

Análisis crítico por expertos de trabajos seleccionados

Revisión del consenso del 2003 sobre los criterios diagnósticos y los riesgos sobre la salud a largo plazo, relacionados con el síndrome de ovario poliquístico

(Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome)

*The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group
Fertil Steril 2004;81:19-25*

Desde que en 1990 el Instituto Nacional de la Salud promueve la conferencia sobre el síndrome de ovario poliquístico (SOP), se ha apreciado que el síndrome abarca un más amplio espectro de signos y síntomas de disfunción ovárica que aquéllos definidos por los criterios diagnósticos originales. El taller de consenso de Róterdam 2003 concluyó que el SOP es un síndrome de disfunción ovárica junto con los rasgos fundamentales del hiperandrogenismo y morfología de ovario poliquístico (OP). El SOP sigue siendo un síndrome y, como tal, no es suficiente un único criterio diagnóstico (tal como hiperandrogenismo u OP) para el diagnóstico clínico. Sus manifestaciones clínicas pueden incluir irregularidades menstruales, signos de exceso de andrógenos, y obesidad. La insulinoresistencia y elevación de los niveles séricos de LH son rasgos comunes en el SOP. SOP está asociado con un riesgo aumentado de diabetes tipo 2 y con eventos cardiovasculares. Sociedad Americana de Medicina Reproductiva.

Dr. Patricio Contreras Castro
Endocrinólogo, Santiago, Chile

En 1935 Stein y Leventhal describieron un grupo de 7 mujeres con trastornos menstruales, hirsutismo e infertilidad primaria o secundaria, en las cuales los ovarios —con múltiples quistes pequeños subcorticales— eran de gran tamaño, de 2 a 4 veces lo normal. Lo realmente novedoso era el hecho que la resección cuneiforme de un 50-75% del volumen ovárico restauró la ciclicidad menstrual y la fertilidad en 2 de las pacientes. Los cambios escleroquísticos ováricos habían sido descritos en 1844 por Chereau, y la resección parcial de los ovarios como método de tratamiento había sido propuesta por Goldspohn en 1914. El cuadro así descrito es una rareza. En 1962 Golzieder y Green redefinieron el cuadro al revisar 1.079 casos de ovarios poliquísticos, en los cuales la heterogeneidad clínica era la norma. Los 2 aspectos más relevantes, la anovulación y el hiperandrogenismo, se expresaban en alrededor de un 70% de los casos. En 1976 Givens amplió aún más el

concepto al redefinirlo como una condición no tumoral del ovario, caracterizada por una hiperplasia tecal y una hipersecreción androgénica LH-dependiente (los anticonceptivos hormonales provocaban una caída de la LH, una reducción teco-estromal y del tamaño ovárico, y una caída en la secreción ovárica de andrógenos). La mitad de las pacientes así definidas tenían tamaño ovárico normal. En 1980 Burghen reportó que la hiperinsulinemia era muy frecuente en el síndrome, lo que permitió descubrir que la resistencia insulínica era frecuente en estas pacientes, probablemente el doble que en mujeres sin este síndrome.

En 1990 una reunión de expertos convocada por el NIH llegó a un muy difícil consenso de criterios diagnósticos del síndrome, ya que este síndrome no tiene un marcador específico. Las pacientes debían tener hiperandrogenismo y/o hiperandrogenemia, debían ser oligo-anovulatorias, y no deberían ser portadoras de causas secundarias de poliquistosis ovárica como son la hiperplasia suprarrenal, los tumores androgénicos, el hipotiroidismo primario, las hiperprolactinemias, los Cushings o la acromegalia. Gran controversia causó la exclusión en el “consenso” del criterio de aspecto poliquístico del ovario a la ecografía, defendido por una minoría de participantes. Esta definición reinó por los siguientes 13 años e hizo del síndrome la endocrinopatía más frecuente en la mujer en edad reproductiva, afectando a un 3-7% de ellas.

