

Síndrome de ovario androgénico: Resistencia a la insulina y metformina

GUSTAVO GÓMEZ TABARES*, YULY NATALIA GUZMÁN YARA**

Introducción

El síndrome de ovario poliquístico —SOP— fue inicialmente descrito por Irving F. Stein y Michel L. Leventhal en 1935. Se considera uno de los desórdenes endocrinológicos más frecuentes en las mujeres y es un conjunto de signos y síntomas en los que se requiere una definición precisa debido a las implicaciones clínicas que posee este síndrome^{1,2}. En 1983, Kenneth Ryan encuentra una relación entre la hiperinsulinemia y el hiperandrogenismo, asociado con un aumento de la resistencia a la insulina.

El SOP es un desorden de exceso de andrógenos en la mujer y el diagnóstico se debe establecer con la evidencia clínica y/o bioquímica de hiperandrogenismo.

El hecho de que todos los pacientes con poliquistosis ovárica no tiene el SOP y que ovarios no poliquísticos se puedan incluir en el SOP ha generado controversia hasta en el nombre: se ha llamado síndrome de Stein Leventhal (1935), síndrome de ovario poliquístico, síndrome de ovario poliquístico androgénico, enfermedad ovárica poliquística, anovulación crónica hiperandrogénica y síndrome de ovario androgénico.

Definición

El síndrome se caracteriza por la existencia de anovulación crónica asociada a hiperandrogenismo, que se pone de manifiesto por el exceso de andrógenos ováricos suprarrenales circulan-

tes y por la presencia de signos de hirsutismo y acné³; también puede presentarse clínicamente como subfertilidad².

Los criterios diagnósticos propuestos por el NIH —Instituto Nacional de Salud— fueron la presencia de hiperandrogenismo y la anovulación crónica, con exclusión de otras causas específicas que podrían presentar estos mismos componentes; por ejemplo, hiperprolactinemia, enfermedad tiroidea, tumores productores de andrógenos e hiperplasia/disfunción adrenal¹.

Según la definición dada por ESHRE/ASMR (Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología/Sociedad Americana de Medicina Reproductiva) en el consenso en Rotterdam en 2003¹, el SOP se diagnostica cuando al menos dos de los tres siguientes hallazgos están presentes:

1. Oligo o anovulación.
2. Signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo.
3. Ovarios poliquísticos en la ecografía o la inspección directa (los criterios de ultrasonido para definir ovarios poliquísticos son la presencia de 12 o más quistes ováricos subcapsulares con un diámetro de menos de 10 mm o un aumento en el volumen de ovario de más de 10 ml³).

La Sociedad de Exceso de Andrógenos indicó en el 2006², que el síndrome debe ser considerado un desorden de la biosíntesis, es decir, en la utilización y/o el metabolismo de los andrógenos, donde estos están aumentados; así

* Ginecologo endocrinologo. Profesor titular y distinguido, Universidad del Valle.

** Residente Obstetricia y Ginecología. Tercer año. Universidad Surcolombiana de Neiva USCO. Rotante por la Clínica de Endocrinología Ginecológica, departamento OB-GIN. Universidad del Valle.

mismo, los tres criterios definidos son los enumerados a continuación:

1. Los signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo.
2. Disfunción ovárica (la oligoanovulación y/o la morfología de ovario poliquístico).
3. La exclusión de otras causas de hiperandrogenismo.

Debido a que no sería necesaria la presencia de visualización ecográfica de quistes ováricos y adicionalmente la importancia fisiopatológica del hiperandrogenismo, desde 1984 propusimos el uso del término síndrome de ovario androgénico (SOA) en lugar de síndrome de ovario poliquístico, y es el que usaremos en este artículo⁴.

La prevalencia de este síndrome es de 5-10% de las mujeres. Esta patología afecta la vida de la mujer tempranamente, desde el inicio de su pubertad⁵, y en relación con su apariencia física. El metabolismo de carbohidratos tiene un importante impacto en la subfertilidad. El SOA es una patología de etiología multifactorial, que requiere un enfoque diagnóstico acucioso, para lograr un manejo farmacológico integral, no solo con anovulatorios, que es lo usado generalmente, sino con otros fármacos útiles de acuerdo al trastorno del perfil hormonal en la paciente. Por esto se realizará una revisión de la fisiopatología, el manejo del síndrome y específicamente de las indicaciones de la Metformina en el síndrome de ovario androgénico, por su acción de disminución del hiperandrogenismo y mejora de la resistencia a la insulina.

