
Síndrome de ovarios poliquísticos de origen extraovárico. Revisión.

José Terán Dávila y Alejandro D. Teppa-Garrán.

Servicio de Salud Reproductiva, Centro Colaborador del Programa Especial de Reproducción Humana de la Organización Mundial de la Salud. Maternidad "Concepción Palacios". Caracas, Venezuela.

Palabras clave: Síndrome de ovarios poliquísticos, hiperandrogenismo, suprarrenal.

Resumen. Una esteroidogénesis ovárica anormal es uno de los hechos establecidos en el síndrome de ovarios poliquísticos (SOP). Aunque ello implica un defecto ovárico intrínseco, también puede estar influenciado por factores extraováricos. Aunque de etiología desconocida, el SOP es una de las alteraciones endocrinológicas más comunes de la práctica ginecológica. Esta entidad se manifiesta, desde hallazgos ultrasonográficos de morfología ovárica poliquística, hasta la aparición de infertilidad, hiperandrogenismo y trastornos menstruales. Existe una serie de mecanismos implicados en la elevación de los andrógenos de origen extraovárico presentes en las pacientes con SOP. Entre estos factores, están involucrados los de origen central y periférico, aunado a disfunción adrenocortical y genéticos. De esta manera, las alteraciones producidas pueden involucrar aspectos genéticos, moleculares, bioquímicos, fisiológicos y endocrinológicos, incluso, en ocasiones, varios de ellos pueden interactuar al mismo tiempo. Los niveles elevados de andrógenos séricos pueden suprimir la producción de gonadotropinas a nivel hipofisiario, ya sea directamente o como producto de su conversión periférica, además de ocasionar las manifestaciones clínicas de acné, alopecia y la detención de la maduración folicular, por lo cual estas pacientes presentan trastornos menstruales, anovulación e infertilidad. Las características del SOP de origen extraovárico incluyen la elevación de la 17-hidroxiprogesterona en respuesta al test de ACTH y la supresión de andrógenos adrenales por la dexametasona. Es posible mejorar la función ovárica de algunas pacientes con SOP, cuando se asocian los glucocorticoides al tratamiento con citrato de clomifeno para inducir la ovulación, debido a la supresión de la secreción de ACTH.

Extraovarian Polycystic Ovarian Syndrome. Review.

Invest Clín 2001; 42(1): 51-78

Key words: Polycystic ovarian syndrome, hyperandrogenism, adrenal gland.

Abstract. An established fact in the polycystic ovarian syndrome (POS) is an abnormal ovarian steroidogenesis. Though this suggest an intrinsic ovarian defect, the syndrome could also be influenced by factors outside the ovaries. Although of unknown etiology, the POS is one of the most frequent endocrine disorders in the gynecologic practice. The disorder is characterized by ultrasound findings of enlarged polycystic ovaries, hyperandrogenism, menstrual disorders, obesity and including the appearance of infertility. There are a series of mechanisms involved in the extraovarian androgen increase in patients with POS. Among these mechanisms are implicated those of central and peripheral origin, genetic factors and adrenocortical dysfunction. In the same way, the alterations produced could imply genetic, molecular biological, biochemical, physiological and endocrinological factors. Sometimes all these factors could interact at the same time. The high serum androgen level could stop the pituitary gonadotropin production, either as a direct mechanism or as a result of its peripheral conversion. The increased androgens also explain the manifestations of clinical acne, hirsutism, and the detention in follicular ovarian maturation. All these manifestations are related with the menstrual disorders, anovulation, and infertility that these patients develop. The characteristics of the extraovarian POS include the 17-hydroxyprogesterone elevation in response to the ACTH test and the dexamethasone suppression of adrenal androgens. It is possible to improve the ovarian function in some patients with POS. This could be achieved with clomiphene citrate associated with glucocorticoids to induce ovulation.

Recibido: 02-05-2000. Aceptado: 18-12-2000

INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovarios poli-
quísticos (SOP) es una entidad ca-
racterizada por un desorden en la
foliculogénesis asociado a una ma-
yor tendencia en la secreción de an-
drógenos, que puede manifestarse
con anovulación, infertilidad, oligo-
amenorrea, obesidad, hirsutismo,

hiperinsulinemia, resistencia a la in-
sulina y dislipidemia (1). Funda-
mentalmente, el origen del exceso de
andrógenos es el ovario, el cual se
estima estar presente en alrededor
del 70% de las pacientes; no obstan-
te, también puede presentarse un
incremento de andrógenos adreno-
corticales (2) y, en este sentido, se
ha reportado que más de la mitad

de las pacientes con SOP cursan con niveles elevados de dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS) (2,3), así como también se ha documentado la existencia de valores séricos elevados de dehidroepiandrosterona (DHEA), androstenediona (A_4) y androstenediol (A_5), en pacientes con SOP (4). Moltz y col. (5), han realizado cateterización selectiva de venas adrenales y ováricas, y asimismo han demostrado una hipersecreción de andrógenos adrenales en pacientes con hiperandrogenismo.

Los mecanismos responsables del exceso de andrógenos extraováricos presentes en las pacientes con SOP no se conocen a plenitud; sin embargo, diversos estudios involucran la participación de factores de origen central, periférico, adrenocortical y/o genéticos, los cuales discutiremos en este capítulo, para lo cual es necesario que hagamos previamente un breve recuento sobre ciertos elementos fisiológicos.

EL EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-ADRENAL

Hormona hipotalámica liberadora de corticotropina (CRH)

La CRH es una hormona proteica constituida por 41 aminoácidos, que estimula la síntesis y liberación de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) (6). Es sintetizada principalmente por las motoneuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo, y a través de la circulación portal alcanza la adenohipófisis, en donde estimula la transcrip-

ción, síntesis y secreción del gen precursor de una serie de péptidos, como la ACTH, y opioides como la β -endorfina, conocido con el nombre de proopiomelanocortina (POMC) (7).

La CRH posee dos patrones fisiológicos pulsátiles de secreción: uno basal, de niveles constantes y otro intermitente, como respuesta ante situaciones de estrés; además, actúa sobre la eminencia media inhibiendo la secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), a través de mecanismos paracrininos y/o sinapsis axónicas entre grupos celulares.

Su mecanismo de acción molecular sobre el adrenocorticotropo, lo realiza, como cualquier hormona proteica, a través de un receptor específico en la membrana celular, que involucra como segundo mensajero al sistema adenilciclasa/monofosfato cíclico de adenosina (AC/AMPC) (8).

Hormona adrenocorticotropa

La ACTH es una hormona proteica constituida por 39 aminoácidos, que estimula el proceso de esteroidogénesis en la corteza de las glándulas suprarrenales y ejerce su acción sobre la regulación de la biosíntesis esteroidea de dos formas: una aguda, estimulando la secreción del cortisol como respuesta al estrés, y otra crónica, induciendo un incremento en la síntesis de RNA mensajero y de las enzimas pertenecientes a los citocromos P450sc (20,22-desmolasa), P450c11 (11 β -hidroxilasa), P450c21 (21-hidroxilasa)