En 2003 se organizó en Rotterdam otra conferencia de expertos para consensuar nuevos criterios diagnósticos del síndrome, esta vez convocada por la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología y la Sociedad Norteamericana de Medicina Reproductiva. Este nuevo consenso requiere descartar causas secundarias de poliquistosis ovárica así como la presencia de 2 de 3 elementos, ninguno sine qua non: oligo- o anovulación, hiperandrogenismo clínico y/o hiperandrogenemia, y evidencia de ovarios poliquísticos. En estos 4 años se ha producido una fuerte corriente disidente, liderada por

Ricardo Azziz, y otra corriente que defiende este nuevo consenso representada por Stephen Franks. El nuevo consenso implica la creación de 2 nuevos fenotipos del síndrome: a) pacientes ovulatorias con ovarios poliquísticos e hiperandrogenismo y b) pacientes oligo-anovulatorias con ovarios poliquísticos, pero sin hiperandrogenismo, que se agregan a los 2 fenotipos pre-existentes validados por la reunión del NIH de 1990: anovulación e hiperandrogenismo / hiperandrogenemia, con o sin ovarios con aspecto poliquístico.

El fenotipo más resistido es el que presenta anovulación y poliquistosis sin hiperandrogenismo / hiperandrogenemia. Así, la Androgen Excess Society, liderada por Ricardo Azziz, ha recientemente propuesto que el síndrome de ovario poliquístico sea considerado primariamente un desorden de exceso androgénico, vale decir, ponen el hiperandrogenismo como condición sine qua non. Esto descartaría a las pacientes sin hiperandrogenismo, aunque presenten oligo-anovulación y poliquistosis ovárica, como parte de los fenotipos del síndrome.

Si bien personalmente creo que lo central del síndrome es la coexistencia de oligo-anovulación e hiperandrogenismo ovárico, me inclino por un enfoque práctico que defina los 3 ejes terapéuticos que el médico debe resolver en pacientes portadoras del síndrome: hiperandrogenismo / hiperandrogenemia, oligo-anovulación y resistencia insulínica. En las pacientes que no buscan embarazo, el médico debe resolver los problemas y amenazas relacionados con el hiperandrogenismo y la resistencia insulínica, y debe proteger el endometrio con progestinoterapia cíclica para descamar el endometrio y prevenir la hiperplasia endometrial. Cuando la paciente busca embarazo, el médico debe promover la ovulación con antiestrógenos, inhibidores de aromataza e insulino-sensibilizadores (metformina y glitazonas), si la situación lo amerita.

La presencia de resistencia insulínica (en aproximadamente la mitad de los casos), especialmente cuando es congénita (por ejemplo en familia de diabéticos tipo 2), define como prioridad uno el uso permanente de estrategias de sensibilización insulina (baja de peso, actividad física e insulino-sensibilizadores), de gran éxito. Si la resistencia insulínica parece adquirida ya que la paciente es obesa y no hay elementos para pensar que haya un componente genético, fuera de la baja de peso y el ejercicio, los sensibilizadores a la insulina podrían no tener un papel relevante a largo plazo. El diagnóstico y magnitud de la resistencia insulínica son muy complejos dada la escasa confiabilidad del HOMA. El hiperandrogenismo se trata mejor con antiandrógenos (flutamida, finasteride), aunque pocos médicos se

sienten cómodos con su uso. El uso de contraceptivos hormonales puede agravar una resistencia insulínica pre-existente. Su uso ayuda muy escasamente a resolver las consecuencias del hiperandrogenismo.

En un análisis final, en un escenario que va desde la rareza del Stein-Leventhal hasta la falta de claridad de Rotterdam, el médico clínico debe asilarse en el sentido común: el síndrome de ovario poliquístico no puede centrarse en la ecografía ovárica, ya por una parte, la poliquistosis ovárica es mucho más frecuente que el síndrome (5/1) y por otra, las portadoras del síndrome con frecuencia no tienen apariencia poliquística en sus ovarios.

Dra Nora Moses

¿Los Consensos ayudan al diagnóstico y la selección terapéutica o limitan nuestro pensamiento solamente a las patologías relacionadas mas frecuentes?

Trece años han pasado desde el primer consenso en 1990 y el Rotterdam publicado en el 2004, de la endocrinopatía mas frecuente.