Fisiopatología

El SOA se hace evidente clínicamente durante la adolescencia. Existen evidencias de que el inicio de la enfermedad ocurriría durante la vida fetal y la niñez. Se nombran algunos factores o asociaciones para el desarrollo del síndrome durante la adolescencia, como por ejemplo: bajo peso al nacer, ganancia rápida de peso durante los primeros años de vida, pubarquia prematura asociada a adrenarquia, adiposidad central y signos de resistencia insulínica en la niñez⁵.

En el síndrome de ovario androgénico se evidencian tres tipos de alteraciones relaciona-

das entre sí: una disfunción neuroendocrina (hipersecreción de LH), un trastorno metabólico (resistencia insulínica e hiperinsulinemia) y una disfunción de la esteroidogénesis y de la foliculogénesis ovárica.

Alteración neuroendocrina

En 1970, Yen y cols. describieron un fenómeno fisiopatológico básico en el SOA al encontrar niveles elevados de LH, asociados con cambios en la frecuencia y amplitud de sus pulsos, lo que denominaron secreción inapropiada de gonadotropinas.

El síndrome se caracteriza por un aumento de la secreción de hormona luteinizante (LH) y una secreción de hormona foliculoestimulante (FSH) dentro de parámetros normales o disminuida. En pacientes con SOA se ha visto un aumento de los pulsos de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), lo que se refleja en un aumento en la amplitud y frecuencia de los pulsos de LH².

Hasta el momento no se habrían identificado alteraciones en neurotransmisores causantes de estos cambios en secreciones de hormonas hipotalámicas e hipofisiarias y según revisiones se trataría de una alteración tipo disfunción hipotalámica secundaria a los niveles anormales (elevados) de andrógenos, un estro persistente e hiperinsulinemia. El aumento tónico de estrógenos sensibiliza los receptores de LH hipofisiarios a la GnRH y ejerce un mecanismo de retroalimentación negativa en la FSH. Este último efecto es el causante de que el crecimiento folicular se detenga en diferentes etapas del desarrollo y sea la causa de la micropoliquistosis. Esta es la razón por la cual vemos que la micropoliquistosis puede desaparecer en estos pacientes cuando restablecen los mecanismos de ovulación.

Alteraciones metabólicas

Se evidencia una resistencia a la insulina (RI) periférica que se expresa por una hipersecreción de insulina⁶. Al presentarse esto, se promueve una mayor secreción de andrógenos producidos por el ovario y las glándulas suprarrenales con el consecuente aumento de estrógenos, lo cual a su vez estimula la secreción de LH y además disminuye la síntesis

hepática de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), con lo cual aumenta los andrógenos en la forma libre, recordando que la forma libre de los andrógenos tiene mayor actividad biológica⁶.

La secreción aumentada de insulina se manifestaría desde la pubertad temprana y precede al hiperandrogenismo bioquímico⁷.

Se han descrito diversas teorías respecto al mecanismo por el cual se genera la resistencia insulínica en el síndrome de ovario androgénico; incluyendo mutaciones en receptores de insulina generando cambios en la señalización del receptor conocida como post receptor, y no en el receptor como tal; este síndrome es de etiología múltiple, con diferentes afectaciones a nivel genético y molecular.

En una población de pacientes con SOA se encontró⁷ que la mitad de las pacientes presentaba un defecto en la autofosforilación de la subunidad beta del receptor de insulina, el cual no se fosforila en residuos de tirosina, sino en residuos de serina, lo que detiene la señal; y en el otro 50%, el defecto podría estar en cualquier vía metabólica de la señalización de la insulina.

El síndrome de ovario androgénico tiene similitudes con relación a lo descrito en la diabetes mellitus tipo 2, la RI precede a la disminución de la tolerancia a la glucosa⁶ y su presentación y asociación con el SOA va entre el 20 y el 40%¹⁵.