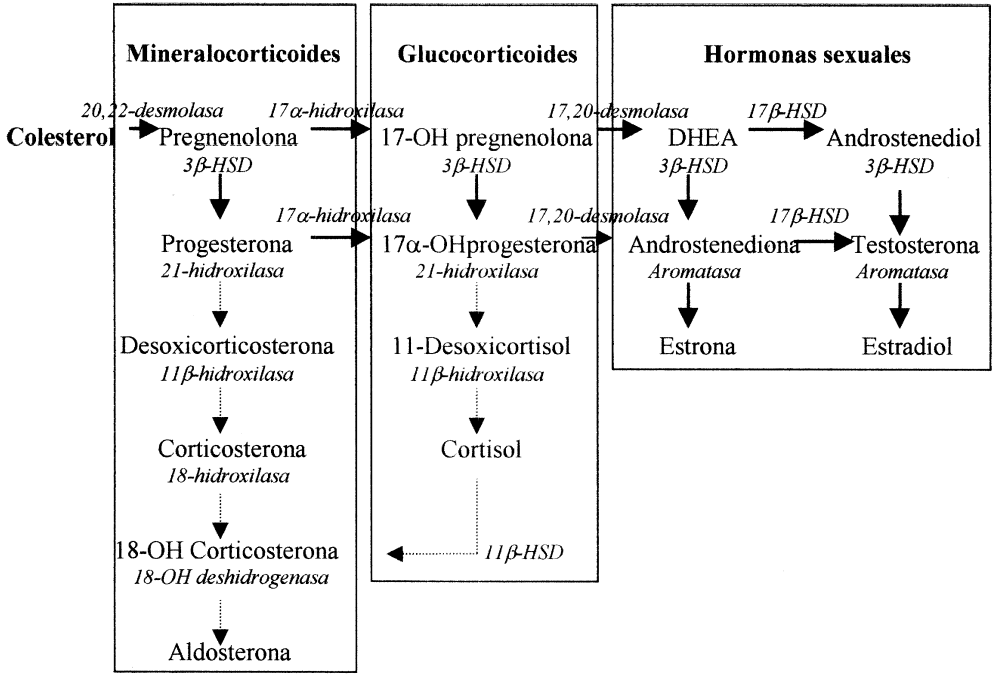


Fig. 1. Diagrama esquemático de la esteroidogénesis en los tejidos suprarrenal y ovárico. Obsérvese que las suprarrenales sintetizan, fundamentalmente, aldosterona y cortisol, mientras el ovario produce esteroides sexuales. Las flechas completas indican las vías compartidas por el ovario y las suprarrenales. Las flechas con puntos indican sólo la vía adrenal. 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, 3β-HSD; 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, 17β-HSD; 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, 11β-HSD.

y P450c17 (17 -hidroxiilasa/17-20 desmolasa) (6,9) Fig. 1.

De manera similar a la CRH, la colecistoquinina, la angiotensina II y la vasopresina estimulan la liberación de ACTH; no obstante, estos reguladores no tienen tanta efectividad como el primero (8). Además, existen otros neurotransmisores que facilitan la secreción de ACTH, como la serotonina y la acetilcolina, que estimulan directamente a ciertos receptores hipotalámicos, que respon-

den con descargas de CRH. Sobre este particular, se puede destacar que la vasopresina, la angiotensina II, la norepinefrina y la epinefrina tienen un mecanismo de acción diferente al CRH, en lo que se refiere a la vía de segundos mensajeros utilizada en la hipófisis, ya que todas ellas utilizan como segundo mensajero al sistema calcio/calmodulina-fosfolípidos ($\text{Ca}^{++}/\text{CaM-F}$) (8).

La secreción de CRH, ACTH y cortisol involucra patrones episódi-

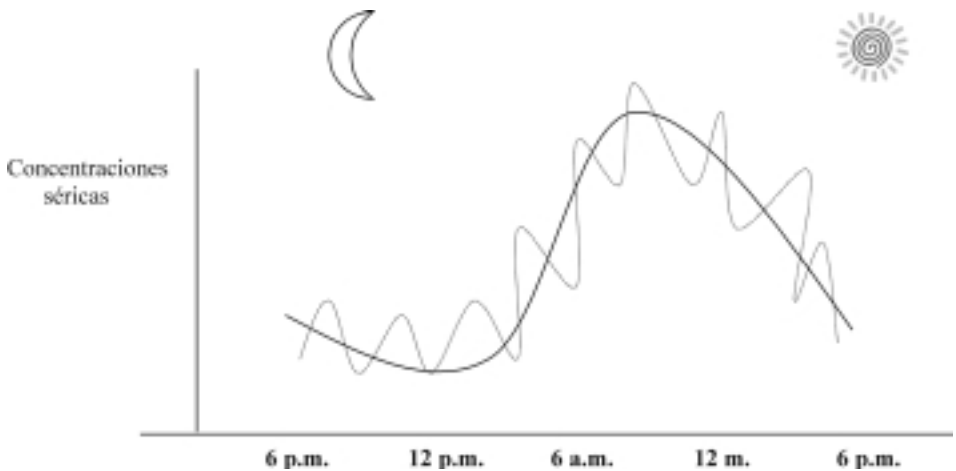


Fig. 2. Patrón diario de secreción de ACTH.

cos con variaciones diurnas, alcanzándose los máximos niveles en las primeras horas de la mañana (8 a.m.), así como un ritmo episódico o ultradiano, el cual ha sido menos estudiado (8, 9) (Fig. 2).

Es importante destacar que la ACTH posee cierta actividad melanocítica, lo cual se explica porque tanto la ACTH como las hormonas estimulantes de melanocitos α y β , provienen de un gen común y, además, porque comparten algunos aminoácidos en su estructura molecular. Este hecho explica, en parte, la hiperpigmentación de la piel observada en algunas pacientes con SOP, que cursan con niveles elevados de ACTH (6).

La ACTH actúa a través de receptores específicos ubicados en la membrana plasmática, utilizando el sistema adenilciclasa/AMPC para producir sus principales funciones en la glándula suprarrenal, a saber: regular la síntesis de glucocorticoides en la zona fasciculada de la cor-

teza y la síntesis de andrógenos en la capa reticular de la misma (8). Por otra parte, es necesario recordar que Hornsby y Gill (10), han señalado el papel imprescindible del ion calcio para que tenga lugar la unión entre la ACTH y su receptor.

Los glucocorticoides

Son hormonas esteroideas de 21 átomos de carbono, pertenecientes al grupo ciclopentanoperhidrofenantreno, con grupos hidroxilos en las posiciones 11, 17 y 21, un grupo cetónico en la posición 3 y un doble enlace en la posición 4,5 (11) (Fig. 3).

El cortisol es el esteroide natural más importante del cuerpo humano y el principal glucocorticoide, ya que posee el 95% de esta actividad en toda la economía. El paso limitante en la síntesis del cortisol es la conversión del colesterol en pregnenolona (P_5), paso que es regulado por la ACTH, quien estimula el clivaje enzimático de la cadena lateral del carbono 20 realizado por la

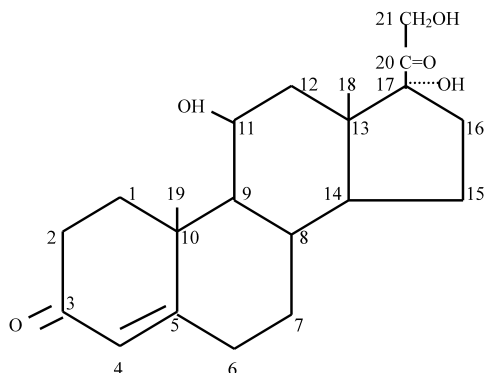


Fig. 3. Molécula de cortisol (21 átomos de carbono). Principal glucocorticoide. Se obtiene de la vía que se inicia con la 17-OH progesterona, con la acción final de la enzima 11 β -hidroxilasa sobre el 11-desoxicortisol. Es importante destacar la presencia del grupo cetónico en la posición 3, el doble enlace en la posición 4,5 y los grupos hidroxilo en los carbonos 11, 17 y 21, todo lo cual caracteriza su potencia metabólica.

20,22 desmolasa o liasa. El cortisol circula en el plasma unido en un 75% a una proteína 2-globulina llamada transcortina, y el resto unido a la albúmina o en forma libre. Los corticosteroides son metabolizados principalmente en el hígado, donde son conjugados en forma de glucoronidos, y en poca cantidad como sulfatos, y son excretados alrededor del 75% por la orina y el resto por las heces (6).

Los andrógenos

Los andrógenos son moléculas que provienen del colesterol y están conformados por 19 átomos de carbono. De acuerdo a su composición

estructural deriva la potencia metabólica; es decir, si presentan un doble enlace en la posición 5,6 y un grupo hidroxilo en el carbono 3, son andrógenos débiles, mientras que los de mayor potencia se caracterizan por poseer un grupo cetónico en la posición 3 y el doble enlace en la posición 4,5 (Figs. 4 y 5).