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) fue recientemente redefinido en el Consenso de Rotterdam (CR) por la presencia de dos de tres de las siguientes anormalidades: oligoanovulación o anovulación, hiperandrogenismo clínico o bioquímico y poliquistosis ovárica por ecografía. Además, para llegar al diagnóstico se exige la exclusión de otras etiologías. El SOP se presenta habitualmente en la adolescencia, como un estado hiperandrogénico, y se acompaña frecuentemente de alteraciones en la fertilidad, manifestadas por dificultad para lograr un embarazo o por complicaciones obstétricas como abortos en el primer trimestre, hipertensión o diabetes gestacional. El SOP está asociado con hiperinsulinismo en el 70% de las pacientes, dependiendo de los grupos étnicos, y en el 50% al 60% de los casos se asocia con obesidad.

Además de establecer los criterios mencionados arriba, el CR realizó un análisis y una revisión de los siguientes puntos: 1) cuáles son los andrógenos a medir y con qué métodos de medición, 2) qué características debe tener la ecografía ovárica, 3) la utilidad del dosaje de LH, 4) la necesidad de valorar la insulinoresistencia, 5) la evaluación de los riesgos a largo plazo y 6) la importancia de descartar otras etiologías.

Los criterios previos al CR, establecidos por el Nacional Institute of Health (NIH) en abril de 1990, definían al SOP como la evidencia de anovulación crónica asociada con hiperandrogenismo clínico o

bioquímico, siempre y cuando se hubieran descartado causas secundarias, entre las cuales se jerarquizaban: la hiperprolactinemia, los tumores productores de andrógenos, el hipotiroidismo, la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) por déficit de 21-hidroxilasa y el hiperkortisolismo. Como puede observarse, uno de los componentes fundamentales de la definición, tanto en el CR como en los criterios del NIH, es la exclusión de otras etiologías.

En cuanto al hirsutismo, si bien hay varias formas de clasificarlo, quizás la más frecuentemente utilizada en la clínica sea el score de Ferriman-Gallwey, debiendo las pacientes ser estudiadas cuando es mayor o igual a 8. Sin embargo, esta forma de evaluación es sumamente subjetiva y existen variantes étnicas; por otra parte, con la utilización de los nuevos métodos terapéuticos de depilación, como el láser o la luz pulsada, es posible que cuando las pacientes llegan a la consulta ya hayan recurrido a ellos, lo que dificulta la objetivación clínica del hirsutismo.

En cuanto a los marcadores de hiperandrogenismo bioquímico, el CR propone la medición de la ToL por equilibrio de diálisis o por método de cálculo. Este consenso considera que la ToT es un marcador poco sensible para el diagnóstico, que la DHEAS es útil para descartar organicidad de origen adrenal y que la D4A elevada suele acompañar a la HSC no clásica por déficit de 21-hidroxilasa. Sin embargo, dos autores de primera línea señalan la necesidad de medir ToT y ToL junto con dosajes que evalúen el estado metabólico (lípidos, glucosa e insulina). Rogelio Lobo sugiere realizar una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) a las pacientes con antecedentes familiares de diabetes o de enfermedad cardiovascular y a las que desean fertilidad y David Ehrman propone, además, dosar DHEAS, LH, FSH, D4A y PRL.

Otras consideraciones del CR acerca del diagnóstico de hiperandrogenismo son: a) que el hiperandrogenismo clínico alcanza para diagnosticar el estado hiperandrogénico, b) puntualiza sobre la importancia de contar con rangos propios de normalidad de las concentraciones de andrógenos a nivel poblacional en las mujeres con ciclos regulares ovulatorios, c) resalta que los valores considerados normales por los laboratorios y por 16's kits comerciales no son corregidos ni por edad ni por índice de masa corporal y que, además, se basan en valores de mujeres consideradas normales solamente por su ciclicidad, sin demostrar que se trata de ciclos ovulatorios, y d) advierte que es frecuente encontrar andrógenos en rango normal luego del uso temporario del anticonceptivos hormonales.

¿CÓMO DEBE INTERPRETARSE LA ECOGRAFÍA?

Según el CR, la ecografía es uno de los criterios mayores para el diagnóstico de SOP y destaca las siguientes características ecográficas: a) volumen ovárico aumentado (> 10 ml) que se calcula multiplicando los tres diámetros ováricos por 0.53, b) presencia de 12 o más folículos de 2 a 9 mm de diámetro en cada ovario (esta definición no se aplica a mujeres que toman anticonceptivos orales), c) no debe haber folículos dominantes de más de 10 mm, ni observarse cuerpo lúteo (en este caso, la ecografía debe repetirse en el próximo ciclo), y d) es suficiente con que un sólo ovario cuente con las características mencionadas. En cuanto a la técnica, si es posible, la ecografía debe realizarse por vía transvaginal, en la fase folicular temprana (días tres a cinco) o luego de una prueba de privación con progesterona.