Es importante mencionar que no todas las pacientes con SOA y RI desarrollarán una intolerancia a la glucosa y/o DM 2; en estos últimos casos debe presentarse otro tipo de eventos o factores desencadenantes, tales como predisposición genética, que generen disfunción de la células β -pancreáticas, llevando a falla pancreática, entre otros.

Aproximadamente un 25% de las pacientes con diagnóstico de SOA puede manifestarse sin resistencia insulínica, reconfirmándose su naturaleza multigénica compleja; en este caso no se heredan al mismo tiempo o no habrían mutaciones o cambios en genes relacionados con la resistencia a la insulina y los genes asociados a la disfunción reproductiva.

Alteración de la esteroidogénesis ovárica/suprarrenal

Es la disfunción principal en el síndrome y se caracteriza por una alteración de la biosíntesis de los andrógenos, recordando que en el ovario como en la glándula suprarrenal esta síntesis se realiza a través de una enzima denominada citocromo P450c17.

En pacientes con síndrome de ovario androgénico la actividad de esta enzima está aumentada, lo que lleva a una mayor producción de andrógenos ováricos y adrenales; la disfunción sería exclusiva del Síndrome de Ovario Androgénico al ser un evento en parte desencadenado por el exceso de LH y/o insulina, la cual potenciaría esta disfunción.

Además, debemos tener en cuenta que las pacientes con SOA que tienen el fenotipo androgénico tienen mayor cantidad de tejido adiposo, y es importante recordar que dicho tejido juega un papel fundamental en la fisiopatología del SOA, ya que tiene una función esteroidogénica intrínseca y es un tejido blanco para los andrógenos⁴.

El aumento de los andrógenos intraováricos altera el desarrollo de los folículos y, por ende, la etapa de la ovulación⁶.

El hiperandrogenismo adrenal funcional está presente en el 50 % de las mujeres con síndrome de ovario androgénico, y al medir niveles de sulfato de dehidroepiandrosterona—DHEAS—se determina una elevación.

Como vemos, el hiperandrogenismo es la piedra angular y el factor común denominador del SOA. Y sabemos que los andrógenos en la mujer proceden de los ovarios (células de la teca) las glándulas suprarrenales (aumento de DHEAS por la capa fasciculada) y la grasa periférica (obesidad androgénica, resistencia a la insulina).

De acuerdo con lo anterior, hemos propuesto que el ovario androgénico sea primario (patología enzimática ovárica), secundario (patología suprarrenal, especialmente deficiencia de 21 hidroxilasa incompleta) y terciario (hiperandrogenismo por resistencia a la insulina).

Alteración de la foliculogénesis

El síndrome de ovario androgénico se caracteriza por un aumento de folículos preantrales y antrales pequeños y un mayor reclutamiento folicular, menor selección folicular, con un aumento en el crecimiento de dos a tres veces mayor comparándose con una población sana y con persistencia de folículos productores de andrógenos.

Lo anterior se asocia con una detención del proceso de selección folicular, lo que explicaría la alteración de la ovulación.

La hormona antimülleriana (HAM) es una glicoproteína dimérica miembro de la superfamilia TGF β , producida en la mujer exclusivamente por las células de la granulosa. La hormona antimülleriana se utiliza como un marcador sérico de la reserva ovárica folicular.

Su concentración sérica es independiente de los pulsos de secreciones de las gonadotrofinas y, por lo tanto, refleja la reserva ovárica en cualquier momento de la vida de la mujer.

Se ha visto que los niveles de HAM están bajos o no detectables en el hipogonadismo por falla ovárica prematura, normales en amenorrea por falla hipotalámica e hiperprolactinemia y elevados en el SOA.

Se ha encontrado una relación entre la micropoliquistosis ovárica y los niveles elevados de HAM¹³. Se propone ahora como un marcador de micropoliquistosis ovárica (mPO) y que se puede incluir como un factor del SOA, en reemplazo de la mPO determinada ecográficamente^{13,14}. En consideración a lo anterior, la propuesta en curso para definición de SOA y diagnóstico diferencial de anovulación hiper y normoandrogénica es la siguiente. Ver tabla 1 y gráfica 1.

Metformina y síndrome de ovario androgénico

La Metformina hace su aparición como agente antidiabético oral en Europa en 1957; alrededor de 1995 hace su ingreso a Estados Unidos, año en que aparecen estudios que demuestran que disminuye la resistencia a la insulina periférica.