Como principales andrógenos se pueden señalar: la testosterona, la dehidrotestosterona, la A₄ y la DHEA y su metabolito sulfatado, DHEAS (12), los cuales son secretados por la corteza adrenal y los ovarios y, por otra parte, derivan de la conversión de ciertos esteroides en el hígado y tejidos periféricos (tejido adiposo, músculo, piel, etc.). La A₄ ejerce una potencia androgénica equivalente a sólo el 10% al 20% de la testosterona, de acuerdo a determinaciones realizadas mediante bioensayos, mientras la DHEA posee solamente el 5% de esa potencia, aunque el andrógeno más potente es la dehidrotestosterona, con una potencia de 1,5 a 3 veces superior a la testosterona, la cual proviene de la acción de la 5-reductasa sobre la testosterona. Del total de testosterona, el 50% proviene de la conversión periférica de la A₄, mientras el resto es producido en partes iguales por los ovarios y las glándulas adrenales. La A₄ es producida en cantidades similares por los ovarios y la corteza adrenal; sin embargo, el 90% de la DHEA y el 99% de la DHEAS son producidos por la corteza adrenal (12) (Tabla I).

Estas hormonas son importantes en las mujeres para la estimula-

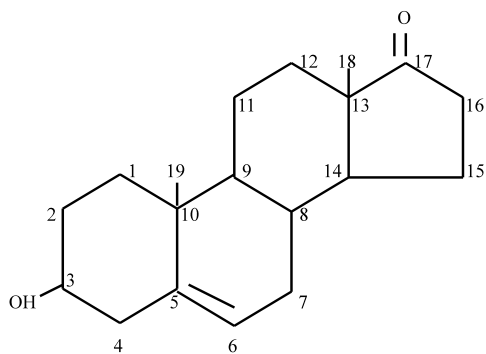


Fig. 4. Molécula de dehidroepiandrosterona (19 átomos de carbono). Proviene de la acción de la enzima 17,20- desmolasa sobre la 17-OH pregnenolona. Obsérvese el doble enlace en la posición 5,6 y el grupo hidroxilo en el carbono 3. De esta composición estructural deriva su baja potencia metabólica.

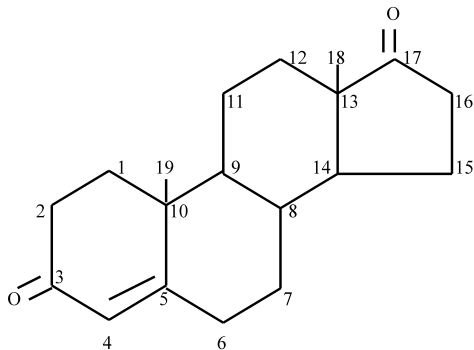


Fig. 5. Molécula de androstenediona (19 átomos de carbono). Proviene de la acción de las enzimas 3 β -HSD sobre la DHEA, o de la 17,20-desmolasa sobre la 17-OH progesterona. Obsérvese el doble enlace en la posición 4,5 y el grupo cetónico en la posición 3. De esta composición estructural deriva su mayor potencia metabólica, con respecto al andrógeno débil, dehidroepiandrosterona.

ción del crecimiento del vello corporal, la fuerza muscular, el balance positivo de nitrógeno y la libido, entre otros. En concentraciones anormalmente elevadas, como en el SOP, pueden ejercer efectos masculinizantes, tales como: seborrea, calvicie, trastornos menstruales, clitoromegalia, engrosamiento del tono de la voz, desarrollo muscular, etc. Por otra parte, la DHEA, DHEAS y la A₄

presentan un ritmo circadiano semejante al del cortisol, es decir, exhiben un *cenit* matutino y un *na-dir* vespertino (12).

La corteza adrenal

La glándula suprarrenal contiene dos órganos endocrinos diferentes: la corteza y la médula; no obstante, sólo haremos referencia a la corteza suprarrenal por su papel in-

TABLA I
FUENTE DE LOS ANDRÓGENOS EN LA MUJER ADULTA

	A ₄ (%)	T (%)	DHEA (%)	DHEAS (%)	DHT (%)
Ovario	49,5%	25%	< 1,5%	< 0,5%	< 0,1%
Corteza suprarrenal	49,5%	25%	95%	> 99%	< 0,1%
Conversión periférica	1%	50%	< 3,5%	< 0,5%	> 99%

(A₄) androstenediona. (T) testosterona. (DHEA) dehidroepiandrosterona. (DHEAS) dehidroepiandrosterona sulfato. (DHT) dehidrotestosterona.

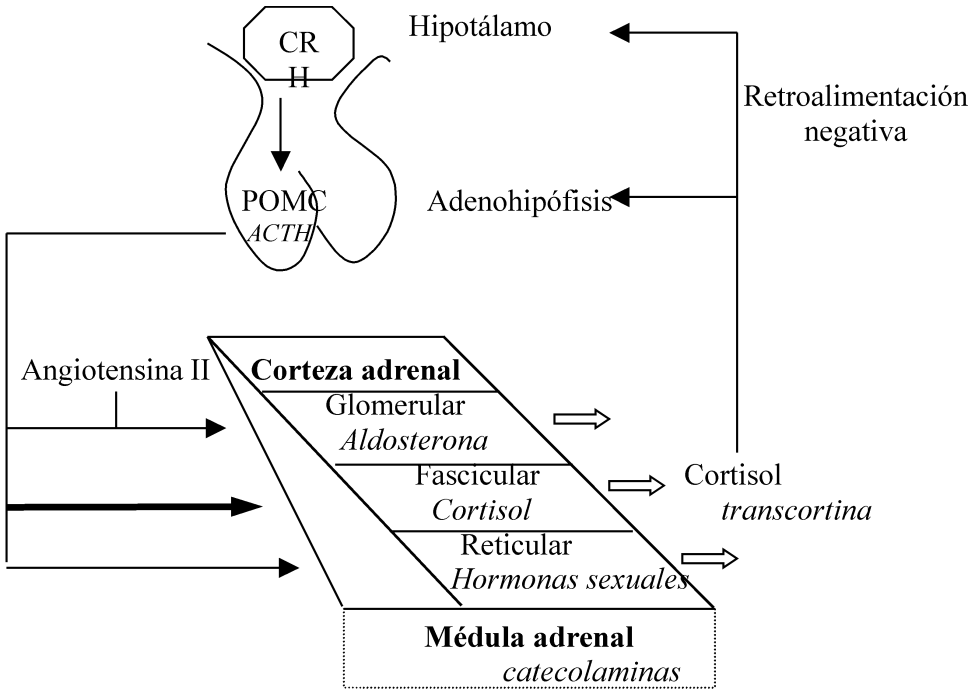


Fig. 6. Interacción del eje hipotálamo-hipófisis-corteza suprarrenal. Hormona liberadora de corticotropina, CRH; hormona adrenocorticotropa, ACTH. Proopiomelanocortina, POMC.

volucrado en la síntesis de esteroides (Fig. 6).

Embriológicamente, la corteza suprarrenal se desarrolla a partir del epitelio celómico de la superficie media del pliegue urogenital (6). Este mismo epitelio origina las células granulosas del ovario. La corteza adrenal ocupa alrededor del 80% al 90% del volumen de la glándula suprarrenal y está conformada por tres zonas con funciones diferentes: la zona más externa o glomerular, la cual sintetiza mineralocorticoides, principalmente aldosterona; la zona media o fascicular, que secreta glu-

cocorticoides (cortisol); y la zona interna o reticular, que sintetiza andrógenos, fundamentalmente DHEA (6). Además, la corteza adrenal sintetiza y libera pequeñas cantidades de estrógenos, testosterona y A₄ (6).

La corteza suprarrenal produce todos estos compuestos a partir del mismo precursor: el colesterol, y mediante diferentes complejos enzimáticos, pertenecientes al citocromo P450 (6). El colesterol es sintetizado, en parte por la glándula suprarrenal, pero la mayor parte deriva de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) circulantes.

