con determinación de dehidroepiandrostenerona (DHEA) y sulfato dehidroepiandrostenerona (S-DHEA), que es un andrógeno de origen suprarrenal. La medición por radioinmunoanálisis de 17-hidroxiprogesterona se utiliza para establecer el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal. Los niveles normales en fase folicular son de 15 – 70 ng/dl y valores 5 a 2,000 veces mayores se observan en caso de hiperplasia suprarrenal. (43)

Elevaciones séricas de testosterona, testosterona libre, androstenediona, o sulfato dehidroepiandrostenerona (S-DHEA) están frecuentemente presentes en las pacientes con SOP, desafortunadamente los ensayos para estas pruebas son extremadamente inconsistentes en cada uno de los distintos laboratorios, dificultando el verdadero diagnóstico de hiperandrogenemia.

Aún no es claro exactamente cuanto tiempo deben permanecer las pacientes sin la ingestión de hormonales antes de realizar tanto la exploración física como los estudios de laboratorio para poder alcanzar la mayor certeza en el diagnóstico, sin embargo existe información que muestra que el promedio de tiempo posterior al discontinuar los anticonceptivos orales combinados (AOC) que contienen menos de 50µg de estrógeno es en promedio de 4 .01 ciclos. Esto sugiere que la normalización en promedio de los niveles hormonales ocurre

aproximadamente 1 mes antes (aproximadamente 3 meses sin AOC) para poder llegar a lograr un ciclo ovulatorio. (22)

Finalmente para poder realizar el diagnóstico de síndrome de ovarios poliquísticos, nos debemos apegar a los criterios de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) y la Sociedad Europea de Reproducción y Embriología (ESHRE) publicados en el consenso realizado en el 2003 en Rotterdam (7). Tabla 1.

**TABLA 1  
CRITERIOS DIAGNOSTICOS DEL SINDROME DE OVARIO POLIQUISTICO**

**CRITERIOS DIAGNOSTICOS DEL 2003 (el paciente debe cumplir 2 de los criterios 1-3)**

- 1 Oligo o anovulación**
- 2 Signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo**
- 3 Poliquistosis Ovárica**
- 4 Exclusión de cualquier otra etiología que provoque hiperandrogenemia**

**Modificado de The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group (Group 2004) (7)**

Además de la evaluación clínica y de laboratorio ya referida, existen 2 grupos potenciales de pacientes con SOP que merecen especial atención y evaluación. Aquellas con obesidad o con historia familiar de diabetes mellitus y en las cuales se deberá de vigilar la insulina basal, y datos de resistencia a la insulina.

Debido a que las mujeres con SOP sin obesidad también presentan resistencia a la insulina, algunos investigadores sugieren la monitorización de la resistencia ala insulina en todas las pacientes con SOP. (21)

Existe mucha controversia acerca de la mejor manera de evaluar la sensibilidad a la insulina, sin embargo la evaluación más práctica consistente en realizar una curva de tolerancia oral a la glucosa de 2 horas con carga de 75 gr de glucosa, junto con niveles de insulina, con glucosa sérica e insulina basal de 8 a 12 hrs de ayuno, y determinando niveles de ambos cada 30 minutos de cero a 120 minutos.

Sin embargo existen varios modelos matemáticos para calcular la relación glucosa e insulina, basados en el modelo homeostático con niveles séricos de glucosa en ayuno en miligramos sobre decilitro (mg/dL) (HOMA –IR) y el modelo cuantitativo de sensibilidad a la insulina (QUICKI), ambos han mostrado una

correlación razonable entre hiperinsulinemia y euglucemia utilizando las siguientes ecuaciones (31).

$$\text{HOMA} = \frac{\text{Glucosa en ayuno (mg/dL)} - \text{Insulina en ayuno (mUI/ml)}}{405}$$

$$\text{QUICKI} = \frac{1}{\text{Log[Glucosa en ayuno]} + \text{Log[Insulina en ayuno]}}$$

En 1996 Parra y colaboradores realizaron un estudio cuyo objetivo se basaba primordialmente en buscar una prueba sencilla de laboratorio que permitiera distinguir a las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) y normoinsulinemia, de aquellas con hiperinsulinemia (23). Se estudiaron 25 mujeres con anovulación crónica e hirsutismo, así como hiperandrogenemia corroborada con niveles séricos de andrógenos, y se compararon con otro grupo de pacientes sanas de la misma edad; Se calculó la relación glucosa/insulina (G/I), en ayunas.

Los resultados obtenidos llevaron a la conclusión de que tanto en hiperinsulinemia, como la relación  $G/I \leq 4.5$  basales pueden diferenciar satisfactoriamente a las mujeres con SOP e hiperinsulinemia de aquellas con SOP y normoinsulinemia y por lo tanto, puede ser fácilmente calculado y usado en la práctica clínica cotidiana, para ayudar a definir conductas terapéuticas tempranas en este tipo de pacientes, y que además fue realizado en población mexicana lo que lo convierte en el método ideal para nuestra población.(23)

A pesar de que el SOP permanece como la causa más común de hiperandrogenismo y anovulación en adolescentes y mujeres en edad reproductiva, una gran variedad de distintas condiciones clínicas deberán de excluirse antes de confirmar el diagnóstico e iniciar una estrategia terapéutica, que de manera general los campos enfocados en la investigación de irregularidades menstruales incluyen la hipófisis, tiroides, glándulas suprarrenales y el ovario. (21)

En la tabla 2 se muestra el diagnóstico diferencial del síndrome de ovario poliquístico.

**TABLA 2**  
**Diagnóstico diferencial del Síndrome de Ovarios Poliquísticos**  
 Tomado de: (28)

<b>HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPICO</b>
Ejercicio Excesivo
Enfermedades crónico-degenerativas
Malnutrición
<b>HIPERPROLACTINEMIA</b>
Microadenoma Hipofisario (< 1 cm)
Macroadenoma Hipofisario (> 1 cm)
Hiperprolactinemia Idiopática
<b>HIPOTIROIDISMO</b>
<b>HIPERADRENALISMO</b>
Síndrome de Cushing
Enfermedad de Cushing
Hiperplasia Suprarrenal Congénita No Clásica
<b>TUMORES SECRETORES DE ANDROGENOS</b>
Ováricos
Suprarrenales
<b>ALOPECIA ANDROGENICA</b>

## 1.6. TRATAMIENTO

A pesar del significativo progreso que se ha logrado de manera universal para el síndrome de ovario poliquístico (SOP), el tratamiento óptimo para mujeres infértiles con SOP aun no queda bien definido (28). Varias intervenciones han sido propuestas y que van desde modificaciones en el estilo de vida, administración de fármacos inductores de ovulación como el citrato de clomifeno (CC), o agentes sensibilizantes a la insulina como el metformín, hasta hiperestimulación ovárica controlada y técnicas de reproducción asistida (TRA). (28)

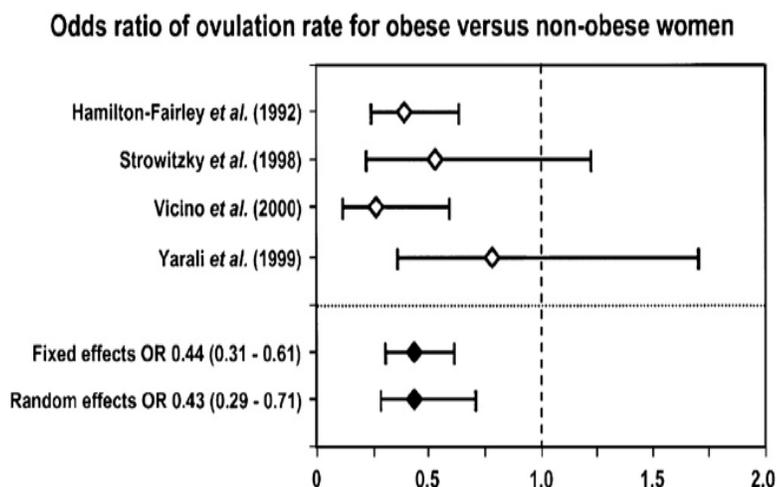
### MODIFICACIONES EN EL ESTILO DE VIDA

El consejo preconcepcional en mujeres con SOP debe de ir encaminado en identificar factores de riesgo asociados con falla reproductiva y corregirlos antes de iniciar cualquier tipo de tratamiento. A éste respecto es imperativo reconocer la presencia de obesidad y su distribución centripeta, la cual varía de acuerdo a la raza y distribución geográfica, así como evitar el tabaquismo e iniciar tratamiento con ácido fólico preconcepcional (28).

Es bien sabido que la obesidad guarda una estrecha relación con anovulación, pérdida gestacional recurrente, y morbilidad obstétrica asociada (diabetes gestacional, preeclampsia, etc.) (29).

La obesidad es un problema muy común en mujeres que padecen SOP y está ligada a falla o retraso en la respuesta a varios tratamientos propuestos como la administración de CC, gonadotropinas, y fulguración ovárica por laparoscopia. (Fig. 5)

**Figura 5** Asociación entre obesidad y tasa de ovulación inducida con gonadotropinas. Tomado de: The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008; 89: 505-522.