Tabla 1. Definición del síndrome de ovario androgénico y diagnósticos diferenciales de hiperandrogenismo

Oligo Anovulación	Hiperandrogenismo-genemia	Ham 35pmol/L 5 ng/ml	Diagnóstico
R +	+		PCOS/SOA
+	-	+	PCOS/SOA
-	+	+	PCOS/SOA
-	-	+	mPCO
+	-	-	Anovulación idiopática
-	+	-	Hiperandrogenismo

SOA se considera un desorden de la biosíntesis, utilización y/o metabolismo de los andrógenos (estos están elevados); debe tener presencia de:

1. Los signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo.
2. Disfunción ovárica (oligoanovulación y/o la morfología de ovario poliquístico).
3. La exclusión de otras causas de hiperandrogenismo
 - Hiperprolactinemia
 - Enfermedad tiroidea
 - Tumores productores de andrógenos
 - Hiperplasia/disfunción adrenal

Gráfica 1. HAM en reemplazo de mPCO. R: definición de Rotterdam

Además de otros efectos benéficos en pacientes con SOA y obesidad, en algunas pacientes se ha demostrado que ocasiona pérdida de peso, lo cual es un aspecto clínico fundamental; además, disminuye la aparición de diabetes mellitus tipo 2² y síndrome metabólico; también se evidenció la disminución de los niveles de andrógenos circulantes y el restablecimiento de ciclos menstruales regulares y ciclos ovulatorios. Por consiguiente, mejoran los resultados de la fertilidad. Lo anterior es debido a que los niveles anormales de insulina afectan el eje hipotálamo-hipófisis-ovario³, como también el uso de la glucosa en tejidos periféricos, tal como se explicó previamente.

Mecanismo de acción

Bioquímicamente, es encontrada como 1, 1 dimetil biguanida hidrocloreto, una biguanida usada en la actualidad para el manejo médico vía oral para diabetes mellitus tipo 2¹.

El mecanismo de acción exacto de la Metformina no se conoce por completo; sin embargo, la explicación por la cual la Metformina reduce la hiperglucemia es porque interfiere con la liberación hepática de glucosa y aumenta la sensibilidad de los tejidos periféricos a la acción de la insulina, lo cual llevaría a una mayor captación de glucosa por parte del tejido adiposo (adipocitos) y el tejido muscular, teniendo entonces este medicamento función antihiperlipemizante.

La Metformina modula la gluconeogénesis al originar el efecto supresor de la insulina e inhibir la estimulación dependiente del glucagón.

En las células musculares, incrementa la captación de glucosa (inducida por insulina), fomenta la síntesis de glucógeno (glucogénesis) y la oxidación de la glucosa, sin elevar la producción de lactato, mientras que en los adipocitos, estimula la lipogénesis, el transporte de glucosa y la oxidación de esta última.

No tendría actividad directa sobre las células beta del páncreas, de tal manera que los efectos del fármaco son resultado de sus mecanismos de acción en los tejidos periféricos; generando aumento de la unión de insulina a su receptor específico, favorece la fosforilación de los residuos de tirosina del receptor y estimula la acti-

vidad de la enzima tirosina kinasa, además promueve la translocación de ciertos transportadores de glucosa (GLUT-1, GLUT-4).

Contraindicaciones y efectos secundarios de la metformina

El efecto adverso más temible de la Metformina es la acidosis láctica, cuya incidencia es muy baja: de apenas 3 por cada 1000.000 pacientes/año.

La Metformina está estrictamente contraindicada en pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática o respiratoria avanzada, insuficiencia cardíaca congestiva, coronariopatías o arteriosclerosis avanzada. No se recomienda su uso en casos de pacientes con alcoholismo.

Por otro lado, se deberá administrar con precaución en enfermos de edad avanzada o muy debilitados o con patologías agudas que impliquen riesgos de alteración de la función renal: deshidratación (diarrea, vómitos), fiebre, estados infecciosos y/o hipotóxicos graves (choques, septicemias, infección urinaria, neumopatía).

La Metformina deberá ser suspendida, temporal o definitivamente, si aparece una sintomatología clínica que predisponga a la hipoxia tisular, como infecciones graves (principalmente urinarias), hemorragias importantes y anemia avanzada.