Por último, cabe mencionar que el 26% de las mujeres sanas tienen una imagen ecográfica similar a la observada en la forma clásica del SOP. Por lo tanto, la presencia de una imagen ecográfica compatible con poliquistosis ovárica en ausencia de un desorden ovulatorio o de hiperandrogenismo no debe considerarse como SOP, presentando el 40% de las HNC21OH esas características.

¿DEBE EVALUARSE SIEMPRE LA PRESENCIA DE INSULINORRESISTENCIA ANTE LA SOSPECHA DE SOP?

El CR propone que no es necesario evaluar la insulinorresistencia en las pacientes con SOP. Por el contrario, David Ehrmann manifiesta que si no se valora la insulinorresistencia se desconoce su magnitud y, por lo tanto, el pronóstico reproductivo y metabólico. El mismo autor, al igual que Richard Legro, opina que los tests que miden la insulina en ayunas en relación con la glucemia, demostraron tener precisión para evaluar la resistencia insulínica comparados con el clamp euglicémico-hiperinsulinémico (gold standard) y que, al ser simples, son los que deberían utilizarse en estas pacientes. Mi opinión personal coincide con la de los autores mencionados arriba, ya que si no se evalúa la insulinorresistencia es más difícil identificar a las pacientes con SOP y elegir el tratamiento adecuado; además, la magnitud de la insulinorresistencia permite seleccionar la dosis óptima de metformina, ya que la bibliografía es amplia en este aspecto y la dosis puede ir desde 500 a 2250 mg por día (esta última es la dosis máxima). Por otro lado, la falta de respuesta a la metformina a dosis máximas, determina que debamos elegir otro insulinosensibilizador o la asociación de dos drogas de este tipo.

Por último, cabe mencionar que existen varias condiciones diferentes del SOP que pueden presentarse con insulinoresistencia, como por ejemplo: la obesidad en sus diferentes formas, la toma de ácido valproico (anticomercial), la corticoterapia exógena, los inmunosupresores, los antirretrovirales, el síndrome de Cushing, la acromegalia en actividad y el hiperparatiroidismo (recientemente incorporado).

¿CUÁLES SON LOS RIESGOS ASOCIADOS CON EL SOP?

La Asociación Americana de Diabetes considera al SOP como una entidad de riesgo para padecer trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono y, por lo tanto, considera que en estas pacientes debe realizarse una PTOG con 75 g de glucosa ya que, como aclara el CR, una glucemia normal en ayunas no excluye la presencia de intolerancia a la glucosa e incluso de diabetes tipo 2. En ese sentido, debido al aumento del riesgo cardiovascular en las mujeres con SOP, el CR resalta la necesidad de recomendarles a todas las pacientes que cambien sus hábitos alimentarios e incorporen la actividad física en forma regular. El CR también destaca el mayor riesgo de carcinoma de endometrio y de síndrome de apneas obstructivas del sueño en las mujeres con SOP.

VOLVIENDO AL TEMA DEL DIAGNÓSTICO ¿QUÉ ENTIDADES DEBERÍAN DESCARTARSE ANTE LA PRESENCIA DE HIPERANDROGENISMO?

Hemos visto que, según los criterios del NIH y del CR, para poder afirmar que una paciente tiene SOP clásico es necesario descartar otras etiologías. Las entidades que habitualmente se sugiere descartar son: la HSCNC-21OH, los tumores virilizantes y el