Tarlatzis. Consensus on infertility treatment related to PCOS. *Fertil Steril* 2008.

La pérdida de peso es la principal recomendación como primera línea de tratamiento en mujeres obesas con SOP. Esta recomendación se basa en la extrapolación de los beneficios vistos de la pérdida de peso en otras condiciones como son la diabetes, enfermedad cardiovascular, así como la bien reconocida asociación entre obesidad y resultados reproductivos muy pobres. El tratamiento de la obesidad deberá de ser multidisciplinario e involucra consejería en los hábitos alimenticios (alimentación balanceada), estilo de vida (dieta y ejercicio), tratamiento farmacológico, y en caso necesario cirugía bariátrica. (30).

El efecto en la restricción calórica, incremento de la actividad física y agentes farmacológicos para perder peso en el periodo periconcepcional son aún desconocidos, y deben de ser indicados antes del embarazo mientras la tasa del riesgo-beneficio de estas terapias quede bien entendido, en la tabla 3 se muestran varios ensayos clínicos de mujeres con SOP y manejo con dieta y terapia farmacológica para bajar de peso.

## **DIETA**

Se sabe de manera general, que la restricción calórica es requerida para la pérdida de peso. De hecho, las tasas de éxito tempranas en la función reproductiva, en ausencia de pérdida aparente de peso, fueron probablemente a la restricción de energía per se.

Evidencia creciente en mujeres sin SOP sugiere que las dietas con índice glicémico reducido podrían llegar a ser benéficas atenuando la hiperinsulinemia y sus consecuencias metabólicas (31). Esto es de particular relevancia en las pacientes con SOP debido la estrecha asociación entre la resistencia a la insulina y la salud reproductiva.

En ausencia del nivel de evidencia I, la dieta recomendada para pacientes obesas con SOP es cualquier dieta hipocalórica (con un déficit de 500kcal/día), con índice glicémico reducido y pensando que, cualquier dieta con restricción calórica que pudieran llegar a cumplir las pacientes, para poder perder al menos 5% de peso corporal.

## **EJERCICIO**

La actividad física insuficiente podría llegar a explicar por qué las mujeres con SOP presentan una tendencia para padecer sobrepeso u obesidad. Los niveles de actividad fueron reportados como por debajo de la media en pacientes con SOP comparado con pacientes control (32). Pocos estudios han analizado el rol del únicamente del ejercicio para el mejoramiento de la función reproductiva en el SOP.

Esta claro que la actividad física de manera regular es un componente importante de los programas de reducción de peso, debido a que esta asociado con un mejor mantenimiento bajo de peso a largo plazo (33). El incremento en la actividad física esta recomendado para mujeres con obesidad y SOP, pero siempre y cuando se consideren las limitaciones a nivel cardiovascular y ortopédico (34).

## **TRATAMIENTO FARMACOLOGICO Y CIRUGIA BARIATRICA**

La literatura disponible apoya el uso adyuvante de la cirugía bariátrica y tratamiento farmacológico para la disminución de peso para el tratamiento de la obesidad en el SOP a pesar de que se necesitan estudios mucho más largos. En mujeres con obesidad mórbida, el fenotipo del SOP parece ser muy frecuente (35). De manera más importante esta condición parece mejorar de manera muy notable y exitosa tras la cirugía bariátrica.

Los fármacos contra la obesidad han sido utilizados en pacientes obesas con SOP, aunque existen en la literatura pocos estudios importantes donde se apoye esto (36,37). Ambos el orlistat (el cual bloquea la absorción de grasa intestinal), y la sibutramina (supresor del apetito), han mostrado un efecto en la pérdida de peso independiente de los andrógenos y la resistencia a la insulina. Es importante hacer notar que estos tratamientos no deben de ser considerados como la primera línea de tratamiento para la obesidad en pacientes con SOP.

## **AGENTES SENSIBILIZANTES A LA INSULINA**

### **METFORMIN**

Durante más de 30 años distintas biguanidas (metformin, fenformin, buformin) han sido utilizadas en diferentes países del mundo para el tratamiento de la diabetes. Todas a excepción del metformin fueron removidas del mercado en 1970 debido al alto riesgo de acidosis láctica, el metformín fue aprobado hasta 1995 para su uso en EUA, tras varios años de utilizarlo en Canadá, Europa y Asia (38).

El mecanismo de acción por medio del cual el metformin obtiene su efecto antihiperlipidémico aun no queda claramente entendido. Su mecanismo de acción es disminuir la síntesis hepática de glucosa, de manera primaria disminuyendo la gluconeogénesis, pero también, en menor efecto, aumenta la utilización de glucosa por parte del músculo estriado (38). En el 2001, Zhou y colaboradores descubrieron que el metformin activa a la adenosin monofosfato-protein cinasa activada (AMPK), a nivel hepático y muscular, lo que resulta en la fosforilación e inhibición de la acetil coenzima-a carboxilasa, la cual cataliza la última etapa de la lipogénesis, este bloque en la síntesis de ácidos grasos promueve la oxidación de los ácidos grasos. Aunado a esto, la activación de la AMPK hepática disminuye la expresión de la proteína fijadora del elemento regulador del estero1 (SREBP-1), factor de transcripción implicado en la resistencia a la insulina, dislipidemia y diabetes (38). La reducida expresión de SREBP-1 resulta en una reducción de la expresión genética de enzimas lipogénicas, que posteriormente contribuyen en la síntesis de triglicéridos y esteatosis hepática.

La activación de la AMPK parece ser el paso fundamental en la reducción de la producción hepática y el aumento en la demanda a nivel de músculo estriado mediado por el metformin. Así AMPK es un regulador mayor en el metabolismo de la glucosa y los lípidos y es el mediador clave de todos los efectos benéficos del metformín (38)

En 1996, se reportó que la administración de metformin a pacientes con síndrome de ovario poliquístico reducía los niveles elevados de insulina circulante, y estaba asociado con disminución de la actividad de la 17,20 liasa y secreción ovárica de andrógenos. (39)

Tomando en consideración la ovulación, resultados de un ensayo clínico aleatorizado reportado en 1998, el pre tratamiento con metformin, comparado con placebo, aumento la tasa de ovulación posterior a tratamiento con citrato de clomifeno (40). Diversos estudios realizados de manera subsecuente se comparó el tratamiento con metformin con placebo, sin otro tratamiento, metformin más clomifeno, clomifeno solo, y metformin con clomifeno y placebo. El estudio más riguroso de todos ello se incluyó en un meta-análisis de Lord y col en el 2003(41). El análisis incluía datos de 13 ensayos y 543 pacientes con SOP; se concluyó que el metformin es útil para aumentar la tasa de ovulación (OR, 3.88; IC 95% 2.25-6.69).

A pesar de que el metformin no ha mostrado de manera específica reducción del riesgo cardiovascular en pacientes con SOP, la información disponible y la evidencia clínica apoyan el uso de metformin como una medida protectora en contra de los efectos adversos cardiovasculares de la resistencia a la insulina y el exceso de insulina. Aunado a esto, el metformin reduce los niveles circulantes de andrógenos y mejora la ovulación y la normalidad de los ciclos menstruales, logrando así los objetivos fundamentales a largo plazo del tratamiento (39). Por estas razones a pesar de que el metformin no está autorizado por la Federal Drug Administration (FDA) para el tratamiento del SOP, el medicamento se utiliza comúnmente con estos objetivos.

Para minimizar los efectos adversos, la terapia con metformin se deberá iniciar de manera gradual, utilizando un cuarto de la dosis total requerida la primer semana en la comida más copiosa, en la segunda semana se aumenta a la mitas de la dosis total, en el desayuno y en la cena, en la tercer semana, se aumenta a la mitad de la dosis total en la cena y  $\frac{1}{4}$  en el desayuno, para finalmente, mantener a la paciente con la mitas de la dosis en el desayuno y la mitad en la cena. Muchos estudios han demostrado que la dosis ideal va de 1000 a 2000 mg al día. (39).

El metformin no deberá utilizarse en pacientes con insuficiencia renal (creatinina sérica > 1.4 mg/dL), disfunción hepática, insuficiencia cardiaca congestiva, e historia de abuso en el consumo de etanol. Debido a la edad temprana que presentan las pacientes con SOP estos efectos casi no se presentan.

Después de 6 a 9 meses de tratamiento, la eficacia del metformin es valorada (39). Si la regularidad menstrual y la ovulación han mejorado de manera significativa, el tratamiento posterior se deberá individualizar a las necesidades de cada paciente. Para algunas mujeres el tratamiento con metformin solo es suficiente. En aquellas pacientes que desean anticoncepción se deberán agregar anticonceptivos orales combinados (AOC) mientras continúan tomando metformin. En aquellos casos en donde el hirsutismo continúa siendo un problema estético se agrega al manejo anti andrógenos, AOC o ambos con el metformin (39).