Para reconocer el efecto adverso más grave debemos tener presente que los primeros síntomas de acidosis láctica son: náuseas, vómitos, dolor abdominal, pérdida de apetito o letargamiento. La paciente debe consultar al servicio médico de urgencias si aparecen uno o varios de dichos síntomas, y, especialmente, si no tienen relación con el inicio de la medicación, el aumento de dosis, una causa alimenticia o medicamentos fácilmente identificables (antibióticos, analgésicos, etc.)⁸.

La Metformina se clasifica dentro de la categoría B de riesgo en el embarazo. La Metformina no es teratogénica en las ratas y las conejas, con dosis entre dos y seis veces (las utilizadas en la clínica). Además, parece ser que este fármaco no atraviesa la barrera placentaria.

La seguridad de la Metformina durante el embarazo ha sido evaluada con resultados sa-

tisfactorios, no se han visto anomalías congénitas ni resultados fetales adversos¹.

La Metformina se excreta en la leche, alcanzando unos niveles similares a los que se obtienen en plasma. Debido al potencial para causar hipoglucemias en el lactante, no se recomienda durante la lactancia; sin embargo, se han evaluado efectos en el crecimiento y el desarrollo motor y social en infantes sin evidencia de resultados adversos cuando se administra Metformina durante los primeros meses de lactancia¹.

Manejo de infertilidad en soa y asociación con metformina

Previo a iniciar inducción de ovulación en pacientes infértiles, es importante evaluar las causas de infertilidad en pareja para identificar la posibilidad del manejo de alguna patología de base identificable o cambios en los estilos de vida.

Cuando se completa la evaluación acuciosa y el enfoque de la pareja infértil, determinando así mujeres normogonadotrópicas-normoprolactinélicas eutiroideas (con eje hipotálamo hipofisario indemne) pero con posible disfunción ovárica secundaria a síndrome de ovario androgénico, el objetivo de la terapia es restablecer la ovulación normal (por medio del desarrollo monofolicular) usando medicamentos.

Dada la mejoría del SOA y la resistencia a la insulina lograda con la Metformina, se llevaron a cabo estudios que evalúan el efecto combinado de la Metformina con el citrato de Clomifeno para tratar la infertilidad en el SOA⁹⁻¹².

Los estudios realizados sugieren que la Metformina puede aumentar el número de ciclos ovulatorios y, cuando está asociado con Clomifeno, si se administra la Metformina aumenta aún más.

Teniendo en cuenta los estudios que tienen como población mujeres con infertilidad secundaria a anovulación y específicamente mujeres con síndrome de ovario androgénico, se demostró, comparando inducción de ovulación con citrato de Clomifeno, que la Metformina administrada sola es menos efectiva en inducir la ovulación.

Además, cuando se administra combinada con citrato de Clomifeno (como terapia adyuvante), aumenta la tasa de ovulación; sin embargo, no aumenta tasas de nacidos vivos².

Adicionalmente, se evidencia que en las pacientes con SOA que usan Metformina durante tres a seis meses y tienen tasas de ovulación de 60%, sin aumentar las tasas de embarazos, al utilizarse Metformina más citrato de Clomifeno durante el mismo periodo de tiempo, las tasas de ovulación fueron del 66% y las tasas de embarazo fueron del 34%.

Es de destacar que un hallazgo particular es que con la terapia adyuvante se aumentaba la tasa de nacidos vivos, en pacientes que tuvieran unas determinadas características en el grupo, tales como pacientes resistentes al Citrato de Clomifeno, definido como ausencia de ovulación luego de tres ciclos inducidos o uso de dosis máximas, y además obesas mórbidas³.

Dosificaciones de metformina

En los estudios se han utilizado dosis de 850 mg vía oral cada 8 horas; se presentan esquemas dirigidos a pacientes obesas con deseos reproductivos así:

1. Esquema de ejercicios y dieta para reducción de peso³, Metformina 6-12 meses y monitorización cada 6 a 8 semanas para determinar la ovulación al combinarse con Citrato de Clomifeno.
2. Previo al inicio de inductores de la ovulación tipo Citrato de Clomifeno, se inicia Metformina de 4 a 8 semanas.

La dosis inicial sería de 500 mg/día y se iría aumentando hasta llegar a una dosis diaria de 1500-2550 mg/día².