hipercortisolismo. Varias investigaciones han referido la proporción de los distintos diagnósticos etiológicos en pacientes hiperandrogénicas. Una de ellas evaluó a 1000 pacientes consecutivas que se presentaron con síntomas potencialmente relacionados con un exceso de andrógenos (oligo/amenorrea, disfunción ovulatoria, hirsutismo, virilización, alopecia o acné) y hallaron las siguientes entidades: a) SOP clásico: 82% de las pacientes; b) HSC por déficit de 21-hidroxilasa no clásica (es decir, de comienzo postpuberal): 1.5%; c) HSC clásica: 0.6%; d) hirsutismo idiopático: 5%; e) HAIRAN (hiperandrogenismo, insulinoresistencia y acantosis nigricans): 3% (esta entidad representa un grado más severo de SOP, con mayor riesgo metabólico); f) hiperandrogenismo clínico, andrógenos elevados y ciclos ovulatorios: 7% y g) tumores productores de andrógenos: 0.3%. En esta población no se reportó ningún caso de hipercortisolismo (Síndrome de Cushing). Cabe mencionar que los trastornos tiroideos, la hiperprolactinemia y el síndrome acromegálico también son entidades que hay que tener en cuenta en el diagnóstico diferencial del SOP.

Recientemente la Sociedad para el Exceso de Andrógenos, fundada en el año 2000 con mas de 200 miembros, hace un análisis de los diferentes fenotipos analizados por los diferentes consensos, sobre el análisis de publicaciones en ingles entre 1980-2005 que incluyan observaciones con mas de 100 sujetos en (MEDLINE DATABASES), un total de 527 artículos fueron sometidos a review, donde se enfatiza que el PCOS es un “desorden hiperandrogénico” y que la presencia de PCO ecográfica y oligomenorrea sin evidencias de hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico no es un PCOS.

Se adjunta tabla 5 con posibles fenotipos del PCOS de acuerdo a los 3 criterios

Este último consenso de la Sociedad de Exceso de Andrógenos enfatiza “el exceso de andrógenos es el defecto central “y su mayor rol fisiopatológico el hiperinsulinismo.

Características	Fenotipos potenciales														
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O
Hiperandrogenemia	+	+	+	+	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+
Hirsutismo	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-	+	-	-	+	-
Oligoanovulación	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Ovarios poliquísticos	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	-	+	-	-	-
Criterios NIH 1990	√	√	√	√	√	√									
Criterios Róterdam 2003	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√					
Criterios AES 2006	√	√	√	√	√	√	√	√	√						

+ Presencia; - Ausencia.

Tabla 5. Todos los posibles fenotipos basados en la presencia o ausencia de oligoanovulación, hiperandrogenemia, hirsutismo y SOP

Prof. Dr. Pablo Arias

Médico Endocrinólogo; Profesor Adjunto del Departamento de Fisiología, FMED-UBA; endofis@fmed.uba.ar

Subjefe (interino) del Servicio de Endocrinología del Hospital Francés, Buenos Aires, Argentina

Diferentes fenotipos del Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) y posibles alteraciones metabólicas

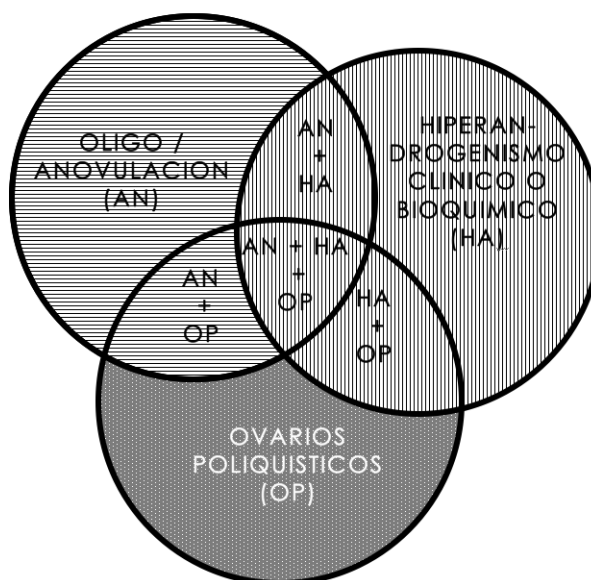
A diferencia del enfoque del síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) que enfatiza el aspecto de trastorno ovulatorio asociado a hiperandrogenismo, resumido en los criterios propuestos en 1990 y 2006 (1,21), la propuesta del Grupo de Consenso sobre el SOP de la European Society of Human Reproduction and Embryology / American Society for Reproductive Medicine, comúnmente llamado “Consenso de Rotterdam” (Tabla 1) incluye la presencia de alteraciones ováricas (poliquistosis y/o hipertrofia ovárica) detectadas ecográficamente como uno de los rasgos que caracterizarían a las pacientes con SOP. De esta manera, al sumar este elemento anatómico amplía la cantidad de fenotipos posibles a cuatro (Figura 1).