## **EFFECTOS ADVERSOS**

La acidosis láctica se ha reportado con el uso de metformin, pero esta complicación es extremadamente rara (0.3 episodios por 10,000 pacientes-año). El primordial efecto adverso del metformin, que afecta del 10 al 25% de los pacientes, es el gastrointestinal, principalmente náusea y diarrea, si se presentan estos efectos con la dosis administrada, la dosis se reduce o mantiene a 500 mg al día por 2 a 4 semanas hasta que desaparezcan los síntomas. Afortunadamente estos efectos son transitorios; sin embargo, en una minoría de pacientes estos efectos provocan la discontinuación del medicamento.

El metformin puede llegar a provocar mal absorción de vitamina B12 en pacientes que lo utilizan por largo tiempo, a pesar de que este efecto es muy raro se deberá monitorizar aquellas pacientes que lo utilicen por largos periodos.

El metformin es un fármaco categoría B, y no se han encontrado efectos teratogénicos en modelos animales. Se administró en Sud África a un número limitado de mujeres con DM2 y Diabetes Gestacional, durante todo el embarazo, y no se encontraron efectos teratogénicos o resultados perinatales adversos (39).

## **TIAZOLIDINEDIONAS**

Las tiazolidinedionas mejoran la acción de la insulina en el hígado, músculo estriado, y tejido adiposo, y tienen sólo un modesto efecto a nivel de producción hepática de glucosa, así como con el metformin, las tiazolidinedionas afectan la síntesis ovárica de esteroides directamente, aunque la mayoría de la evidencia parece indicar que la reducción de los niveles de insulina es la responsable de disminuir las concentraciones de andrógenos circulantes (9).

Debido a la preocupación de la utilización de tiazolidinedionas en el embarazo, estos fármacos se han utilizado en menor proporción de manera rutinaria, sin embargo constituyen otra alternativa para reducir los niveles de insulina, sobretodo en pacientes con intolerancia persistente al metformin.

## **TRATAMIENTO DEL HIRSUTISMO Y ACNE**

El objetivo del tratamiento médico del hirsutismo y acné en las pacientes que padecen síndrome de ovario poliquístico consiste en reducir los de andrógenos, atenuar el efecto de los mismos disminuyendo su producción, aumentar su fijación a proteína ligadora de andrógenos (SHBG), y bloquear la acción de los andrógenos en el órgano blanco.

### **Anticonceptivos Orales Combinados (AOC)**

La terapia combinada con estrógenos y progestinas (con el uso de los anticonceptivos orales combinados) continúa siendo el tratamiento predominante para el acné y el hirsutismo en el SOP. El componente estrogénico de los AOC suprime a la hormona luteinizante (LH) y así la producción ovárica de andrógenos.

Los estrógenos también aumentan la producción hepática de la proteína fijadora de hormonas sexuales (SHBG) (Fig.4), con lo cual se reduce la fracción libre, o no unida a proteínas, de testosterona plasmática que ocupa el receptor de andrógenos.

La elección del AOC es importante, debido a que muchas progestinas poseen efectos algunos efectos androgénicos. El norgestimato y desogestrel son progestinas virtualmente no androgénicas. La drospirenona, análogo de la espironolactona con actividad antimineralocorticoide única y actividad antiandrogénica (9), ha sido aprobada para su uso en combinación con etinilestradiol; así es potencialmente la combinación ideal para el síndrome de ovario poliquístico.

Existe mucha controversia en utilizar AOC para el tratamiento del SOP como primera línea de tratamiento. Estos agentes claramente mejoran de manera significativa el hirsutismo y acné y protegen contra la acción estrogénica persistente a nivel endometrial, pero sus efectos adversos en cuanto a resistencia a la insulina, tolerancia a la glucosa, reactividad vascular y coagulabilidad son preocupantes debido a la aparición de los agentes sensibilizantes a la insulina antes comentados.

### **Antiandrógenos**

El agente antiandrogénico, acetato de ciproterona inhibe de manera competitiva la fijación de testosterona y su producto más potente,  $5\alpha$  dihidrotestosterona, al receptor de andrógenos, se utiliza de manera muy efectiva en Canadá, México y Europa.

La espironolactona, utilizada habitualmente como medicamento antimineralocorticoide, posee actividad antiandrogénica moderada cuando es administrada a dosis de 100 a 200 mg al día (9). Los efectos adversos aparentemente son mínimos, con la excepción de sangrado vaginal ocasional debido a sus propiedades similares a las progestinas en altas dosis. La espironolactona y los AOC aparentemente son sinérgicos, por esta razón, y debido a que los antiandrógenos no deben administrarse solos en mujeres que estén buscando el embarazo, se debe buscar una combinación estrógeno-progestina al administrar espironolactona.

La flutamida es un antiandrógeno no esteroideo muy potente y muy efectivo en el tratamiento del hirsutismo, sin embargo reportes acerca de que produce disfunción hepatocelular han limitado su uso.

## Otros Agentes

El finasteride, inhibidor competitivo de la 5  $\alpha$ -reductasa tipo 2 ha sido utilizado para el tratamiento del hirsutismo, sin embargo, la proliferación de 5 $\alpha$ -reductasa tipo 1 en la unidad pilo sebácea, lo convierten en un fármaco no óptimo para las manifestaciones cutáneas asociadas a andrógenos en esta condición.

Existen otras alternativas para el hirsutismo, como la depilación a base de calor y laser las cuales destruyen la unidad pilo sebácea, con el inconveniente de su alto costo.

## MANEJO DE LA OLIGOMENORREA Y AMENORREA

La anovulación crónica se encuentra asociada con riesgo de desarrollo de hiperplasia endometrial y carcinoma. Así es prudente considerar la realización de biopsia de endometrio en las pacientes con SOP que presentan amenorrea secundaria de 1 año o más (9). Algunos investigadores han considerado previo a la toma de biopsia realizar ultrasonido ginecológico para evaluar el grosor endometrial. La proliferación endometrial puede inhibirse administrando una progestina en la segunda fase del ciclo menstrual, o bien con anticonceptivos hormonales combinados (AOC) de dosis baja  $\leq 30$   $\mu$ gr de etinilestradiol y progestina, en particular aquellos con drospirenona o bien acetato de ciproterona, así normalizando los ciclos menstruales en las pacientes con oligomenorrea o amenorrea secundaria a anovulación crónica y disminuyendo la producción ovárica de andrógenos. (9)

## CITRATO DE CLOMIFENO

El citrato de clomifeno (CC) continúa siendo el tratamiento de primera elección para inducción de ovulación en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico. El costo del medicamento es relativamente bajo, la administración oral del medicamento lo hace amigable con el paciente, existen de manera relativa pocos efectos adversos (bochornos, cefalea, visión borrosa) y se requiere de una mínima o poca monitorización ovárica. El mecanismo de acción no se conoce de manera completa, sin embargo se sabe que al bloquear el receptor de estrógenos a nivel ovárico neutraliza el mecanismo de retroalimentación negativa aumentando la secreción hipofisaria de LH y FSH. Los principales factores que determinan el éxito del tratamiento son obesidad, hiperandrogenemia y la edad de la paciente. El volumen ovárico y el estado de los ciclos menstruales son factores adicionales que ayudan a predecir la respuesta al tratamiento con CC.

No existen criterios de exclusión específicos para el tratamiento con CC en mujeres con SOP y anovulación y que tienen niveles normales basales de FSH y estradiol, sin embargo la selección de las candidatas para tratamiento con CC deberá tomar en consideración el índice de masa corporal IMC, edad y descartar otros factores de infertilidad como el tuboperitoneal y masculino. La poca respuesta en pacientes mayores de 35 años deberá tomarse en consideración para otras alternativas como las técnicas de reproducción asistida (TRA) (28).

La dosis de inicio de CC es generalmente de 50 mg/día (por 5 días, iniciando en los días 2 a 5 del ciclo menstrual espontáneo ó por deprivación posterior a progestinas). La dosis máxima recomendada es de 150 mg/día, no existe evidencia clara que dosis mayores mejoren la tasa de éxito. Aproximadamente del 75 a 80% de las pacientes con SOP ovularán posterior al tratamiento con CC, a pesar de haber discrepancia entre las tasas de ovulación y embarazo, las tablas de los estudios más confiables indican una tasa de embarazo de 22% por ciclo en las pacientes que ovulan con CC (28). El tratamiento deberá limitarse a 6 ciclos.

## **OTRAS ALTERNATIVAS**

Además del citrato de clomifeno (CC), otros agentes anti-estrógenos como el **tamoxifeno** parece ser tan efectivo como el CC para la inducción de ovulación, sin embargo no está permitido aún para este uso. Podría considerarse una alternativa en las mujeres con efectos secundarios al CC como los bochornos.

