Trabajos Originales

EFICACIA DE UN PROTOCOLO TERAPÉUTICO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO. ESTUDIO PROSPECTIVO

Rafael Gracia S. ^{1,2}, Daniel Veloso M. ^{1,2}, Claudia Véliz S. ^{2,a}

¹ Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Regional de Talca. ² Unidad de Medicina Reproductiva, Clínica del Maule, Talca.

^a Matrona

RESUMEN

Se propuso un protocolo consistente en educación continua, dieta, ejercicio y metformina a pacientes con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico. Se controlaron 55 mujeres en edad reproductiva, de abril de 2001 a mayo de 2004. Todas se controlaron al menos 3 veces, por un mínimo de 9 meses de seguimiento. Se realizaron exámenes de laboratorio y controles antropométricos. La edad promedio de las pacientes fue de 29 años. Hubo cambios significativos en las variables estudiadas y logramos demostrar que el protocolo propuesto es capaz de disminuir los riesgos metabólicos de esta enfermedad.

PALABRAS CLAVES: *Síndrome de ovario poliquístico, hiperandrogenismo ovárico, resistencia a la insulina, hirsutismo, anovulación crónica*

SUMMARY

It was proposed a consistent protocol in sistematic education, diet, exercises and metformin to consulting patients, who were diagnosticated of PCOS. Fifty five women in reproductive age were submitted to controls since April 2001 to May 2004. All the patients were submitted at least three times, with a follow up of at least nine months. Laboratory exams and antropometric controls were carried out. The patients' average age was twenty nine years old, we found significant changes in the studied variables and we succeeded to prove that the treatment protocol that had been proposed can diminish the metabolic risks of this disease.

KEY WORDS: *Polycystic ovary syndrome, hyperandrogenism, insulin resistance, hirsutism, chronic anovulation*

INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovario poliquístico (SOP), también denominado hiperandrogenismo ovárico funcional, es uno de los trastornos endocrino-lógicos más frecuentes en las mujeres en edad reproductiva (5-10%) (1, 2). El diagnóstico de SOP se define actualmente como la presencia

de irregularidad menstrual (oligomenorrea y/o amenorrea por anovulación desde la menarquia), hiperandrogenismo clínico (hirsutismo, acné, seborrea) o de laboratorio (aumento de los andrógenos circulantes) y ausencia de otras causas de hiperandrogenismo, como hiperplasia suprarrenal congénita, síndrome de Cushing o tumores secretores de andrógenos (3, 4).

La resistencia a la insulina se encuentra asociado fuertemente al SOP. Desde la descripción del síndrome de HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans) (5), hoy se considera que la mayoría de las pacientes con SOP presentan algún grado de resistencia a la insulina; el 40% de ellas desarrollan intolerancia a la glucosa y el 16% diabetes tipo 2, al final de la cuarta década de la vida (6).

La ecotomografía sugerente de SOP se considera un elemento coadyuvante y de descarte de otras patologías; su normalidad no descarta el diagnóstico (7, 8).

El tratamiento debe ser de largo plazo, con controles bien establecidos haciendo énfasis inicial en la educación a fin de lograr adherencia al tratamiento. Nuestras medidas deberán estar orientadas a corregir el hiperandrogenismo y las alteraciones metabólicas asociadas a resistencia a la insulina y al hiperinsulinismo (9).

La edad y el deseo o no de embarazo, son factores importantes a considerar, pero ninguna medida debe anteceder a la corrección de las alteraciones endocrino-metabólicas. Debemos tratar la obesidad y el sedentarismo con dieta y ejercicio. Con esta sola medida podemos reducir la resistencia a la insulina, los niveles de testosterona libre y lograr incluso la reanudación de la ciclicidad ovárica (10).