Desde su presentación oral en 2003 y su posterior publicación en 2004 (17) este consenso, con su repercusión sobre la nomenclatura, el diagnóstico y el pronóstico de esta endocrinopatía tan prevalente en la mujer de edad fértil, ha sido motivo de profundo debate; las críticas apuntan, entre otros elementos, a la consideración de pacientes sin hiperandrogenismo

(clínico o bioquímico) como portadoras del SOP (1,10), con el riesgo consiguiente de aumentar la heterogeneidad ya existente entre las mujeres con SOP, y de incrementar innecesariamente el número de personas afectadas, generando sobrediagnóstico: la asociación de alteraciones ováricas en la ecografía y disfunción ovulatoria puede ser el resultado de otras alteraciones del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico, o aún estar presente en determinadas fases del desarrollo puberal (19). Es importante tener en cuenta que el diagnóstico de este síndrome puede tener, para una mujer (y para sus familiares directos de sexo femenino) consecuencias muy relevantes, dados los trastornos clínicos asociados (hirsutismo, infertilidad, hemorragias disfuncionales), la necesidad de tratamiento crónico y el pronóstico desfavorable (mayor riesgo metabólico y, aparentemente, de presentar carcinoma endometrial y/o enfermedad cardiovascular).

La elevada frecuencia de presentación del SOP en mujeres jóvenes, que se aproxima al 10% y la demostrada asociación que este síndrome tiene con distintas alteraciones metabólicas asociadas a insulinoresistencia (14) hace de estas mujeres un grupo de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 cuantitativamente muy relevante y, dado que las manifestaciones clínicas llevan con frecuencia a la consulta, de detección relativamente fácil. En este sentido cabe preguntarse si los distintos fenotipos planteados en la figura 1 se comportan en forma similar en cuanto al incremento del riesgo de presentar insulinoresistencia y alteraciones metabólicas asociadas. Un razonamiento a priori lleva a tener en cuenta el impacto de la obesidad

Figura 1: los criterios diagnósticos del Consenso de Rotterdam delimitan la existencia de cuatro fenotipos posibles



sobre la presencia de estas alteraciones metabólicas, y a su papel como posible factor causal de hiperandrogenismo. La interrelación entre masa/distribución adiposa e hiperandrogenemia, conocida desde hace décadas (6,8,9) es puesta de manifiesto una vez más por el hecho de que las mujeres con alteraciones ováricas demostrables ecográficamente y oligoanovulación tienen, como grupo, una menor prevalencia de obesidad (3). La presencia de alteraciones metabólicas en estas mujeres sin hiperandrogenismo, diagnosticadas “a la Rotterdam” será, al menos hipotéticamente, menos frecuente.

Una revisión de la bibliografía disponible muestra que este tema ha ocupado a diversos investigadores; en la mayoría de las publicaciones es el hiperandrogenismo el rasgo que más frecuentemente está asociado a insulinoresistencia, y no la presencia de disfunción ovárica (oligoanovulación combinada con signos ecográficos). Ya en 2002, en una evaluación de 307 hermanas de pacientes con SOP, Legro y colaboradores demostraron que es el hiperandrogenismo per se el que permite identificar a las hermanas con insulinoresistencia, no siendo necesaria la presentación completa del síndrome para que esta alteración metabólica se manifieste (12). Teniendo en cuenta los criterios de 1990, la gravedad de los trastornos metabólicos se profundiza en las pacientes, que suman hirsutismo a la presencia de hiperandrogenismo bioquímico (5). Distintas evaluaciones realizadas en busca de la presencia de alteraciones metabólicas en los distintos fenotipos caracterizados por el consenso de Rotterdam fueron publicadas en los últimos dos años (2,3,11,16,20). En estos estudios, la prevalencia del SOP incrementó, al agregar el fenotipo definido por ovarios poliquísticos/alteraciones en la morfología ovárica y oligoanovulación (OP + AN) en 9-65%. La prevalencia de síndrome metabólico fue claramente inferior en las pacientes con OP + AN (2,16,20), mientras que en los distintos estudios se registraron diferencias en cuanto a