## **INHIBIDORES DE LA AROMATASA**

Estudios preliminares sugieren que el **letrozole** parece ser tan efectivo como el CC para inducción de ovulación, con la ventaja de que los inhibidores de la aromatasa específicamente letrozole, no produce tanta atrofia a nivel endometrial ni del moco cervical. Sin embargo en EUA aún no esta aprobado para manejo de infertilidad, y deberán realizarse más estudios para poder aprobar su utilización (28).

Un mejor entendimiento de la fisiopatología de la resistencia a la insulina la cual está asociada con complicaciones del síndrome de ovario poliquístico ha llevado a nuevas alternativas terapéuticas, principalmente medicamentos para bajar los niveles de insulina. Las investigaciones enfocadas en los determinantes genéticos y ambientales del síndrome de ovario poliquístico pueden proporcionar las bases para nuevas alternativas terapéuticas y la posible prevención de éste síndrome así como sus secuelas.

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) es un trastorno endocrinológico y metabólico con un alta prevalencia (5-10%) en mujeres infértiles, representa más del 30% de todos los casos de anovulación y es causa de infertilidad en 55 a 75% de las pacientes que lo padecen.

Su etiología es incierta y se encuentra en estrecha asociación con la resistencia a la insulina (RI) y la diabetes tipo 2, las cuales suelen presentarse de manera muy precoz (2). Debido a la alta prevalencia de obesidad y RI, las mujeres con SOP tienen mayor riesgo de presentar ciertas patologías durante el embarazo (3).

En el INPERIER la mayoría de pacientes con SOP son tratadas con metformin como parte del manejo integral de la paciente. Por lo anterior nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los resultados perinatales en pacientes con síndrome de ovario poliquístico y embarazo, tratadas con metformín pregestacional en el Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes?”

## 3. JUSTIFICACION

La población México-Americana tiene la más alta prevalencia de resistencia a la insulina (RI) comparado con población no hispanica, caucásica y negra, podemos decir que nuestra población tiene mayor riesgo de presentar SOP (27).

En estudios publicados previamente (5), se ha establecido que las mujeres con SOP presentan altos niveles de insulina y andrógenos durante el embarazo, en comparación a controles sanos, lo que podría afectar de manera directa en el peso al nacimiento de sus hijos así como mayor prevalencia de patologías durante la gestación (4).

El **metformin** ha sido ampliamente utilizado para mejorar la resistencia a la insulina (RI), una entidad reconocida actualmente como la precursora de DM2, y componente del SOP. A pesar de que existen varios reportes en la literatura acerca de la mejora en los parámetros ovulatorios, endocrinológicos, y metabólicos, e incremento de la tasa de fertilidad en las pacientes con SOP en tratamiento con metformín, poco se sabe acerca del impacto de éste fármaco en los resultados perinatales de éstas mujeres que aparentemente se encuentran en mayor riesgo de presentar, pérdida gestacional recurrente, diabetes gestacional, y preeclampsia.

Dado que, en el INPERIER se utiliza en la mayoría de pacientes con SOP, se justifica realizar el presente estudio para conocer los resultados perinatales en pacientes con SOP y embarazo tratadas con metformín preconcepcional en el Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1. OBJETIVO GENERAL**

Conocer los resultados perinatales en pacientes con SOP y embarazo tratadas con metformín pregestacional en el INPer IER.

### **4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Describir las características clínicas y demográficas de las pacientes con SOP al ingreso a la clínica de infertilidad previo a lograr el embarazo.
2. Identificar los factores de morbilidad en este grupo de pacientes.
3. Reportar la prevalencia de resistencia a la insulina (RI) utilizando la relación glucosa sérica en ayuno/insulina sérica en ayuno al momento del diagnóstico de SOP.
4. conocer la frecuencia de de diabetes gestacional (DG) en pacientes con SOP y embarazo tratadas con metformín pregestacional.
5. reportar la frecuencia de complicaciones durante el embarazo en pacientes con SOP y embarazo tratadas con metformín pregestacional.
6. conocer las indicaciones y vía de resolución de pacientes con SOP y embarazo tratadas con metformín pregestacional.
8. analizar los resultados neonatales en pacientes con SOP y embarazo tratadas con metformín pregestacional.

## **DISEÑO DEL ESTUDIO**

### **TIPO DE INVESTIGACION:**

Observacional, transversal, descriptivo.

### **TIPO DE DISEÑO:**

Serie de casos.

## **5. MATERIAL Y METODOS**

### **5.1.1. POBLACION DE ESTUDIO**

Mujeres que ingresaron a la Coordinación de Infertilidad del Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes” por infertilidad y SOP que reunieron los criterios de inclusión.

#### **Lugar y duración**

Instituto Nacional de Perinatología de Enero del 2006 a Agosto del 2007.

### **5.1.2. CRITERIOS DE SELECCION**

#### **Inclusión.**

1. Pacientes que acudieron al Instituto Nacional de Perinatología por infertilidad primaria o secundaria.
2. Edad femenina de 21 a 39 años de edad.
3. Pareja estable, sano, con espermatobioscopia directa normal
4. Paciente con factor endócrino-ovárico alterado, identificado y compatible con SOP de acuerdo a los criterios de Rotterdam 2003, que lograron el embarazo y fueron tratadas con metformín pregestacional.

#### **No inclusión.**

1. Enfermedad sistémica.
2. Pacientes candidatas a técnicas de reproducción asistida (TRA)
3. Pacientes que lograron el embarazo previo a la identificación del algún factor alterado.
4. Pacientes con factor tubo peritoneal, uterino, cervical y/o masculino alterado.
5. Pacientes con factor endócrino-ovárico alterado distinto al de síndrome de ovario poliquístico.

#### **Exclusión.**

1. Pacientes sin apego al tratamiento indicado.
2. Pacientes que se retiraron del Instituto.
3. Pacientes que no regresaron al Instituto posterior al lograr el embarazo.
4. Pacientes con antecedente de 2 o más abortos

## 4.2. VARIABLES DE ESTUDIO

Síndrome de ovarios poliquísticos (SOP): trastorno endocrinológico caracterizado por: oligo o anovulación, hiperandrogenismo y ovarios poliquísticos por ultrasonido, y que puede asociarse a resistencia a la insulina. Se diagnosticó SOP con dos de tres criterios diagnósticos de acuerdo al consenso de Rotterdam (7):

- 1.- Oligo o anovulación
- 2.- Hiperandrogenismo clínico o bioquímico.
- 3.- Ovarios poliquísticos por ultrasonido.

Diabetes gestacional (DG): se diagnosticó en aquellas pacientes a las cuales se les realizó curva de tolerancia oral a la glucosa de 180 minutos, obteniendo 2 o más valores alterados, o por tamiz de glucosa mayor a 180 mg/dl. Valores normales de la curva de tolerancia oral a la glucosa; ayuno:  $\leq 95$  mg/dL, 60 minutos:  $\leq 180$ mg/dL, 120 minutos:  $\leq 155$  mg/dL, 180 minutos:  $\leq 140$  mg/dL.

Enfermedad Hipertensiva Inducida por el Embarazo (EHIE): diagnóstico realizado con 2 tomas de tensión arterial mayor de 140/90 mmHg con diferencia de 6 horas y proteinuria por tira reactiva o examen general de orina con concentraciones  $\geq 30$  mg/dL.

Ruptura prematura de membranas (RPM): salida de líquido amniótico dos horas antes del inicio de trabajo de parto, confirmada por cristalografía.

Aborto: expulsión del producto de la concepción durante las primeras 20 semanas de embarazo. El feto pesa 499 gramos o menos.

Irregularidades menstruales: ciclos menstruales que se presentan con una frecuencia menor a 21 días o mayor a 35 y con una duración menor a 3 días o mayor a 7.

Hirsutismo: presencia de vello terminal con patrón de distribución masculina. En pacientes que a la exploración física presentaron vello terminal con patrón de distribución masculina (vello terminal facial: barba, bigote, vello terminal en pecho, línea media abdominal, en brazos, piernas o nalgas).

Acné: afección dermatológica causada por la descamación anormal del epitelio folicular que ocasiona una obstrucción del canal pilo sebáceo con la correspondiente formación de comedones.

17-OH-progesterona: 17 beta hidroxí-esteroide que se sintetiza en las glándulas suprarrenales a partir de progesterona y de 17-OH-pregnenolona; precursor en la síntesis del cortisol. Se utilizó para descartar hiperplasia suprarrenal congénita de inicio tardío en las pacientes con niveles  $>$  de 4 ng/ml.

Hiperandrogenemia de acuerdo a niveles de testosterona libre: concentración de testosterona sérica por arriba de la percentil 95 para el sexo. De enero de 2006 a febrero de 2007 se cuantificó testosterona sérica libre con la técnica de radioinmunoanálisis y se consideró hiperandrogenemia de acuerdo a niveles de testosterona libre, las que se encontraban por arriba de 2.6 ng/ml. A partir de marzo de 2007 se cuantificó testosterona total con quimioluminiscencia con un equipo automatizado Immulite 1000 y se consideró hiperandrogenemia niveles de testosterona total por arriba de 4.12 nmol/L.