Finalmente, la resistencia a la insulina asociada al SOP, ha motivado el uso de drogas que disminuyan los niveles de insulina o que aumenten la sensibilidad tisular a ella. Entre ellas cabe mencionar principalmente a metformina; esta biguanida, ha demostrado ser útil en disminuir los niveles de insulina y andrógenos circulantes, aumentar la concentración de globulina transportadora de hormonas sexuales, disminuir el índice de masa corporal y reanudar la ciclicidad ovárica y la ovulación. Su uso precoz, especialmente en adolescentes con SOP y resistencia a la insulina, tanto obesas como no obesas, podría retardar e incluso prevenir la aparición de diabetes tipo 2 (11, 12, 13).

El objetivo de este estudio es probar que nuestro protocolo terapéutico para el SOP es capaz de modificar las alteraciones endocrino-metabólicas asociadas a esta enfermedad, tales como obesidad, dislipidemias, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia e hiperandrogenismo.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio prospectivo de las pacientes que consultaron en el policlínico de

fertilidad y gineco-endocrino del Hospital Regional de Talca y/o de la Unidad de Medicina Reproductiva de la Clínica del Maule, con diagnóstico de SOP y que cumplieran con los siguientes requisitos:

- Oligomenorrea y/o amenorrea o anovulación crónica.

- Hiperandrogenismo clínico (hirsutismo, acné o seborrea), o de laboratorio con índice de andrógenos libres mayor a 4,5.

- Sin otras causas de hiperandrogenismo según evaluación clínica y laboratorio (DHEAS, 17OH Progesterona).

- Sin diagnóstico de diabetes mellitus a su ingreso al protocolo.

- Tres controles mínimos en nueve meses de tratamiento con el protocolo propuesto.

Se les propuso un tratamiento y controles establecidos según el protocolo que se detalla a continuación:

- A todas las pacientes al ingreso se les registró la edad y se les realizó evaluación antropométrica con peso, talla, perímetros de cintura y cadera. Laboratorio: Perfil lipídico, glicemia basal (GB), glicemia a las 2 horas post carga con 75 g de glucosa (GPC), insulinemia basal (IB) y post carga con 75 g de glucosa a las 2 horas (IPC), testosterona y SHBG.

- Control cada 3 meses con examen físico y repetición de los exámenes de laboratorio.

- Se calculó en cada evaluación los siguientes índices: índice cintura cadera (ICC), índice de andrógenos libres (IAL), índice aterogénico de Castelli (IAC) (14).

- Sesión educativa en el primer control en grupos de 4 pacientes a cargo de profesional matrona, con la modalidad de charla, apoyo audiovisual y mesa redonda con preguntas y respuestas, destinado a educar a las pacientes sobre las características más importantes de la enfermedad.

- Educación para realizar ejercicio físico regular de tipo aeróbico, durante 30 minutos diarios y entrega de recomendaciones nutricionales sobre la base de una alimentación hipocalórica e hipograsa.

- Refuerzo educativo con la misma modalidad de mesa redonda en los controles posteriores.

- Prescripción de metformina en dosis de 1,5 a 2 g/día desde el inicio del protocolo.

Cada paciente se registró en ficha electrónica y los datos fueron analizados en planilla Excel y Sinfrit. Se analizaron las variables paramétricas con regresión logística simple y t de Student,

con intervalos de confianza de 95%. Para la presentación de los resultados se utilizaron las variables del inicio y a los 9 meses.

RESULTADOS

De 255 pacientes con diagnóstico de SOP pesquiasadas en el periodo del estudio, 55 cumplieron con los requisitos para la presente evaluación. La edad media de las pacientes al ingreso fue $29 \pm 6,9$ años (rango: 15-46 años).

En la Tabla I, se observa el grupo de 55 pacientes con la media para cada variable estudiada al inicio y al término, la desviación

estándar, el intervalo de confianza y valor p según t de Student. Hubo cambios significativos en el peso corporal, con una reducción media de 4 kilos (de 69,9 a 65,3 kilos; $p=0,01$), del índice cintura cadera ($p=0,0045$) y del índice de masa corporal ($p=0,006$) (Figuras 1, 2 y 3)

La relación colesterol total/HDL (IAC) se modificó en significativamente ($p = 0,01$), disminuyendo el riesgo aterogénico de Castelli de dos veces el promedio (4,5 a 7,1) a riesgo promedio (3,4 a 4,5) (Figura 4). No hubo cambios significativos de los triglicéridos.