MECANISMOS RESPONSABLES DEL EXCESO DE ANDRÓGENOS EXTRAOVÁRICOS PRESENTES EN LAS PACIENTES CON SOP

La inmensa mayoría de las pacientes que presentan un hiperandrogenismo suprarrenal funcional tienen origen idiopático. De esta manera, cuando se establece una función suprarrenal elevada, solamente en el 10% de las pacientes es posible confirmar un elemento fisiopatológico con exactitud, como por ejemplo una hiperplasia adrenal congénita no clásica (13). No obstante, existen varios factores causales del hiperandrogenismo adrenal en las pacientes con SOP, los cuales involucran un origen central, periférico, adrenocortical y/o genético y, además, cabe señalar a la pseudociesis, que la citamos como una variante del SOP extraovárico. Todos estos factores los ampliaremos a continuación:

a) Factores centrales: disfunción eje HHA, incremento secreción o sensibilidad de la hormona estimulante de la corteza adrenal, estrés psicológico, endorfinas, catecolaminas, prolactina.

b) Factores periféricos: alteraciones en el metabolismo de los andrógenos adrenales, obesidad, estrógenos, andrógenos ováricos, insulina y leptina.

c) Disfunción adrenocortical: hiperactividad adrenocortical, hiperplasia adrenal congénita (variedad no clásica), deficiencia de la enzima 11-hidroxilasa, alteraciones en la regulación del citocromo P450c17, deficiencia de la enzima 3-HSD, de-

ficiencia de la enzima 11-deshidrogenasa, estearasa de colesterol, adrenarca exagerada.

d) Factores genéticos y pseudociesis (variante del SOP).

FACTORES CENTRALES

Disfunción del eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal (HHA)

La participación del eje HHA puede observarse, en parte, de acuerdo al comportamiento de la ACTH. De esta manera, podemos señalar que la regulación de ACTH, al involucrar estímulos de retroalimentación negativa ejercidos por los glucocorticoides, además de efectos estimulatorios por parte de CRH, vasopresina, angiotensina II y norepinefrina, podría involucrar alteraciones en el ámbito fisiológico, bioquímico o molecular, por lo menos conceptualmente. Sin embargo, en la práctica no se han encontrado diferencias en cuanto a niveles séricos, ritmo circadiano y pulsatilidad de la ACTH entre pacientes con SOP y controles, así como ninguna correlación entre los valores de DHEAS y de ACTH en sangre (14). En esta misma línea de investigación se encuentran Azziz y col. (2), quienes no han encontrado alteraciones del eje HHA, y señalan que no existe una exagerada secreción hipofisaria de ACTH a la estimulación por CRH, en pacientes con SOP. Por otra parte Güven y col. (15), indican que no existen diferencias, tanto en el número como en la afinidad de los receptores para glucocorticoides, entre las pacientes con SOP y los con-

troles, que pudieran sugerir alteraciones del eje HHA en estas pacientes. Aunque por otra parte, Invitti y col. (16) reportaron que puede existir cierto desorden en la secreción de cortisol en las pacientes con SOP, debido a un discreto incremento en la frecuencia y amplitud de los pulsos de ACTH. Por otra parte, existe una mayor secreción de DHEA al estímulo de la ACTH, sin modificar los niveles de cortisol (12). No obstante, es posible que las alteraciones en el eje HHA descritas en algunas pacientes con SOP, sólo estén presentes en aquellas pacientes con exceso de andrógenos adrenales.

Hormona estimulante de la corteza adrenal (CASH, en inglés)

Se ha propuesto la existencia de una hormona de origen hipofisiario, que actúa sobre la corteza adrenal directamente, la cual se presume deriva de la misma molécula precursora que la ACTH y que sería responsable del exceso de andrógenos adrenales en ciertos pacientes con SOP (17). Esta hormona, es un polipéptido regulador ectópico de la síntesis de andrógenos, el cual mantiene cierta relación con la ACTH. En el caso particular del SOP, la relación ACTH/CASH se encuentra disminuida, lo cual favorece la producción de andrógenos; mientras que si la relación está aumentada, hay tendencia a mayor producción de cortisol (18).

Estrés psicológico, endorfinas y catecolaminas

Orenstein y col. (19), han reportado que las pacientes con hipe-

randrogenismo presentan usualmente algún grado de sintomatología psicosexual, depresión o ansiedad. Por tanto, el estrés psicológico puede afectar al eje HHA, cuyo mecanismo podría explicarse por alteraciones en la secreción de ACTH u otros productos de la POMC, incluyendo a las endorfinas, así como por la descarga de catecolaminas por el sistema nervioso central (SNC) o la médula adrenal, o una mayor sensibilidad adrenocortical (12). Cualquier situación de estrés puede incrementar hasta 6 veces los niveles circadianos de CRH, asociado a su vez con elevaciones de los niveles de ACTH y corticosterona. La hiperproducción de ACTH, como respuesta al estrés, involucra la estimulación del sistema límbico, fundamentalmente de la región del hipocampo y la amígdala (6). Es conocido que durante una respuesta al estrés se descargan a la circulación fragmentos de POMC, tales como ACTH, lipotropina (LPH) y β -endorfina. Así mismo, Givens y col. (20), reportaron niveles incrementados de β -endorfina y β -LPH en pacientes con hirsutismo, hiperandrogenismo y oligomenorrea en comparación con los controles. Además, Lobo y col. (21), señalan una significativa correlación entre valores séricos de β -endorfina inmunoreactiva y de DHEAS, tanto en pacientes con SOP como en controles. Se ha sugerido que los opioides endógenos ejercen un control inhibitorio sobre el eje HHA, el cual pudiera estar reducido o inoperativo en el caso de las pacientes con SOP con hipersecreción de andrógenos

adrenales (22). En forma similar a lo sucedido con los productos del POMC, el estrés también incrementa la secreción de catecolaminas. En este sentido, Lobo y col. (23), demostraron una secreción aumentada de metabolitos de las catecolaminas en pacientes con SOP, los cuales puedan estar asociados al aumento de los niveles de andrógenos adrenales circulantes.

Adicionalmente, Kleitman y Holzwarth (24), han reportado la presencia de axones de tipo noradrenérgico y dopaminérgico en la corteza suprarrenal. Existen evidencias que sugieren un importante papel en la esteroidogénesis de estos axones adrenocorticales de la corteza suprarrenal, los cuales pudieran estar comprometidos en el caso de algunas pacientes con SOP de origen extraovárico.

Hiperprolactinemia

Entre los mecanismos responsables del aumento de andrógenos adrenales es conocido la participación de la prolactina (25). Desde hace más de 20 años se han detectado receptores para prolactina en la glándula suprarrenal de animales de experimentación (26) y, en otros estudios, realizados en pacientes con hiperprolactinemia, se han encontrado mayores niveles de DHEAS, testosterona, androstenediol y A₄ libres (25). Es posible, que la hiperprolactinemia esté involucrada en el incremento de los niveles de DHEAS en algunas de las pacientes con SOP, posiblemente como consecuencia de una estimulación directa

o, más bien, secundario a una mayor concentración de estrona (E₁), producida a su vez por una mayor aromatización de la DHEAS circulante (12).

Es interesante señalar, que en algunos casos de pacientes anovulatorias con SOP, que presentan concomitantemente galactorrea y/o hiperprolactinemia, tratadas infructuosamente con citrato de clomifeno, se ha podido inducir la ovulación al asociar 2-bromo-alfa-ergocriptina al tratamiento (27). Sobre este particular, Lobo y col. (28), han reportado una disminución de los niveles de DHEAS concomitante a una baja similar de los valores séricos de prolactina en pacientes con hiperprolactinemia tratados con el mismo medicamento.

FACTORES PERIFÉRICOS

Alteraciones en el metabolismo de los andrógenos de origen adrenal

Un compromiso en el metabolismo de los andrógenos de origen adrenal se puede observar, a menudo, en las pacientes con SOP. Por esto, un trastorno en el aclaramiento (*clearance*) de DHEA o de DHEAS puede producir la elevación de estos andrógenos en estas pacientes. En este sentido, Haning y col. (29), han encontrado una mayor producción y menor aclaramiento de DHEAS en pacientes con hirsutismo respecto a controles. Además, se puede asociar alteraciones en la velocidad de sulfatación y/o de desulfatación de la DHEA (12). Por otra parte, se ha especulado que la

liberación pulsátil anormal de andrógenos podría alterar el patrón de secreción por pulsos de la hormona luteinizante (LH) (30).