Hiperandrogenemia de acuerdo a niveles de androstenediona: concentración de androstenediona sérica por arriba de la percentil 95 para el sexo. De enero de 2006 a febrero de 2007 se consideró hiperandrogenemia de acuerdo a niveles de androstenediona, los que se encontraban por arriba de 2.7 ng/ml. A partir de marzo de 2007 se cuantificó androstenediona determinada con quimioluminiscencia con un equipo automatizado Immulite 1000 y se consideró hiperandrogenemia niveles por arriba de 3.5 ng/ml

Resistencia a la insulina: síndrome caracterizado por un defecto en el receptor de membrana de la insulina o en su efecto pos receptor, determinado por factores genéticos, edad, obesidad e hiperglucemia y que puede preceder a la intolerancia a los carbohidratos y diabetes mellitus. Se consideró el diagnóstico de resistencia insulina cuando el cálculo del índice glucosa/insulina en ayuno fue menor de 4.5

Embarazo: producto de la concepción. Se consideró presencia de embarazo a la ocurrencia de amenorrea con prueba inmunológica de embarazo en orina positiva o fracción beta de hormona gonadotropina coriónica humana en suero positiva o ultrasonido con presencia de saco gestacional o feto, con frecuencia cardíaca fetal corroborada.

Obesidad: condición patológica en la cual las reservas naturales de energía almacenadas en el tejido adiposo se incrementan. Se consideró el diagnóstico de obesidad en pacientes con índice de masa corporal > 30 kg/m<sup>2</sup>.

### **5.3.1. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO**

Se capturaron todas las pacientes atendidas en la Coordinación de Infertilidad del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, que lograron el embarazo del 1 de enero del 2006 al 31 de agosto del 2007. Se analizaron todos los casos de manera retrospectiva utilizando el expediente clínico, se incluyeron sólo aquellas pacientes que cumplían con los criterios de inclusión. Se capturaron variables clínicas como: edad, índice de masa corporal (IMC) al ingreso y al lograr el embarazo, tipo de infertilidad, factor involucrado, acné, hirsutismo, acantosis; variables bioquímicas: niveles séricos de androstenediona, testosterona libre, 17  $\alpha$  hidroxiprogestero, insulina, glucosa sérica de ayuno, sulfatodehidroepiandrosterona; resultado perinatal: sexo del producto, peso, talla, Apgar al minuto y a los 5 minutos, así como la presencia de diabetes gestacional (DG) en el embarazo, y otras complicaciones en el mismo.

### **5.3.2. ASPECTOS ETICOS**

Investigación con riesgo menor al mínimo.

### **CAPTURA DE DATOS**

Se obtuvieron los registros en la base de datos de la Coordinación de Infertilidad del Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes" de todas aquellas pacientes que lograron el embarazo del 01 de enero del 2006 al 31 de agosto del 2007, se revisaron los expedientes en archivo clínico se capturaron las pacientes que cumplieron los criterios de inclusión en una base de datos electrónica en EXCEL 2003.

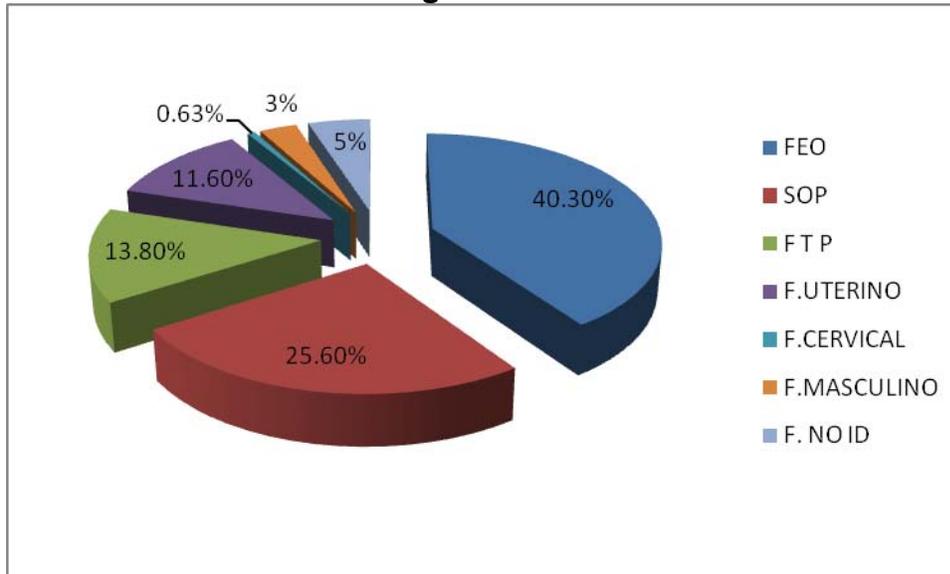
### **5.3.3. ANALISIS ESTADISTICO**

Se utilizó estadística descriptiva para las características demográficas de la población estudiada, prueba t de Student para comparar las diferencias de las medias entre las variables continuas y chi cuadrada para las variables nominales entre los grupos de estudio. Se consideró una diferencia estadísticamente significativa con niveles de  $p < 0.05$  y todas las pruebas se consideraron bilaterales.

## 5. RESULTADOS

Se realizó un reclutamiento de 492 pacientes las cuales lograron el embarazo durante su atención en la Coordinación de Infertilidad del Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes" del mes de enero de 2006 a agosto del 2007. De éstas pacientes 21 llegaron embarazadas a la consulta de primera vez, quedando un total de 471 pacientes de las cuales a 121 (25.6%) se les realizó el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico (SOP), de acuerdo a los criterios de Rotterdam del 2003 (7); 190 pacientes (40.3%) presentaron otro factor endocrino-ovárico distinto al de SOP; 65 pacientes (13.8%) tuvieron factor tubo-peritoneal alterado; 55 pacientes (11.6%) presentaron factor uterino alterado; 14 pacientes (3%) presentaron factor masculino; en 3 pacientes (0.63%) se identificó factor cervical como causa de infertilidad y en 23 pacientes (5%) no hubo un factor identificado. Ver gráfica 1

**GRAFICA 1. Factores etiológicos de infertilidad.**



En cuanto a las variables clínicas a continuación presentamos el análisis estadístico de las pacientes con SOP que fueron tratadas con metformin que fueron un total de 121 y que representan el 25.6% del total de las pacientes reclutadas.

Las pacientes tuvieron una edad de  $29.1 \pm 4.11$  años, el índice de masa corporal fue de  $29.6 \pm 4.73$  kg/m<sup>2</sup> al momento del ingreso a la coordinación de infertilidad. En 69.4 % se observó infertilidad primaria y 30.6% infertilidad secundaria; el tiempo promedio de evolución de infertilidad fue de  $5.4 \pm 3.5$  años.

Dentro de los aspectos clínicos de hiperandrogenismo provocado por el síndrome de ovario poliquístico los ciclos de opso-oligomenorrea se presentaron en el

83.5 % de las pacientes, mientras que el 16.5% de las pacientes presentaron ciclos menstruales regulares; En el 40.5% de las pacientes se diagnosticó hirsutismo de acuerdo a la escala de Ferriman-Gallwey (42); en cuanto a acantosis nigricans en el 18.2% de las pacientes estuvo presente. En el 43% de las pacientes al momento del ingreso se diagnosticó obesidad tomando en cuenta un índice de masa corporal (IMC)  $\geq 30$  mg/kg<sup>2</sup>. En cuanto a datos dermatológicos de acné éste estuvo presente en el 9.1% de las pacientes. Al realizarse el ultrasonido ginecológico la presencia de poliquistosis ovárica fue positiva en el 32.2%, mientras que en el 67.8% el ultrasonido se reportó de características normales. Tabla 3

**Tabla 3. Características clínicas de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP)**

DIAGNOSTICO		%	n
TIPO DE INFERTILIDAD	INFERTILIDAD PRIMARIA	69.4	84
	INFERTILIDAD SECUNDARIA	30.5	37
DATOS CLINICOS DE S.O.P.	OPSO-OLIGOMENORREA	83.5	101
	HIRSUTISMO	40.5	49
	ACANTOSIS	18.2	22
	ACNE	9.1	11
	OBESIDAD	43	52
	OVARIOS POLIQUISTICOS	32.2	39
ULTRASONIDO	NORMAL	67.8	82

Al analizar los resultados de laboratorio de las pacientes que tomaron metformin 101 (83.4%) encontramos que 89 pacientes (73.6%) presentó valores de androstenediona > 3 ng/ml; testosterona libre > de 2.7 nmol/l en 23 pacientes (19%); en el caso de los niveles de insulina mayores a 18 nmol/l fueron 56 pacientes lo que representa (46.3%). Tabla 4

**Tabla 4. Valores de las determinaciones séricas**

	Valor mínimo	Valor máximo	Media	Desviación estándar
Glucosa en ayuno	74	151	95.6	12
Insulina	3.8	100	17.99	11.83
Androstenediona	1.5	6.97	3.5	0.87
TL	0.50	5.40	1.78	1.03
S-DHEA	46	457	215.9	96.79
Indice G/I	0.89	35.26	7.89	5.8