la presencia de hiperinsulinemia/insulinoresistencia y alteraciones lipídicas en este fenotipo. En el estudio que incluye el grupo más numeroso (casi 300 mujeres) de pacientes con SOP sin hiperandrogenismo (HA), los autores (3) encontraron que la prevalencia de obesidad estaba fuertemente asociada a la presencia de HA, y no de OP, y que la proporción de mujeres con disglucemia y/o insulinoresistencia fue muy superior en las pacientes con HA. Las mujeres con obesidad y SOP diagnosticado de acuerdo a los criterios de Rotterdam mostraron una prevalencia menor de hiperglucemia/hiperinsulinemia que aquellas con obesidad y SOP diagnosticado de acuerdo a los criterios NIH. El elevado número de pacientes incluido en este estudio permitió realizar un análisis de regresión univariada que demostró que tanto el HA como la obesidad se relacionaron con la presencia de hiperglucemia e hiperinsulinemia, y que el hallazgo ecográfico de OP no tuvo, aparentemente, relación alguna con las alteraciones metabólicas descritas. Por regresión multivariada, estos autores muestran que la variable más fuertemente asociada a las insulinoresistencia es el aumento de peso, y en segundo lugar el HA, mientras que las alteraciones en la morfología ovárica no tuvieron una asociación independiente con el trastorno metabólico. También la presencia de obesidad es claramente definitoria de la aparición de trastornos metabólicos en las pacientes estudiadas por Welt y colaboradores (20).

¿Qué relación existe entre la el rasgo anatómico (OP/hipertrofia ovárica) y un perfil metabólico adverso ? Según un estudio reciente de Legro y colaboradores, el diagnóstico ecográfico de OP no permite predecir el fenotipo metabólico (13). Pero por otro lado, un estudio realizado en 1995 (15) demostró que mujeres con OP sin HA no diferían en cuanto a la presencia de alteraciones metabólicas de aquellas con SOP definido por los criterios de 1990, siempre y cuando existiera la presencia de irregularidades menstruales. Sin embargo, estos autores no realizaron una corrección de los resultados

Tabla 1: Criterios diagnósticos elaborados del SOP por distintos grupos de trabajo (NIH 1990, ESHRE/ASRM 2003, AES 2006)

NIH 1990	Oligoanovulación crónica y manifestaciones clínicas o bioquímicas de hiperandrogenismo
ESHRE/ASRM 2003	Dos de tres alteraciones (oligoanovulación crónica - manifestaciones clínicas o bioquímicas de hiperandrogenismo – poliquistosis ovárica)
AES 2006	Disfunción ovárica (oligoanovulación crónica o poliquistosis ovárica) y manifestaciones clínicas o bioquímicas de hiperandrogenismo

por el peso de las pacientes, y el grupo de mujeres con OP e irregularidades menstruales sin HA presenta mayor índice cintura/cadera y niveles claramente disminuidos de SHBG. La presencia de irregularidades menstruales ha sido asociada, en otros trabajos, con una mayor prevalencia de insulinoresistencia e hiperinsulinemia (4,8); sin embargo, al menos en este último estudio, las pacientes con ciclos conservados tenían niveles más bajos de andrógenos circulantes y un grado mayor de obesidad que las mujeres con el espectro completo del SOP.

Resumiendo, si bien de acuerdo a la evidencia bibliográfica, la presencia de alteraciones metabólicas probablemente se asocie con mayor frecuencia a los fenotipos

1) hiperandrogénico (y más todavía, cuando éste se acompaña de manifestaciones clínicas como hirsutismo),

2) con aumento de la masa adiposa y/o alteración en la distribución de la misma, y

3) con repercusión sobre el desarrollo folicular resultando en oligoanovulación/trastornos menstruales,