La obesidad

Cabe destacar que la mayoría de las pacientes con SOP presentan algún grado de obesidad; por tanto, es posible pensar que esta entidad tenga alguna participación en el origen del hiperandrogenismo. El SOP es una condición familiar, cuyo origen probablemente se remonta a la adolescencia, y se relaciona con aumento de la ganancia de peso durante la pubertad (31). Los mecanismos por los cuales se desarrolla el SOP en las pacientes obesas son diferentes a los presentes en las mujeres delgadas. En general, las mujeres obesas se caracterizan por presentar un aumento de la resistencia periférica a la insulina, mientras que las mujeres delgadas con SOP, el desorden básico consiste en aumento de la pulsatilidad de LH y de la hormona del crecimiento (GH) (32).

Las mujeres obesas presentan un mayor grado de lipólisis en el tejido adiposo abdominal, lo cual incrementa el nivel de ácidos grasos en la circulación portal y, como consecuencia, se dificulta la extracción hepática de insulina y de este modo se inicia, o se empeora, el grado de hiperinsulinismo (33). Por otra parte, el aclaramiento de los andrógenos adrenales parece que es mayor en las mujeres obesas, lo cual se explica, principalmente, por la mayor aromatización periférica existente y

por un bajo grado de actividad de la enzima 17 -hidroxiesteroide deshidrogenasa (17 -HSD) que promueve la conversión de A_4 a testosterona y, además, por la acumulación de lípidos en los adipocitos y trastornos en la tasa de conjugación de las hormonas esteroideas (12).

Los estrógenos

La conversión periférica de andrógenos a estrógenos puede suprimir la producción de gonadotropinas a nivel hipofisario, debido a la retroalimentación negativa ejercida por la E_1 , lo cual puede conducir a anovulación crónica (34). Por otra parte, la mayor cantidad de DHEAS circulante, produce grandes cantidades de E_1 al ser aromatizado (12), lo cual puede causar, a su vez, hiperprolactinemia.

Andrógenos de origen ovárico

Se ha señalado como causa de la disfunción adrenocortical en pacientes con SOP una secreción aumentada de andrógenos de origen ovárico. Se ha encontrado que las pacientes con niveles elevados de testosterona presentan a su vez mayores valores séricos de 17 -hidroxiprogesterona (17 -OH- P_4) y una mayor relación 17 -OH- P_4 /cortisol posterior a una prueba de estimulación adrenal (12). En un intento por estudiar el papel de los andrógenos ováricos en la función adrenocortical, Steingold y col. (35), suprimieron la secreción de gonadotropinas y esteroides ováricos mediante la administración de agonistas de GnRH; no obstante, aunque el tratamiento

normalizó los niveles de A_4 y de testosterona, el cambio en los valores de DHEAS no fue significativo. Por tanto, los andrógenos de origen ovárico parecen tener poco impacto sobre la esteroidogénesis adrenocortical y los niveles de andrógenos adrenales circulantes.

La hiperandrogenemia es responsable de las manifestaciones pilosebáceas del síndrome, así como de la detención de la maduración folicular en los ovarios y, en consecuencia, de que los folículos presenten atresia antes de la aparición del folículo dominante, lo cual establece el mecanismo por el cual se produce la anovulación.

Hiperinsulinemia

Existen evidencias que señalan que el hiperinsulinismo interfiere con la regulación adrenal de la esteroidogénesis, permitiendo una secreción excesiva de andrógenos adrenales en respuesta a la ACTH. Esta elevación de los niveles séricos de insulina se relaciona con una menor síntesis hepática de las proteínas que unen y transportan a los factores de crecimiento insulínico (IGFBP, por sus siglas en inglés) y de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG, por sus siglas en inglés), las cuales modulan la biodisponibilidad de los factores de crecimiento insulínico y de los esteroides sexuales respectivamente (32). Por otra parte, existen estudios que demuestran una correlación inversa entre los valores séricos de insulina y de DHEAS (12). Algunas pacientes con

SOP presentan una unión normal de la insulina a su receptor, pero presentan una disminución de los eventos de activación posterior. Esta resistencia a la insulina ocurre, en su mayoría, en el tejido adiposo y en los músculos, y como consecuencia, existe mayor secreción de insulina para mantener niveles normales de glucosa y, además, algunas mujeres con SOP tienen un defecto relativo en la secreción de insulina (36). Auchus y col. (37), han propuesto la hipótesis que una enzima de tipo quinasa serina/treonina sobreactivada, hiperfosforila tanto el receptor de insulina como el P450c17 en mujeres con SOP, ocasionando las manifestaciones de resistencia a la insulina y el hiperandrogenismo característicos de la enfermedad.

Hiperleptinemia

La leptina es una hormona producida principalmente por el tejido adiposo, que afecta el apetito, y sus concentraciones séricas se correlacionan significativamente con la cantidad de tejido graso corporal. A nivel hipotalámico inhibe el neuropéptido Y, el cual interfiere, a su vez, con la pulsatilidad de la GnRH. Con relación a esta hormona, Vicensati y col. (38), encontraron que los niveles de ésta en las mujeres obesas con SOP, son mayores que los observados en mujeres controles obesas y normales. Este hallazgo reviste interés, pues existen trabajos que relacionan la hiperleptinemia con la resistencia a la insulina (39).

DISFUNCIÓN ADRENOCORTICAL

Hiperactividad adrenocortical

Es posible que el exceso en la producción de andrógenos adrenales sea consecuencia de una hiperactividad adrenocortical. En este sentido, podemos citar el trabajo de Gross y col. (40), quienes reportaron una mayor captación de iodocolesterol por la glándula suprarrenal en pacientes con SOP comparado con mujeres normales. Como los niveles de ACTH no se modifican en la mayoría de las pacientes con SOP, es posible que la hiperactividad adrenocortical esté dada por una mayor sensibilidad de la zona reticular de la corteza suprarrenal a la acción de la ACTH o del sistema enzimático de clivaje del colesterol (12).

Azziz y col. (2) ha señalado que no existe una mayor sensibilidad de la corteza adrenal a la ACTH, sino más bien, una mayor respuesta de la corteza adrenal a la secreción de DHEAS y A₄. De lo anterior, estos autores concluyen que, en estas pacientes existe una disfunción intrínseca de la corteza adrenal y no una respuesta alterada del control que ejerce el eje HHA (2). No obstante aclaran que, aún se desconoce si la causa de la disfunción intrínseca adrenal se debe a un incremento de la masa reticular o a una actividad diferente de la P450c17 (2). Además, Erel y col. (41), han indicado que la respuesta androgénica adrenal a la estimulación por ACTH es normal en pacientes con SOP. No obstante, es oportuno recordar que existe un considerable número de

hormonas y factores de crecimiento que participan en la esteroidogénesis en respuesta a la ACTH, los cuales podrían estar involucrados en la hiperactividad adrenocortical. En resumen, por todo lo anterior, parece existir una adaptación a la reactividad adrenal por la ACTH endógena, en pacientes con SOP (42).

Hiperplasia adrenal congénita (HAC)

El SOP es una entidad que puede tener su origen en un trastorno funcional de la glándula suprarrenal, el cual puede deberse, con relativa frecuencia, a un trastorno genético conocido como HAC. Ahora bien, entre las deficiencias enzimáticas adrenales que causan la HAC, es importante destacar aquellas relacionadas con la hiperandrogenemia de las pacientes con SOP, entre las cuales destacan: 1- las deficiencias de las enzimas 11 y 21 hidroxilasa (que cursan con niveles elevados de andrógenos de la serie delta 4), 2- la deficiencia de la 3-HSD (que presentan una producción aumentada de andrógenos de la serie delta 5) y 3- la deficiencia de la 11-deshidrogenasa (donde ocurre mayor oxidación de cortisol a cortisona) (43).