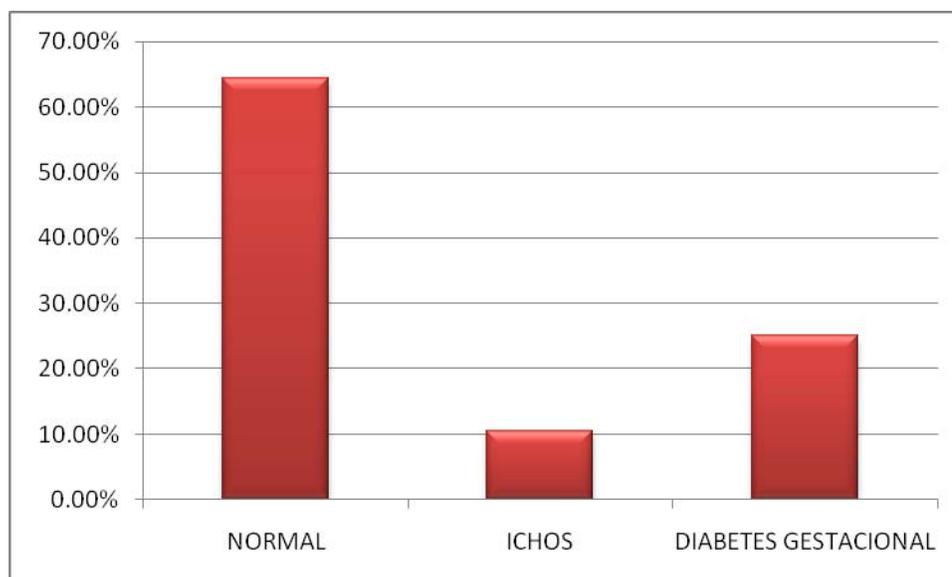
Es importante mencionar que al realizar la división entre los niveles de glucosa de ayuno e insulina y obtener el índice glucosa/insulina este fue menor a 4.5 en 77 pacientes lo que indica que el 63.9% de la población estudiada presentó resistencia a la insulina.

De acuerdo a las medidas terapéuticas implementadas una vez realizado el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico (SOP) y previo a lograr el embarazo en

101 pacientes (83.4%) se inició metformín con un tiempo promedio de  $10.3 \pm 8.4$  meses; en 13 pacientes (10.7%) se inició inducción de ovulación con citrato de clomifeno; 2 (1.6%) menotropinas; 6 (4.95%) otros tratamientos.

El desarrollo de diabetes gestacional se presentó de la manera siguiente; en 49 pacientes (64.4%) el resultado del tamiz de glucosa ó curva de tolerancia oral a la glucosa fue normal; en 8 pacientes (10.5%) se diagnosticó intolerancia a los carbohidratos; en 11 pacientes (14.4%) diabetes gestacional tipo A1; en 4 (5.2%) diabetes gestacional tipo A2; y en 4 (5.2%) diabetes gestacional tipo B1; de éstas sólo una paciente (1.31%) requirió tratamiento con insulina, el resto de las pacientes recibieron dieta. Gráfica 2

**Gráfica 2. Desarrollo de diabetes gestacional (n:76)**



De las 121 pacientes a las cuales se les realizó el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico (SOP); 117 (97.5%) presentaron un índice de masa corporal (IMC) mayor a 25 kg/m<sup>2</sup>, de éstas 52 (43%) presentaron un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, las 117 pacientes se sometieron a dieta con restricción calórica y al lograr el embarazo 29 pacientes (24%) logró un IMC < a 25 kg/m<sup>2</sup>; 66 pacientes (54.5%) entre 25 y 29.9 y 26 pacientes (21.5%) < de 30 kg/m<sup>2</sup>, de éstas pacientes 4 de 29 (13.7%) con IMC < 25 kg/m<sup>2</sup> desarrolló diabetes gestacional; 8 de 65 (12.3%) con IMC entre 25 y 29.9 kg/m<sup>2</sup> también desarrolló diabetes gestacional; mientras que 7 de 26 pacientes (26.9%) con un IMC > a 30 kg/m<sup>2</sup> y diagnóstico de obesidad fueron las que desarrollaron diabetes gestacional. Tabla 5.

**Tabla 5. Índice de masa corporal al lograr el embarazo y desarrollo de diabetes gestacional de acuerdo al IMC**

IMC al lograr el embarazo	(n)	%	Desarrollo de diabetes gestacional (n)	%
< 25	29	24	4	13.7
25 – 29.9	66	54.5	8	12.3
> 30	26	21.5	7	26.9

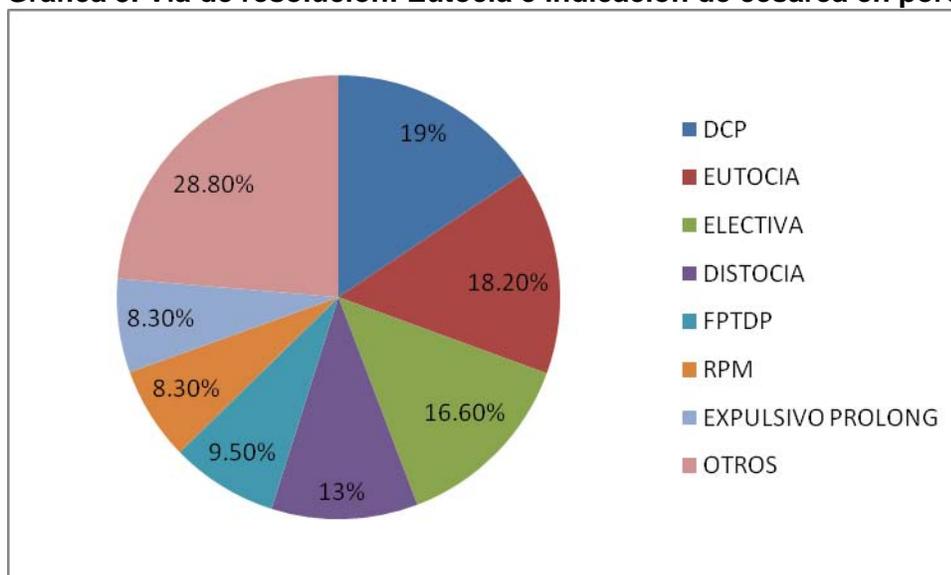
Es importante mencionar que las 121 pacientes lograron el embarazo, de los cuales 119 fueron únicos y 2 fueron gemelares; de todos los embarazos 22 (13.2%) terminaron en aborto, los cuales se resolvieron con legrado uterino instrumental en el Instituto Nacional de Perinatología en donde no se reportaron complicaciones; 3 (2.5%) fueron embarazos ectópicos, de los cuales 1 fue resuelto por laparoscopia quirúrgica y los otros por laparotomía exploratoria sin complicaciones derivadas del evento, 69 embarazos fueron resueltos mediante cesárea (57%), 22 por parto eutócico (18.2%), 10 distocias (8.3%) Tabla 6.

**Tabla 6. Resolución del embarazo**

Resultado de los embarazos	Frecuencia	(%)
Aborto	16	(13.2%)
Cesárea	69	(57%)
Distocia	10	(8.3%)
Embarazo ectópico	3	(2.5%)
Parto eutócico	22	(18.2%)

En cuanto a la indicación de las cesáreas podemos comentar que 16 (19%) fueron indicadas por desproporción céfalo pélvica (DCP); 14 (16.6%) fueron electivas; 11 (13%) por ruptura prematura de membranas (RPM); 7 por periodo expulsivo prolongado (8.3%); en 8 ocasiones se indicó cesárea por falta de progresión de trabajo de parto lo que representa el 9.5% ; 5 (5.9%) se indicaron por preeclampsia severa; 4 (4.7%) debidas a taquicardia fetal persistente, 5 (5.9%) por presentación pélvica; 2 cesáreas se debieron a embarazo gemelar ; 2 más por macrosomía; y en otras 2 ocasiones debido a baja reserva fetal representando el 2.3% cada una; Gráfica 3.

**Gráfica 3. Vía de resolución: Eutocia e indicación de cesárea en porcentaje**



Por último podemos comentar que en una ocasión se indicó la cesárea por restricción en el crecimiento intrauterino (RCIU), en otra por pretérmino; 1 fue por oligohidramnios; y otra por antecedente de miomectomía abierta, lo que representan 1.3% del total de las cesáreas.

De los recién nacidos el 51.5% fue del sexo femenino y el 48.5% sexo masculino, el peso promedio de los recién nacidos fue de  $2990 \pm 590$  gr, la talla de  $48.8 \pm 3.1$  cm. Las semanas de gestación a la resolución  $38.1 \pm 2.7$ . El Apgar al minuto fue de  $7.62 \pm 1.26$ , a los 5 minutos fue de  $8.92 \pm 0.29$ . La edad gestacional por Capurro fue de  $38.66 \pm 2.15$  semanas. Tabla 7.