Tanto la glicemia basal (87,9 mg/dl) como la glicemia post carga (105 mg/dl) se encontraron

Tabla I

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS CAMBIOS DE LAS VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS Y METABÓLICAS, ANTES Y DESPUÉS DE LA INTERVENCIÓN (N=55).

Variable	Media	$\pm$ DE	IC 95%	p
Peso	69,97 65,30	12,2 12,1	66,6 - 73,3 61,9 - 68,6	0,01
Índice cintura cadera	0,84 0,82	0,063 0,057	0,8 - 0,88 0,7 - 0,85	0,004
Índice de Masa Corporal	27,97 25,96	4,44 4,36	26,5 - 29,1 24,6 - 27,2	0,006
Índice Colesterol Total / HDL (IAC) (1)	4,75 4,03	1,70 1,07	4,2 - 5,21 3,7 - 4,33	0,01
Triglicéridos (2)	126,7 119,3	100,5 60,0	100,2 - 153,1 103,5 - 135,1	0,54*
Glicemia Basal (mg/dl)(3)	87,99 83,33	9,70 6,01	85,2 - 90,7 81,7 - 85,1	0,004
Glicemia Post Carga (mg/dl) (4)	105,00 109,90	30,55 32,88	97,0 - 114,2 100,6 - 119,1	0,87*
Insulina Basal (5)	17,40 11,05	13,33 7,38	13,1 - 21,1 8,9 - 13,1	0,01
Insulina Post Carga (6)	128,3 102,1	55,81 72,64	112,7 - 143,8 81,8 - 122,6	0,005
Índice de Andrógenos Libres (7)	7,34 3,76	4,73 1,91	4,8 - 9,8 2,6 - 4,6	0,005

(1) Riesgo medio: 3,4 – 4,5; riesgo 2 veces la media: 4,5 – 7,1.

(2) Normal < 150 mg/dl.

(3) Valor normal entre 66 y 112 mg/dl.

(4) Valor Normal < de 125 mg/dl. a las 2 horas post ingesta de 75 g. de glucosa

(5) Valor normal < 15 UI/ml.

(6) Valor normal < 60 UI/ml a las 2 horas post ingesta de 75 g. de glucosa

(7) Valor normal Relación Testosterona Total/SHBG < 4,5

(*) Diferencia no significativa.

Figura 1. Análisis estadístico del cambio en el peso corporal, antes y después de la intervención (n=55; p=0,01).

Figura 3. Análisis estadístico del cambio en el índice cintura/cadera, antes y después de la intervención (n=55; p=0,004).

Figura 2. Análisis estadístico del cambio en el índice de masa corporal, antes y después de la intervención (n=55; p=0,006).

Figura 4. Análisis estadístico del cambio en la relación colesterol total/HDL, antes y después de la intervención (n=55; p=0,01).

dentro de una media normal al inicio del tratamiento, descartándose el diagnóstico de intolerancia a la glucosa en un 96% del grupo en control. La glicemia basal a los 9 meses de seguimiento se redujo significativamente respecto de la glicemia basal al inicio (p=0,045), manteniéndose siempre dentro de rangos normales. Sólo una paciente (1,6%) del grupo estudiado presentó glicemia de 60 mg/dl a los 9 meses de tratamiento. Sin embargo, no se encontró un riesgo significativamente mayor de hipoglicemia respecto de las glicemias de ayuno

del grupo al inicio (Figura 4). No hubo diferencia significativa en la glicemia post carga al inicio y a los 9 meses de seguimiento (Figura 5).

Tanto los niveles de IB, IPC e IAL se encontraron con una media por encima de los valores normales aceptados para cada uno de ellos (15 UI/ml, 60 UI/ml y 4,5 respectivamente), al inicio del tratamiento (Tabla I). A los 9 meses, el mismo grupo disminuyó significativamente los niveles de IB, IPC e IAL (Figuras 6, 7 y 8).