Como ya hemos visto, no todos los hiperandrogenismos de origen adrenal se deben a deficiencia enzimática; sin embargo, cuando ella ocurre el más común es la deficiencia de la 21-hidroxilasa. Sabemos que la HAC se debe en el 90% de los casos a una deficiencia de la enzima antes señalada, y de acuerdo al grado de bloqueo de la misma ocurren

las manifestaciones clínicas. En líneas generales, este trastorno está presente desde la séptima semana de vida intrauterina, momento en el cual comienza a funcionar la glándula suprarrenal fetal. En el caso de la deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa, obviamente la corteza adrenal fetal no produce las cantidades de cortisol necesarias y, por tanto, se establece una retroalimentación a nivel hipotalámico para sintetizar y liberar más CRH, el cual producirá a su vez más ACTH, y esta última activará al sistema enzimático de la 20,22-desmolasa (el cual forma P_5 a partir del colesterol). De los hechos anteriores, se establece un ciclo tendiente a mantener niveles normales de cortisol, pero a expensas de una hiperplasia de la glándula y, por ende, aumentan las cantidades de las hormonas precursoras al bloqueo, particularmente las de la 17-OH-P_4 y de P_4 , las cuales se pueden medir en el la-

boratorio, mediante pruebas de radioinmunoensayo o de enzimoimmunoensayo. Desde luego, que al existir una elevación de esta hormona, también ocurre un incremento de los valores séricos de A_4 , junto a la testosterona y DHEA, debido a que al incrementarse los valores de 17-OH-P_4 , se desvía la ruta metabólica, lo cual es facilitado por la enzima 17,20 desmolasa, que produce clivaje entre los carbonos 17 y 20, formando esteroides de 19 átomos de carbono (A_4), que son convertidos en testosterona por la acción de la 17-HSD ; todo lo cual condiciona un hiperandrogenismo y, finalmente, se establece un SOP de origen extraovárico.

La HAC, ocurre por un defecto congénito en el cromosoma 6, de herencia autosómica recesiva. Existe la forma clásica, que se presenta en el recién nacido, quienes presentan muchas veces alteraciones de los genitales externos (Fig. 7). La otra for-



Fig. 7. Paciente del Servicio de Salud Reproductiva de la Maternidad Concepción Palacios. Nótese la fusión de los pliegues labio-escrotales, el aspecto escrotalizado de los labios mayores y la redundancia del capuchón del clítoris.



Fig. 8. Paciente con bloqueo parcial de la enzima 21-hidroxilasa del Servicio de Salud Reproductiva de la Maternidad Concepción Palacios. Nótese la presencia del acné.

ma es la no clásica, la cual se manifiesta en el adulto, observándose generalmente después de la pubertad, la cual se relaciona con el SOP de origen extraovárico. Además, puede haber una variedad perdedora de sal cuando el bloqueo de la 21-hidroxilasa es mayor, y se encuentra comprometida la vía que conduce a la síntesis de mineralocorticoides. Las manifestaciones clínicas de la HAC en su variedad no clásica incluyen: acné (Fig. 8), hirsutismo (Fig. 9), alopecia, calvicie, trastornos menstruales e infertilidad.

Deficiencia de la enzima

11 β -hidroxilasa

Esta alteración es producida por falla en la regulación de un gen situado en el brazo corto del cromosoma

8. Esta enzima es sintetizada en la mitocondria y cataliza la transformación a corticosterona y cortisol, a partir de los sustratos respectivos desoxicorticosterona (DOCA) y 11-desoxicortisol, los cuales se acumularán, por causa del bloqueo, además de P₄ y 17 -OH-P₄. Como cabe esperar, disminuirá la producción de cortisol y la vía de formación de los productos del grupo pregnano se desviará hacia el grupo androstano. Hay que destacar que puede manifestarse hipertensión arterial, como un síntoma adicional, debido al efecto mineralocorticoide de la DOCA (44).

Alteraciones en la regulación del citocromo P450c17 α

Se han propuesto alteraciones en la regulación del citocromo



Fig. 9. Paciente con bloqueo parcial de la enzima 21-hidroxilasa del Servicio de Salud Reproductiva de la Maternidad Concepción Palacios. Nótese la presencia del hirsutismo.

P450c17 como causas de la hiperandrogenemia de origen ovárico en pacientes con SOP (gen CYP17) (45,46). Este complejo enzimático presenta actividad de 17-hidroxilasa y 17,20-desmolasa, la cual está presente tanto en el tejido ovárico como en el adrenal. El citocromo P450c17 media las reacciones correspondientes a las 17 hidroxilaciones de la P₅ y de la P₄ y en las rupturas posteriores del puente de unión que existe entre los carbonos 17 y 20 de la 17 -OH-P₅ y de la 17 -OH-P₄, dando lugar a la formación de DHEA y A₄, respectivamente (9). La deficiencia del citocromo P450c17 ocasiona una disminución en la síntesis de esteroides sexuales y de los glucocorticoides, en tanto que aumentan los mineralocorticoides.

Se ha postulado que el mecanismo por el cual coexisten frecuentemente el hiperandrogenismo adrenal y ovárico en mujeres con SOP, resulta de una disfunción envolviendo al citocromo P450c17 en ambas glándulas. Sin embargo, la secreción adrenal anormal es particularmente prominente en la vía delta 5, mientras en el ovario es la vía delta 4. Se ha propuesto a la hiperinsulinemia como la principal causa de tal alteración (47).

Deficiencia de la enzima 3 β -HSD adrenocortical

También, se ha descrito en pacientes con hiperandrogenemia cierta deficiencia de la actividad de la enzima 3 -HSD adrenocortical, la cual podría ser consecuencia de la acción de factores extraadrenales

(48). La 3 β -HSD es una enzima microsomal del retículo endoplásmico que circunda a la mitocondria, presente en la glándula suprarrenal, el ovario, y en tejidos periféricos como el testículo, el hígado y el riñón; la cual convierte los esteroides de la serie delta 5, derivados del colesterol, a la serie delta 4 (de gran actividad esteroidea) (9). La deficiencia severa de esta enzima, en las glándulas suprarrenales y en las gónadas, es una causa conocida de hiperplasia adrenal congénita (HAC); no obstante, la deficiencia parcial de 3 β -HSD se ha relacionado con hiperandrogenismo, trastornos menstruales e hirsutismo. Es fundamental esta enzima, pues su deficiencia afecta la síntesis de los esteroides sexuales, los glucocorticoides y mineralocorticoides, de esta manera, se elevarán los niveles de P₅ y DHEA, aumentando la relación delta 5/delta 4, sin variación del valor de 17-OH-P₄ (43).

Existen dos isoformas de la enzima 3 β -HSD, las cuales son codificadas por diferentes genes y con pesos moleculares distintos. El gen 3 β -HSD tipo I, expresado en el sincitiotrofoblasto y algunos tejidos periféricos, y el gen 3 β -HSD tipo II, que se expresa en la capa fascicular de la glándula suprarrenal y en las gónadas (9). Sin embargo, estudios recientes señalan que sólo la deficiencia severa de 3 β -HSD es producida por mutaciones en el gen 3 β -HSD tipo II; por tanto, la deficiencia parcial de 3 β -HSD no es una variedad de HAC (49).

Deficiencia de la enzima 11 deshidrogenasa

Esta enzima convierte el cortisol en corticosterona, la cual presenta menos potencia glucocorticoide que el cortisol y, por tanto, la retroalimentación negativa sobre el hipotálamo será menor, a lo que éste responderá aumentando CRH, con igual respuesta de ACTH, y mayor estímulo sobre la glándula suprarrenal (43).

La enzima estearasa de colesterol

Esta enzima libera de los cúmulos de colesterol a la fracción libre que será el sustrato para la síntesis de las hormonas esteroideas, y es estimulada por la ACTH. Alteraciones en la síntesis y secreción de esta enzima, se ha relacionado con manifestaciones de hiperandrogenismo como: acné, alopecia, hirsutismo y trastornos menstruales (6).