Uso de metformina y embarazo

Con relación a la pérdida gestacional temprana y el SOA se ha asociado un alto riesgo de aborto en el primer trimestre; algunos estudios han demostrado la efectividad de la Metformina disminuyendo las tasas de pérdida gestacional temprana en comparación con el uso de Citrato de Clomifeno.

Teniendo en cuenta las causas de aborto durante el primer trimestre, se encuentran como unas de las etiologías las condiciones protrombóticas; por ejemplo, se encuentra una elevación importante del factor inhibidor tipo 1 del activador plasminógeno —PAI— asociada a abortos; la Metformina promueve la regulación de los ciclos menstruales y, adicionalmente, los hace ovulatorios en las mujeres infértiles oligoamenorreicas con SOA; adicionalmente, la Metformina reduce la actividad del PAI, disminuyendo los niveles de insulina y su resistencia.

En conclusión, la administración de Metformina reduciría la tasa de aborto de un 73% a 10%, utilizándose durante todo el embarazo, sin presentarse casos de teratogenicidad.

Resistencia a la insulina y acantosis nigricans

Ya hemos revisado la asociación de las mujeres con SOA y la IR provocando hiperinsulinemia compensatoria². Teniendo claro este concepto, debemos destacar la relación con un cambio notorio e incómodo entre las pacientes que cursan con síndrome de ovario androgénico; dichas mujeres pueden experimentar un aumento de la oleosidad de la piel, secundaria a la estimulación excesiva de la unidad pilosebácea, secundaria a la elevación de los niveles de andrógenos.

Ni el aumento de actividad de las glándulas sebáceas ni el aumento de la producción ovárica de andrógenos se asocian a la aparición de acné, así que esta manifestación no debe considerarse como parte del espectro de síntomas ni signos en piel del SOA.

En cambio, la acantosis nigricans se ha observado entre el 5% y el 50% de las mujeres hiperandrogénicas y se relaciona con la presencia y la gravedad de la hiperinsulinemia¹⁵.

La acantosis nigricans se caracteriza por la presencia de piel oscurecida; placas con sensación a la palpación de ser aterciopeladas, aparecen en la nuca del cuello, en las áreas intertriginosas del cuerpo, tales como los pliegues de la piel y en las superficies de presión como los nudillos y codos. Los cambios histológicos consisten en hiperqueratosis epi-

dérmica y proliferación de fibroblastos dérmicos. Importante mencionar que no hay evidencia de un aumento del número de melanocitos o depósito de melanina a pesar del aparente aumento de la pigmentación en piel (Figura 1).



Figura 1. Acantosis nigricans en nudillos y ombligo. Insulina pre y pos 2 horas 75 g de glucosa 45 mUI-645 mUI, respectivamente.

El signo clínico de la acantosis nigricans se considera un indicador importante relacionado con la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus en los adultos, además la normalidad de los niveles de insulinemia se asocia con una mejoría en el aspecto de las áreas oscuras, por lo que se requieren estudios a profundidad para comprobar su utilidad en el ámbito clínico.

Entre las mujeres con síndrome de ovario androgénico-poliquístico, la acantosis nigricans puede ser un marcador de mayor riesgo de anomalías metabólicas y endocrinas. Un estudio retrospectivo de 401 mujeres con sospecha de síndrome de ovario androgénico-poliquístico encontró que entre las mujeres que

cumplían los criterios diagnósticos de síndrome de ovario poliquístico, la presencia de acantosis nigricans se asocia con mayores tasas de niveles elevados de testosterona libre, resistencia a la insulina, dislipidemia y el aumento de índice de masa corporal¹⁷.

Para pacientes en las que la reversión de la causa subyacente de la acantosis nigricans no es posible o en las que el grado de mejoría no es satisfactorio o que desean acelerar la mejoría de la apariencia estética de las lesiones, las terapias tópicas que normalizan la proliferación epidérmica, como los retinoides tópicos de actualidad y análogos de la vitamina D, pueden ser beneficiosas. Los retinoides sistémicos también se han utilizado para esta indicación, pero no están indicados para el tratamiento de la mayoría de los pacientes.