**Tabla 7. Datos descriptivos de los recién nacidos**

	Mínimo	Máximo	Media	Desv Estándar
<b>Peso (grs)</b>	630	4080	2990	590
<b>Talla (cm)</b>	35	54	48.8	3.1
<b>Capurro (semanas)</b>	25	41.1	38.6	2.15
<b>Semanas de gestación al momento de la resolución</b>	23	41	38.1	2.7

De todos los recién nacidos tanto de término como pretérmino el alojamiento conjunto fue el destino más frecuente 70%, se envió a cunero al 16.8%. Unidad de cuidados intensivos intermedios (UCIREN) a 4.5%, a Unidad de cuidados intensivos (UCIN) 7; y a patología 1.7%; Los recién nacidos con más de 2500 grs de peso al nacimiento fueron 83 (84.7%), y los menores a 1000 grs 2 (2%); Recién nacidos con Apgar menor a 6 al minuto 7 (7.2%) y Apgar menor a 5 al minuto ninguno. Tabla 8

**Tabla 8. Características de los neonatos**

<b>Recién nacidos vivos</b>		
Peso > a 2500 grs	83/98	84.7 %
Peso < a 1000 grs	2/98	2%
Peso >1000 y <2500 grs	13/98	13.3%
<b>Pretérmino/Inmaduros</b>	16/101	15.8%
Termino	85/101	84.2%
<b>Destino de los Recién Nacidos</b>		
Alojamiento conjunto	69/98	70.4%
Cunero	17/98	17.4%
UCIREN	4/98	4.0%
UCIN	6/98	6.2%
Patología	2/98	2.0%
<b>Apgar &lt; 6 al minuto</b>	7/97	7.2%
<b>Apgar &lt; 6 a los 5 minutos</b>	0/97	0%

En cuanto a las complicaciones maternas reportadas podemos comentar que en 6/101 pacientes (5.94%) presentaron desgarro perineal de tercer grado reparado y con seguimiento en la clínica de uro-rehabilitación del INPerIER; en 1/101 paciente se presentó infección puerperal (0.99%) la cual se resolvió con antibioticoterapia sistémica; en 7/101 pacientes (6.93%) se presentó preeclampsia severa la cual remitió a las pocas semanas de la resolución sin dejar secuelas mayores y en 3/101 pacientes (2.97%) se registraron datos de corioamnioitis sin repercusiones severas para la madre ni el feto; 104 pacientes (86%) no presentaron ninguna complicación asociada.

Es importante destacar que en este estudio al comparar la media del índice de masa corporal (IMC) de las pacientes al ingreso: 29.6 kg/m<sup>2</sup> con la media del IMC al lograr el embarazo: 27.6 kg/m<sup>2</sup>; hubo una disminución que fue estadísticamente significativa ( $p < 0.0001$ ).

## 6. DISCUSION

De las fuentes de información a nuestro alcance son pocos los reportes publicados a la fecha en cuanto a los resultados perinatales en pacientes con síndrome de ovario poliquístico como causa de infertilidad, en tratamiento con metformin, y que logran el embarazo de manera espontánea o con inducción de ovulación, antes de pasar a técnicas de reproducción asistida.

Thatcher y colaboradores (43) realizaron un estudio retrospectivo de análisis de casos en Tennessee en donde incluyeron 188 pacientes con SOP y a las cuales se les prescribió metformin durante 7 meses, se lograron 237 embarazos, de los cuales 52% utilizó sólo metformin como único agente previo a la concepción, 34.6 % de las pacientes necesitaron inducción de ovulación con citrato de clomifeno (CC) o letrozole, 3% utilizaron gonadotropinas, 7% reproducción asistida y 3.4% utilizaron otros regímenes.

En el presente estudio se incluyeron 121 pacientes; de las cuales 102 (84.29%) utilizaron sólo metformin como agente único; 13 (10.7%) citrato de clomifeno (CC); 2 (1.6%) menotropinas; 6 (4.95%) otros tratamientos, encontrando los siguientes resultados:

- Pérdidas tempranas del embarazo (16 abortos y 3 ectópicos) 19 (15.7%); menor a lo reportado por Thatcher y col (43).
- Frecuencia de prematuros 16 (15.68%); menor al 22% reportado por Thatcher (43), lo que puede ser explicado por que en nuestra serie sólo se presentaron 2 embarazo múltiples contra 12 en el estudio antes señalado.

De 98 pacientes con recién nacidos vivos, 20 pacientes (20.4%) presentaron criterios para hacer el diagnóstico de diabetes gestacional (DG) por una curva de tolerancia oral a la glucosa de 3 hrs alterada. La gran mayoría de las pacientes se sometieron a dieta con restricción de carbohidratos antes de lograr el embarazo y siguieron modificaciones en la dieta para prevenir el desarrollo de DG.

De 20 casos de DG, 8 casos eran menores de 30 años y 12 casos mayores a 30 años, sin relación evidente con la edad. Los 20 embarazos fueron distribuidos en 19 pacientes y 1 embarazo gemelar. De las 20 pacientes 6 (30%), tuvieron recién nacidos con peso menor a 2,500 grs, 3 pacientes (15%), recién nacidos con peso mayor a 3,500 grs, y el resto 11 (55%) tuvieron recién nacidos eutróficos. Solamente 1(2%) paciente requirió tratamiento con insulina el resto se controló con dieta. De éstas 20 pacientes 13 (65%) se realizaron curva de tolerancia oral a la glucosa de 2 horas con 75 grs de glucosa para reclasificación en el puerperio, las 7 restantes (35%) no regresaron al INPerIER, de las 13 comentadas; 12 tuvieron resultado normal en ayuno y las 2 horas y solamente 1 quedó con el diagnóstico de intolerancia a los carbohidratos. Ninguna paciente desarrollo diabetes mellitus 2 en la reclasificación.

Se ha reportado en la literatura un riesgo aparentemente incrementado de pérdidas del primer trimestre en pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP); y que dicho riesgo puede disminuir con el uso de metformin. (44 - 46). Cuando la tasa de abortos fue comparada en el mismo grupo de pacientes con SOP antes y después del tratamiento con metformin, Jakubowicz y col. (44) reportaron una reducción en la tasa de abortos del 71% a 8.8%, mientras que Glueck y col (45) reportaron una reducción del 73% al 10% en su estudio piloto, y posteriormente en otro estudio una disminución en la tasa de pérdidas del 62 al 26% (46).

La tasa de abortos reportada por estos autores, es todavía considerablemente más alta que la de la población en general (10 a 15%) (47). Similar a los resultados en nuestro estudio donde la frecuencia de aborto fue de 13.2% (n=16). Glueck y col (45,46) plantearon que la reducción en las pérdidas era debida a una alteración favorable en el inhibidor del factor activador del plasminogeno el cual afecta la implantación, mientras que Jakubowicz y col (44) sugirieron que el metformin aumenta el flujo sanguíneo uterino. En nuestra opinión la reducción en el número de pérdidas es mayormente debida a una mejor calidad del cigoto, posiblemente posterior a una ovulación oportuna. Una justificación de nuestra teoría es que la tasa de pérdidas no difirió de aquellas pacientes que suspendieron el metformin inmediatamente al enterarse de haber logrado el embarazo a diferencia de aquellas que lo hicieron más tarde.

Glueck y colaboradores (5) en un estudio prospectivo encontraron prevalencia de diabetes gestacional (DG) en embarazos de mujeres con SOP que no tomaron metformin previo al mismo de 31%, en mujeres que tomaron metformin 3% cifra que se aproxima a la población en general y representa una reducción de 10 veces comparada con aquellas sin tratamiento con metformin.

Las mujeres con SOP presentan un mayor riesgo de desarrollar diabetes gestacional (DG) (48- 50) y esto se vio confirmado en el presente estudio en donde más de la cuarta parte de las pacientes (26.1%) desarrolló diabetes gestacional comparado con la frecuencia observada en la población general de 8 a 12% en el Instituto Nacional de Perinatología (51).

En un estudio retrospectivo realizado por Turner y colaboradores (45) se registraron 50 embarazos logrados en pacientes que tomaron metformin previo al embarazo y durante el primer trimestre, de las cuales 21 mujeres concibieron con metformin más citrato de clomifeno (CC) y 29 sólo con metformin. Siete mujeres tuvieron aborto del primer trimestre, el índice de cesáreas fue de 37% y ningún recién nacido presentó Apgar menor a 7 a los 5 minutos de nacido, además no se reportaron efectos clínicos adversos al continuarse el metformin en el primer trimestre, ni malformaciones congénitas asociadas al tratamiento. En el presente estudio de 98 recién nacidos vivos ningún recién nacido presentó malformaciones congénitas ni Apgar menor a 7 a los 5 minutos, el índice de cesáreas fue del 57% significativamente mayor a la reportada, si bien, debemos considerar que en el INPerIER la tasa de cesáreas es del 60%, en relación con indicaciones relativas.