La adrenarca exagerada

Normalmente, alrededor de los 7 años de edad se inicia la adrenarca, la cual es un factor fisiológico importante en el inicio de la maduración del eje hipotálamo-hipófisis-ovario y, por tanto, de la pubertad, la cual está caracterizada por una mayor secreción de andrógenos de origen adrenal, de los cuales destacan la DHEA, DHEAS y A₄, que también son capaces de transformarse en estrógenos en los tejidos periféricos (50).

Las niñas con adrenarca prematura presentan mayor probabilidad para desarrollar SOP (37). Ésta no se corresponde con un aumento

de la secreción de ACTH ni de cortisol, lo cual sugiere una mayor sensibilidad de la corteza suprarrenal a esta hormona, mediante la interacción de factores de maduración aún no conocidos (37, 50). Histopatológicamente, la adrenarca se correlaciona con la aparición de una zona reticular suprarrenal continua, mientras bioquímicamente se corresponde con un aumento y disminución de la actividad del citocromo P450c17 y de 3 β -HSD, respectivamente (12). Se ha planteado la hipótesis de que en algunos pacientes con SOP la causa pueda ser una adrenarca exagerada y de esta manera, la hiperandrogenemia, asociada a un hiperestrogenismo, se combinen para producir una disfunción hipotálamo-hipofisaria en estos pacientes, caracterizada por mayores concentraciones de hormona luteinizante circulante, la cual estimularía, marcadamente, la secreción de andrógenos por la teca ovárica, y manteniendo concomitantemente el hiperandrogenismo adrenal (12).

FACTORES GENÉTICOS

El SOP es una condición familiar, por lo que existen cierto número de genes implicados, aunque no estudiados en su totalidad, cuya alteración se asocia a los cambios ponderales, metabólicos y hormonales característicos del síndrome. Kahsar-Miller y Azziz (51) han sugerido que el SOP es producto de una alteración de tipo autosómica dominante, que se presenta con un fenotipo variable (51). Inclusive, por esta

sugerencia de herencia de tipo autosómica dominante, se ha identificado un genotipo masculino caracterizado por calvicie prematura frontoparietal de inicio antes de los 30 años de edad (52). Más específicamente, la deficiencia de la enzima 21 hidroxilasa (catalizada por el citocromo P450c21), resulta en la acumulación de los precursores enzimáticos, incluyendo a los andrógenos adrenales, necesarios para la síntesis de aldosterona y/o cortisol. Este defecto, expresa una alteración del gen identificado como CYP21B, el cual se encuentra ubicado en el centro del *locus* del antígeno leucocitario humano (12,44).

Ciertas investigaciones se han concentrado en la posible función del CYP17 (el gen que codifica a la P450C17), debido a los estudios clínicos que señalan una regulación anormal del complejo enzimático 17-hidroxilasa/17,20 desmolasa, el cual es un conocido paso limitante en la síntesis de andrógenos. Sin embargo, se han realizado estudios en familias con SOP usando marcadores de polimorfismo próximos a este gen, con los cuales se ha excluido al CYP17 como uno de los implicados en la patología del SOP (53).

De algún modo, las diferencias en la expresión del gen CYP11a, podrían explicar la variación en la producción de andrógenos en pacientes con SOP. Este gen es el productor del P450 scc (el citocromo responsable de la ruptura de la cadena lateral del colesterol) (53).

Por otra parte, existen estudios que indican la posibilidad de que los

genes implicados en la secreción y acción de la insulina puedan tener un importante papel en la etiología del SOP. Sobre este particular, Waterworth y col. (54), reportaron que en mujeres con un alelo clase III para el gen de la insulina VNTR (*variable number of tandem repeats*), son más obesas y presentan mayores niveles séricos de insulina, que las que tienen un alelo clase II para dicho gen.

En resumen, los estudios señalan que la herencia del SOP es de tipo oligogénica, aunque en ciertas familias las alteraciones de algunos genes son heredadas de manera dominante. De esta manera, el SOP parece ser originado por la alteración de unos pocos genes envueltos en la síntesis de esteroides, y en la acción y secreción de la insulina, lo cual se puede asociar a factores ambientales, particularmente nutricionales, todo lo cual conduce a la heterogeneidad bioquímica y clínica del SOP (52).

LA PSEUDOCIESIS COMO VARIANTE DEL SOP

Esta entidad comparte algunos elementos endocrinológicos, físicos y ecosonográficos con el SOP. Sin embargo, puede tratarse de una entidad distinta, aunque persiste en la literatura mundial cierta tendencia a considerarla como una variante del SOP.

La pseudociesis es conocida también como embarazo imaginario o fantasma; es un desorden neuroendocrino, en la cual una mujer no

psíquica desarrolla signos y síntomas de embarazo, tales como cambios en los órganos reproductivos, conducta materna y anovulación (55). Este trastorno psicossomático, se observa con más frecuencia en ciertas culturas, donde la mujer presenta un deseo vehemente por resultar embarazada (56). En diversas series, se ha reportado en las mujeres con pseudociesis la presencia de hiperandrogenemia, galactorrea, trastornos menstruales, infertilidad, hirsutismo, clitoromegalia ($>> 1$ cm) y elevación de los niveles basales de LH, testosterona y de prolactina (55). Inclusive, Bray y col. (57), señalan la existencia de un hiperandrogenismo similar al presente en las pacientes con SOP (55). La prueba de TRH (con 500 μ g) provoca una respuesta exagerada de LH, lo cual sugiere un trastorno dopaminérgico y, a su vez, la prueba de GnRH, ocasiona una respuesta aumentada de la LH. Sobre este particular, Terán y Febres (58), evaluaron un grupo de pacientes con pseudociesis, observando una exagerada respuesta a la LH y prolactina, mientras los niveles de FSH y de TSH fueron normales. Llama la atención en este estudio, el hallazgo, en dos de las pacientes, de una patología orgánica subyacente (hiperprolactinemia con microadenoma hipofisiario y bloqueo parcial de la 21-hidroxilasa), en la cual los síntomas se asociaron al deseo de embarazo. De esta manera, por todo lo anterior, muchos autores incluyen a la pseudociesis como una variante del síndrome de ovarios poliquísticos (55).

PRUEBAS HORMONALES

Es muy importante, para tratar de orientarnos en la contribución de la glándula suprarrenal como causante del SOP, la medición de los niveles de las hormonas de origen adrenal. Es precisamente la 17 -OH-P₄ la que está elevada de acuerdo al grado de bloqueo, cuando la vía hacia la formación del cortisol está interrumpida, particularmente en los casos de deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa. Además, se miden los valores de los andrógenos DHEA y DHEAS.

También es posible hacer pruebas de supresión, como administrar dexametasona, la cual en los casos de HAC, elimina los niveles androgénicos y reduce los valores séricos de 17 -OH-P₄ y DOCA. En este caso, se administra 1 mg de dexametasona, dosis que se indicará a las 11 p.m. en caso de medir la cantidad de cortisol sanguínea a las 8.00 a.m. del día siguiente (44).

Es importante destacar, que cuando se presenta un SOP de origen extraovárico, si realizamos una prueba con agonistas de GnRH, la hiperandrogenemia persistirá; mientras las alteraciones serán suprimidas si el origen del SOP está en el ovario (43). Esta prueba de GnRH consiste en administrar un análogo de GnRH como la nafarelina o buserelina, a lo cual se espera obtener un pico de LH y FSH, que pueda estimular eficientemente la producción de estradiol. Además, como ya hemos visto, la 17 -OH-P₄ plasmática se eleva en forma excesiva en las pacientes con SOP.

En caso de sospecha de bloqueo enzimático, que no sea evidente por pruebas hormonales basales, se sugiere realizar una prueba de estimulación de la corteza adrenal con ACTH sintética en dosis de 0,25 mg por vía endovenosa, y medir 17 -OH-P₄ basal y a la hora. Se ha demostrado que las pacientes con SOP, presentan en su mayoría, mayores niveles de 17 -OH-P₄ posterior a las pruebas de estimulación con ACTH sintética y/o agonistas de GnRH, presentándose aproximadamente en el 40-60% de las pacientes con hiperandrogenismo una respuesta excesiva de andrógenos adrenales a la estimulación con ACTH (59).