Esquemas de tratamiento con tretinoin 0,1% gel aplicado en áreas de acantosis nigricans por dos semanas, crema o loción de lactato de amonio al 12% un par de meses y una triple combinación de crema conteniendo tretinoin 0,05%, hidroquinona 4%, y acetinido de fluocinolona al 0,01% aplicada a diario por un mes han sido usados efectivamente, aunque con resultados inconsistentes en pacientes con acantosis nigricans (Figura 2).

Conclusiones

El síndrome de ovario androgénico es una enfermedad muy frecuente en adolescentes y mujeres adultas manifestada por síntomas y signos androgénicos, asociada en un porcentaje importante de casos con resistencia a la insulina.

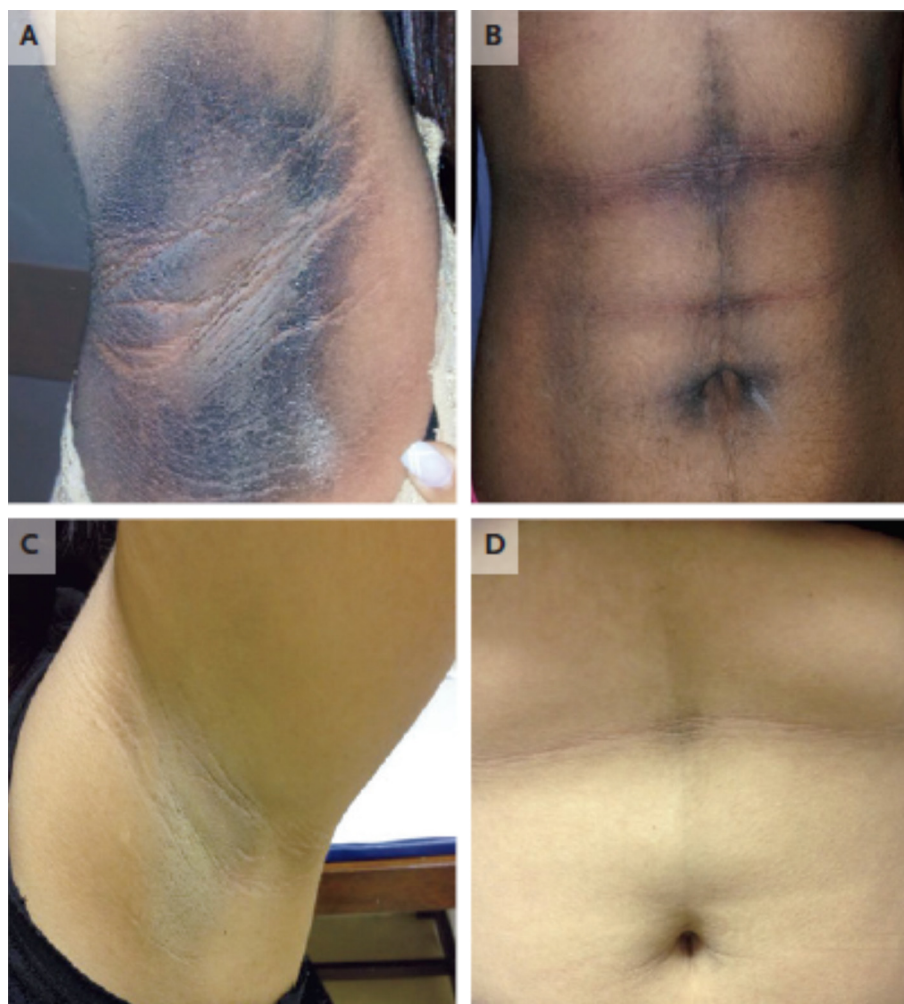


Figura 2. Antes y después de tratamiento por 6 semanas, después de normalización en glucosa, testosterona y niveles de insulina¹⁷

Este síndrome es de etiología multifactorial y la hiperinsulinemia es la causa de la mayoría de alteraciones bioquímicas producidas, por lo que se debe dar manejo a esta condición para beneficio de las pacientes, tanto a corto como a largo plazo.

El tratamiento inicial efectivo es la disminución de peso y los cambios en los estilos de vida saludable.

La Metformina es el anti-hiperglucemiante más utilizado para tratamiento de síndrome de ovario androgénico y sus acciones respecto a los cambios fisiopatológicos de la enfermedad son beneficiosas, pues mejora la biosíntesis, regula la secreción anormal de andrógenos y genera una mejor función ovulatoria (mejorando fertilidad).