Villaroel y colaboradores (1) en un estudio prospectivo de 70 pacientes embarazadas con SOP (las cuales recibieron tratamiento con metformin, dieta y ejercicio) y 40 pacientes embarazadas sanas de la misma edad, reportaron una incidencia de diabetes gestacional significativamente estadística en el grupo de SOP (35.2%) contra el (5%) de las pacientes sanas ( $p < 0.01$ ), así como una mayor tasa de recién nacidos pequeños para la edad gestacional.

Varios estudios han sugerido que las mujeres con SOP presentan un mayor riesgo para desarrollar hipertensión y preeclampsia durante la gestación (48,49). De manera muy clara, la resistencia a la insulina y la obesidad, ambas frecuentes en el SOP aumentan el riesgo de desarrollar preeclampsia (52). En el presente estudio el desarrollo de preeclampsia ocurrió en el 6.9% de las pacientes (7/101) de los embarazos con recién nacidos vivos; un tasa igual a la de aproximadamente 6 a 10% de presentación en embarazos normales (53). Estos hallazgos corresponden a los de Mikola y col (52) el cual falló al sustentar que el SOP de manera aislada aumenta el riesgo de desarrollar preeclampsia. El peso pregestacional fue el mejor predictor para riesgo de preeclampsia seguido de la presión diastólica y los niveles basales de insulina.

Es muy importante recalcar que en el 37.2% de las pacientes que lograron el embarazo no fue posible realizar o descartar el diagnóstico de Diabetes Gestacional (DG), debido a que durante todo el control prenatal nunca se realizaron las determinaciones necesarias para dicho efecto, teniendo un número importante de resultados que no pudieron integrarse a nuestro estudio.

El síndrome de ovario poliquístico se diagnosticó en 121 de 492 pacientes que acudieron por infertilidad, siendo el SOP la patología encontrada en más pacientes (25.6%), de las cuales el 100% logró el embarazo posterior a la implementación de medidas dietéticas y administración de metformin.

## **7. CONCLUSIONES**

De acuerdo y coincidiendo con diferentes estudios nuestros resultados nos alientan a que el uso del metformin pregestacional y al menos durante el primer trimestre del embarazo no pone en peligro la salud de la madre ni la del feto.

El metformin claramente es un adyuvante muy útil en el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico (SOP). También es una opción altamente atractiva tanto como para la prevención así como el tratamiento de la diabetes gestacional y que de manera creciente se está utilizando en forma empírica durante el embarazo.

Los resultados materno fetales en las pacientes con SOP y tratadas con metformin pregestacional, fueron similares a los reportados en la población general.

## 8. BIBLIOGRAFIA

1. Villarroel AC, Echiburu B, Riesco V, Maliqueo M, Cárcamo M, Sir- Petermann T, ET AL. Polycystic ovary syndrome and pregnancy: Clinical experience. *Rev Med Chile* 2007; 135:1530-1538.
2. Sir Petermann T, Polycystic ovary syndrome, a pathway to type 2 diabetes. *Nutrition* 2005; 21:1160-3.
3. Urman B, Sarac E, Dogan L, Gurcan T. Pregnancy in infertile PCOD patients. Complications and outcome. *J Reprod Med* 1997; 42: 501-5.
4. Sir Petermann T, Hitschfeld C, Maliqueo M, Codner E, Echiburu B, ET AL, Birth Weight in offspring of PCOS mothers. *Hum Reprod* 2005; 20: 2122-6.
5. Glueck CJ, Goldenberg N, Wang P, Loftspring M, Sherman A, Metformin during pregnancy reduces insulin resistance, insulin secretion, weight, testosterone and development of gestational diabetes: prospective longitudinal assessment of women with polycystic ovary syndrome from preconception throughout pregnancy. *Hum Reprod* 2004a; 19: 510-521.
6. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181-91.
7. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19:41-7.
8. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries a common finding in normal women. *Lancet* 1988;1: 870-2.
9. Ehrmann DA. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med* 2005;12:1223-36.
10. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999; 22: 141- 6.
11. Ibañez L, Valls C, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Polycystic ovary síndrome after precocious pubarche: ontogeny of the low-birthweight effect. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55: 667- 72.
12. Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, Filicori M, Crowley WFJr, Hiperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 165-72.
13. Knochenhauer E, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3078-82.
14. Williamson K, Gunn A, Johnson N, Milsom SR. The impact of ethnicity on the presentation of polycystic ovarian syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001; 41: 202-6.
15. Draper N, Walker EA, Bujalska IJ, et al. Mutations in the genes encoding 11betahydroxysteroid dehydrogenase type 1 and hexose-6-phosphate dehydrogenase interact to cause cortisone reductase deficiency. *NatGenet* 2003; 34: 434-9.

16. Glueck CJ, Papanna R, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism* 2003; 52: 908-15.
17. Sam S, Dunaif A. Polycystic ovary syndrome: syndrome XX? *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14: 365-70.
18. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-421.
19. Polonsky KS, Sturis J, Bell GI. Non-insulin-dependant diabetes mellitus- a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. *N Engl J Med* 1996; 334: 777-83.
20. Paradisi G, Steinberg HO, Hempfling A, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelia dysfunction. *Circulation* 2001; 103: 1410-15.
21. Lane DE MD, Polycystic Ovary Syndrome and Its Differential Diagnosis. *Obstet and Gynecol Survey* 2006; 61: 125-135
22. Bracken M, Hellenbrand K, et al. Conception delay after oral contraceptive use: the effect of estrogen dose. *Fertil Steril* 1990; 53: 21-27.
23. Parra A, Ramirez A, Espinosa de los Monteros A, Fasting glucose/insulin ratio. An index to differentiate normo from hyperinsulinemic women with polycystic ovary síndrome. *Invest Clin* 1994; 46: 363-68.
24. Azziz R, Woods KS, Reyna R, key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2745-9.
25. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4006-11.
26. Asunción M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary síndrome in unselected caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2434-8.
27. Goodarzi MO, Quiñones MJ, Azziz R, Rotter J, Hsueh W, Yang H. Polycystic ovary syndrome in Mexican-Americans: prevalence and association with the severity of insulin resistance. *Fertil Steril* 2005; 84: 766-8.
28. The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008; 89: 505-522.
29. Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, Cacciari M, Gambineri A. Obesity and reproductive disorders in women. *Hum Reprod Update* 2003; 9: 359-72.
30. Yanovski SZ, Yanovski JA. Obesity. *N Enlg J Med* 2002; 346: 591-602.
31. Reavan GM. The insulin resistance syndrome: definition and dietary approaches to treatment. *Annu Rev Nutr* 2005; 25: 391-406.
32. Wright CE, Zborowski JV, Talbott EO, Hugh-Pemu K, Youk A. Dietary intake, physical activity and obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28:1026-32.

33. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EAS, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
34. Moran LJ, Brinkworth G, Noakes M, Norman RJ. Effects of lifestyle modifications in polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biomed Online* 2006;12:569-78.
35. Alvarez-Blasco F, Botella Carretero JI, San Millan JL, Escobar Morreale HF. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *Arch Intern Med* 2006;166: 2081-6.
36. Sabuncu T, Harma M, Nazligul Y, Kilic F. Sibutramine has a positive effect on clinical and metabolic parameters in obese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;80:1199-204.
37. Jayagopal V, Kilpatrick ES, Holding S, Jennings PE, Atkin SL, Orlistat is as beneficial as metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 729-33.
38. Cheng YY.A, Fantus G I, Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *CMAJ* 2005;172: 213-226.
39. Nestler JE MD. Metformin for the Treatment of the Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med* 2008; 358:47-54.
40. Nestler JE, Jakubowicks DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 1876-80.
41. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;327:951-3.
42. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 21 : 1440-7.
43. Pérez Peña E. Atención Integral de la Infertilidad. McGraw Hill Interamericana editores, 2da edición México. 2007. 366 – 375.
44. Jakubowicz DJ, Luorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 : 524-9.
45. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Sieve-Smith L, Wang P. 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.
46. Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod* 2002; 17: 2858-64.
47. Gray RH, Wu LY. Subfertility and risk of spontaneous abortion. *Am J Public Health* 2000; 90: 1452-4.
48. Radon PA, McMahon MJ, Meyer WR. Impaired glucose tolerance in pregnant women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 194-7.
49. Urman B, Sarac E, Dogan L, Gurgan T. Pregnancy in infertile PCOD patients: complications and outcome. *J reprod Med* 1997; 42: 501-5.
50. Anttila L, Karjala K, Penttila TA, Ruutiainen K, Ekblad U. Polycystic ovaries in women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 13-6.
51. Ramirez Torres MA. Diabetes Mellitus Gestacional Experiencia en una Institución de tercer nivel de atención. *Ginecol Obstet Mex* 2005; 73: 484-91.

52. Mikola M, Hiilesmaa V, Halttunen M, Suhonen L, Tiitinen A. Obstetric outcome in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2001; 16: 226-9.
53. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 33. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 159-67.