resultaría totalmente erróneo soslayar la posibilidad de que las mujeres con oligoanovulación y/o alteraciones morfológicas ováricas sin hiperandrogenismo clínico o bioquímico presenten un perfil metabólico adverso. ¿Cómo responder entonces al problema que plantea el agregado a la consulta de un nuevo (y quizás numeroso) grupo de pacientes con una posibilidad probablemente baja (pero existente) de presentar riesgo metabólico? Desde el punto de vista práctico, la respuesta (con respecto a lo metabólico) es sencilla, parece casi una perogrullada: el camino lo marcan, entre otros, los propios autores del consenso de Rotterdam, al señalar la importancia de la evaluación metabólica adecuada (incluyendo la prueba de tolerancia oral a la glucosa) para establecer el nivel de riesgo en todos los fenotipos descritos. Resulta mínimamente invasivo para las pacientes y apenas oneroso para cualquier sistema de salud contar con los elementos básicos que permiten hacer, en forma gradual, el diagnóstico de alteraciones lipídicas o glucídicas, sin mencionar la relevancia de la detección de un perímetro de cintura aumentado. Contando con el diagnóstico preciso del grado de riesgo, se facilita enormemente la toma de decisiones en cuanto a la comunicación del mismo a la paciente, y a las conductas terapéuticas a implementar.

Bibliografía

1. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. 2006: Position statement: Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: An androgen excess society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 4237-45
2. Barber TM, Wass JA, McCarthy MI, et al. 2007: Metabolic characteristics of women with polycystic ovaries and oligo-amenorrhoea but normal androgen

levels: implications for the management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 66: 513-7

3. Broekmans FJ, Knauff EAH, Valkenburg O, et al. 2006: PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *BJOG* 113: 1210-7

4. Carmina E, Chu MC, Longo RA, et al. 2005: Phenotypic variation in hyperandrogenic women influences the findings of abnormal metabolic and cardiovascular risk parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 2545-9

5. Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, et al. 2005: Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. *Fertil Steril* 83: 1717-23

6. Ciampelli M, Fulghesu AM, Cucinelli F, et al. 1999: Impact of insulin and body mass index on metabolic and endocrine variables in PCOS. *Metabolism* 48: 167-72

7. Dewailly D, Catteau-Jonard S, Reyss AC, et al. 2006: Oligoanovulation with polycystic ovaries but not overt hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 3922-3927

8. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, et al. 1987: Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 65: 499-507

9. Evans DJ, Hoffman RG, Kalkhoff RK, et al. 1983: Relationship of androgenic activity to body fat topography, fat cell morphology, and metabolic aberrations in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 57: 304-10

10. Geithövel F, Rabe T 2007: The ESHRE/ASRM consensus on PCOS – an extended critical analysis. *Reproductive Biomedicine Online* 14: 522-35

11. Hassa H, Tanir HM, Yildiz Z 2006: Comparison of clinical and laboratory characteristics of cases with PCOS based on Rotterdam's criteria and women whose only clinical sign are oligo/anovulation or hirsutism. *Arch Gynecol Obstet* 274: 227-32

12. Legro RS, Bentley-Lewis R, Driscoll D, et al. 2002: Insulin resistance in the sisters of women with PCOS: Association with hyperandrogenemia rather than menstrual irregularity. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 2128-32

13. Legro RS, Chiu P, Kusanman AR, et al. 2005: Polycystic ovaries are common in women with hyperandrogenic chronic anovulation but do not predict metabolic or reproductive phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 2571-9

14. Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC, et al. 1999: Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes and impaired glucose intolerance in PCOS: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 165-9

15. Norman RJ, Hague WM, Masters SC et al.

1995 Subjects with polycystic ovaries without hyperandrogenemia exhibit similar disturbances in insulin and lipid profiles as those with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction* 10: 2258-61

16. Shroff R, Syrop CH, Davis W, et al. 2007: Risk of metabolic complications in the new PCOS phenotypes based on the Rotterdam criteria. *Fertil Steril* Apr 25 (Epub ahead of print)

17. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS Consensus Workshop Group 2004: Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human Reproduction* 19: 41-7

18. Trader BC, Pall M, Azziz R, et al. 2006: Prevalence of PCOS in a group of women presenting

with oligomenorrhea or hirsutism: NIH 1990 versus Rotterdam 2003 criteria. The 88th Annual Meeting of the Endocrine Society, Boston MA: 24-27

19. Trivax B, Azziz R 2007: Diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 50: 168-77

20. Welt CK, Gudmundsson JA, Arason G, et al. 2006: Characterizing discrete subsets of PCOS as defined by the Rotterdam criteria: The impact of weight on phenotype and metabolic features. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 4842-8

21. Zawadzki JK, Dunaif A 1992: Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. En: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, eds. *Polycystic ovary syndrome*. Boston: Blackwell Scientific Publications; 377-84