Por lo anterior, se recomienda la utilización de la Metformina como tratamiento de pacientes con criterios diagnósticos de síndrome de ovario androgénico cuando está indicada.

El signo clínico de la acantosis nigricans está presente hasta en un 70% de pacientes con SOA y se considera un indicador importante relacionado con la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus en los adultos.

Referencias

1. Genazzani AD, Ricchieri F, Lanzoni C. Use of metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Womens Health (Lond Engl)* [Internet]. 2010; 6(4):577-93. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20597621>
2. Kini S. Polycystic ovary syndrome?: diagnosis and management of related infertility. *Obstet Gynaecol Reprod Med* [Internet]. Elsevier Ltd; 2016; 22(12):347-53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ogrm.2012.10.003>
3. Alchami A, Donovan OO, Davies M. PCOS?: diagnosis and management of related infertility. *Obstet Gynaecol Reprod Med* [Internet]. Elsevier Ltd; 2016; 25(10):279-82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ogrm.2015.07.005>
4. Gómez G, Herrera E, Escobar R, Romero R. Síndrome de Ovario Androgénico - SOA, Es un aspecto Clínico de múltiples estados hiperandrogénicos. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 1984; 35:199
5. Ethel Codner D. Síndrome de ovario poliquístico en la adolescencia: Diagnóstico y fisiopatología. *Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes*. 2010; 3(1):67-71.
6. Hashim HA. Twenty years of ovulation induction with metformin for PCOS?: what is the best available evidence? *Reproductive BioMedicine Online*. Elsevier Ltd 2016; 32(1):44-53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.09.015>
7. Peñaloza J. Ovario Poliquístico [Internet]. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*; 2015. p. 178-83. Disponible en: <http://108.163.168.203/web/revista/index.php/RPGO/article/download/1742/1712>
8. EcuRed.cu [Internet]. La Habana, Cuba; Metformina; 2016 [actualizado octubre 2016; citado 27 Ago 2016]. Disponible en: <https://www.ecured.cu/Metformina>.
9. Birch K, Gros N, Tønnes A, Petri M, Freiesleben C. Mono-ovulation in women with polycystic ovary syndrome?: a clinical review on ovulation induction. *Reprod Biomed Online* [Internet]. Elsevier Ltd; 2016; 32(6):563-83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2016.03.006>
10. Hofe J Von. Ovulation Induction. *Obstet Gynecol Clin NA* [Internet]. Elsevier Inc; 2016; 42(1):27-37. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2014.09.007>
11. Palomba S, Falbo A, La Giovanni B. Metformin and gonadotropins for ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. 2014; 12:3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3895676/>
12. Pardo L, Scarella A, Fuentes A. Inducción de ovulación?: ¿A quién, cómo y cuándo? *Revista de Obstetricia y Ginecología Hosp. Santiago oriente Dr. Luis tisé brousse*. 2012; 7 (1): 63-68.
13. Villarroel C, Merino P, Lopez P, et al. Polycystic ovarian morphology in adolescents with regular cycles is associated with elevated anti - Mullerian hormone. *Human Reproduction*. 2011; 26:2861-68.

14. Dewailly D, Gronier H, Poncelet E. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Human Reproduction*, 2011, Vol.26, No.11 pp. 3123-3129
15. Chang RJ. Polycystic Ovary Syndrome and Hyperandrogenic States [Internet]. Seventh Edition. Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management. Elsevier; 1926. 485-511.e7 p. Disponible en : <http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4557-2758-2.00022-6>
16. Enfermeriacuidadosymas.blogspot.com.ar [Internet]. Argentina: Enfermería, Cuidados y Más; 2013 [actualizado jul 2013; citado 27 Ago 2016]. Disponible en: <http://enfermeriacuidadosymas.blogspot.com.co/2013/07/acantosis-nigricans.html>
17. Cutaneous Findings and Systemic Associations in Women With Polycystic Ovary Syndrome. AUSchmidt TH, Khanijow K, Cedars MI, Huddleston H, Pasch L, Wang ET, Lee J, Zane LT, Shinkai K; SOJAMA Dermatol. 2016;152(4):391