Figura 5. Análisis estadístico del cambio en la glicemia basal ($n=55$; $p=0,004$) y post carga ($n=55$; $p=0,87$) antes y después de la intervención.

Figura 7. Análisis estadístico del cambio de la insulina basal ($n=55$; $p=0,01$) y post carga de glucosa ($n=55$; $p=0,005$), antes y después de la intervención.

Figura 6. Análisis estadístico del cambio de la insulinemia basal, antes y después de la intervención ($n=55$; $p=0,01$).

Figura 8. Análisis estadístico del cambio del índice de andrógenos libre, antes y después de la intervención ($n=55$; $p=0,005$).

DISCUSIÓN

Los resultados observados en nuestro estudio pueden ser consecuencia directa del protocolo terapéutico ejecutado en el grupo de pacientes. Aún cuando no se utilizó un grupo control, los cambios en algunos parámetros tales como IAL o IPC son fuertemente significativos y en todo caso no corresponden al curso natural de la enfermedad. El diagnóstico de SOP es particularmente importante debido a que identifica un

grupo de mujeres jóvenes a las que se les puede reducir el riesgo metabólico y cardiovascular (15, 16). Esto requiere de un equipo multidisciplinario con la capacidad de informar, educar respecto a la patología, fomentar cambios en la alimentación y actividad física, tratarlas en forma eficaz y oportuna y controlarlas en forma prolongada.

Los beneficios de su tratamiento en función del fomento de una vida saludable y prevención de otras patologías como infertilidad, diabetes

tipo 2, dislipidemias y obesidad están fuera de toda discusión. Por consecuencia, el manejo del SOP es a nuestro entender un desafío de insospechado impacto epidemiológico, que debe formar parte importante de los programas de control en la atención primaria de salud.

CONCLUSIONES

El protocolo terapéutico estudiado demostró ser eficaz al mejorar significativamente el peso corporal, el índice cintura cadera, la insulina basal y el índice aterogénico de Castelli y de andrógenos libres.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hull MG. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies. *Gynecol Endocrinol* 1987; 1: 235-45.
2. Franks S. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 853-61.
3. Zawdaski JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rationale approach. En: *Polycystic Ovary Syndrome*. Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR (eds), Boston: Blackwell; 1992; 377-84.
4. Guzick DS. Polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 181-193.
5. Barbieri RL, Ryan KJ. Hiperandrogenism, insulin-resistance and acanthosis nigricans syndrome: a common endocrinopathy with distinct pathophysiologic features. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147:90-101.
6. 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: 141-9.
7. Hassan MA, Killick SR. Ultrasound diagnosis of polycystic ovary syndrome in women who have no symptoms of polycystic ovary syndrome is not associated with subfecundity or subfertility. *Fertil Steril* 2003; 80(4): 966-75.
8. Franks S. Morphology of the polycystic ovary in polycystic ovary syndrome. En: *Polycystic ovary syndrome*. Dunaif A, Given JR, Haseltine FP, Merriam GR (eds), Boston: Blackwell; 1992; 19-28.
9. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *BMJ* 1986; 293: 355-9.
10. Huber-Buchholz MM, Carey DGP, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1470-4.
11. Sir-Petermann T, Maliqueo Y, Pérez-Bravo Francisco, Angel B, Carvajal F, del Solar MP, Benítez R. Síndrome de ovario poliquístico: la importancia de establecer su diagnóstico. *Rev Méd Chile* 2001; 129(7): 805-12.
12. McCarthy EA, Walker SP, McLachlan K, Boyle J, Permezel M. Metformin in Obstetric and Gynecologic Practice: A review. *Obstetrical and Gynecological Survey* 59(2):118-127; 2004.
13. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 327(7421): 951-3.
14. Castelli WP. Epidemiology of coronary artery disease. The Framing Ham Study. *Am J Med* 1984; 16: 4-12.
15. Cibula D, Cifkova R, Fanta M, Poledne R, Zivny J, Skibova J. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. *Human Reprod* 2000; 15: 785-9.
16. Talbott E, Zborowski JV, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu KP, Guzick D. Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome [review]. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; 28: 111-33.