De manera tal que, cuando se evalúe a una paciente con SOP y se solicite al laboratorio su perfil hormonal, y observemos que cualquiera de las hormonas referidas se encuentra sobre sus niveles normales, en ese momento se sospecha la existencia de un SOP de origen adrenal (Tabla II).

RESPUESTA TERAPÉUTICA A LA SUPRESIÓN GLUCOCORTICOIDE EN PACIENTES CON SOP

Las pacientes con SOP consultan, principalmente, por trastornos menstruales, anovulación y/o infertilidad. En cuanto a la terapéutica en este tipo de pacientes, es de suma importancia conocer la participación de la glándula suprarrenal en la patología, debido a que el tratamiento será completamente distin-

TABLA II
RANGO NORMAL DE CONCENTRACIONES HORMONALES SÉRICAS
EN LA MUJER ADULTA

T (ng/mL)	17 α -OH-P ₄ (ng/mL)	DEA (ng/mL)	DHEAS (ng/mL)	C (ng/mL)	A ₄ (ng/mL)
< 1	0,2-0,9	2-8	400-1200	0,05-0,2	1-2

(T) testosterona. (17 α -OH-P₄) 17 α -hidroxiprogesterona. (DHEA) dehidroepiandrosterona. (DHEAS) dehidroepiandrosterona sulfato. (C) cortisol. (A₄) androstenediona.

to. Se ha observado que las pacientes anovulatorias, con hirsutismo y elevación de los niveles de andrógenos séricos de origen suprarrenal, no responden bien al tratamiento de inducción de la ovulación con el citrato de clomifeno como monoterapia, y de allí que se fracasase en la inducción de la ovulación en estos pacientes con SOP, pues este medicamento no reduce los niveles de andrógenos. En estos casos seleccionados, de pacientes con SOP con contribución adrenal, asociar corticosteroides ayuda a restaurar la vulación al inhibir la producción suprarrenal de andrógenos. La administración con corticosteroides reduce la estimulación de la ACTH sobre la corteza suprarrenal, lo cual resulta en una disminución de los niveles de cortisol y de ciertos andrógenos (60). Sobre este particular, Daly y col. (61), notaron mejoría en la función ovárica de pacientes a los cuales se les inducía la ovulación con citrato de clomifeno, cuando se asociaba dexametasona a las pacientes con niveles basales elevados de DHEAS. Se piensa que esto es debido a la capacidad de inhibir la secreción de ACTH por los glucocorticoides.

Se utiliza dexametasona en dosis de 0,25-1 mg, o sus equivalentes como prednisona (2,5-10 mg) o cortisona (37,5-50 mg). La administración es de preferencia nocturna, con la finalidad de lograr el bloqueo del pico matutino de ACTH y cortisona, y lograr una disminución significativa de los andrógenos en el microambiente folicular, aunque puede repetirse una dosis menor en la mañana, de ser necesario.

Se recomienda evaluar los niveles de testosterona y 17 -OH-P₄, como método de seguimiento de este tratamiento, además de la función menstrual (34). Por ejemplo, si se observa que los niveles de testosterona y de DHEA disminuyen sus valores entre los días 21 y 24 del primer ciclo de tratamiento, concomitantemente se miden los valores séricos de P₄, para confirmar la ovulación, y a las 8.00 a.m. la concentración plasmática de cortisol, esta última para monitorizar la función suprarrenal. No obstante, esta prueba sólo se realiza en pacientes a las cuales se les administró dexametasona, pues la prednisona exógena reacciona con el ensayo del cortisol. A continuación, en las pacientes con SOP a las cuales se les

está induciendo la ovulación, las dosis de citrato de clomifeno pueden incrementarse en los ciclos venideros, si persiste la anovulación, mientras las dosis de glucocorticoides deben reducirse, paulatinamente, de acuerdo si disminuyen los niveles de cortisol, con la finalidad de prevenir los efectos secundarios de los mismos (hipertensión, hiperglicemia, disminución de la respuesta inflamatoria, euforia, hiperlipemia, disminución de la síntesis de proteínas, etc.). No obstante, la inhibición que ejercen los corticosteroides sobre la glándula suprarrenal es temporal, por lo que el riesgo de cambios "cushingoides" es bajo (34). Por otra parte, el uso de glucocorticoides a bajas dosis durante el inicio del embarazo, no se ha relacionado con incremento en la incidencia de complicaciones fetales (34). Es oportuno aclarar, que las pacientes con HAC requieren glucocorticoides de por vida.

Por último, cabe destacar que estas combinaciones terapéuticas de citrato de clomifeno asociados a corticosteroides puede dar tasas de embarazos de alrededor del 60% (62), a diferencia del tratamiento usando solamente al citrato de clomifeno, con el cual aunque el 80% al 90% de las pacientes ovulan, sólo la mitad alcanzan un embarazo (62).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FRANKS S.: Polycystic ovary syndrome: approaching the millennium. *Hum Reprod* 1997; 12:43-45.
2. AZZIZ R., BLACK V., HINES G.A., FOX L.M., BOOTS L.R.: Adrenal Androgen Excess in the Polycystic Ovary Syndrome: Sensitivity and Responsivity of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2317-2323.
3. CARMINA E., ROSATO F., JANNI A.: Increased DHEAS levels in PCO syndrome: evidence for the existence of two subgroups of patients. *J Endocrinol Invest* 1986;9:5-9.
4. MILEWICZ A., SILBER D., MIELECKI P.: The origin of androgen synthesis in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1983;62:601-604.
5. MOLTZ L., SCHWARTZ U., SORENSEN R.: Ovarian and adrenal vein steroids in patients with non-neoplastic hyperandrogenism: selective catheterization findings. *Fertil Steril* 1984;42:69-75.
6. TERÁN DÁVILA J. La corteza suprarrenal: aspectos embriológicos, morfológicos y funcionales. In: Terán Dávila J, Febres Balestrini F, eds. *Endocrinología Ginecológica y Reproducción Humana*. Caracas: Ateproca, 1995.p.77-107.
7. BRUHN T., SUTTON R., RIVIER C.L., VALE W.: Corticotropin-releasing factor regulates proopiomelanocortin messenger ribonucleid acid levels in vivo. *Neuroendocrinology* 1984; 39: 170-175.
8. ANTONI F.A., PALKOVITS M., MAKARA G.B., LINTON E.A.,

- LOWRY P.J., KISS J.: Immuno-reactive corticotropin releasing hormone in the hypothalamo-infundibular tract. *Neuroendocrinology* 1983; 36:815-832.
9. BOLTE E., CAUDERT S., LEFEBRE Y.: Steroid production from plasma cholesterol: II. In vivo conversion of plasma cholesterol to ovarian progesterone and adrenal C-19 and C-21 steroid in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38:394-398.
 10. HORNSBY P.J., GILL G.N.: Characterization of adult bovine adrenocortical cells through their life span in tissue culture. *Endocrinology* 1978; 102:926-936.
 11. ORTH D.N., KOVACS W.J., DEBOLD C.R.: Disorders of the adrenal cortex. In: Wilson JD FD, ed. *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: Editorial Saunders, 1992:489-619.
 12. AZZIZ R.: adrenal androgen. In: Adashi EY RJ, Rosenwaks Z., eds. *Reproductive endocrinology, surgery, and technology*. Vol. 1161-1180. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996.p.1162-1180.
 13. ROSENFELD R.: Current concepts of polycystic ovary syndrome. *Balliere's Clin Obstet Gynaecol* 1997; 11:303-313.
 14. HOFFMAN D.I., KLOVE K., LOBO R.A.: The prevalence and significance of elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels in anovulatory women. *Fertil Steril* 1984; 42:76-81.
 15. GÜVEN M., ACBAY O., SULTUYBEK G.: Glucocorticoid receptors on mononuclear leukocytes in polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 63:33-37.
 16. INVITTI C., DE MARTIN M., DELITALA G., VELDHIJS J.D., CAVAGNINI F.: Altered morning and nighttime pulsatile corticotropin and cortisol release in polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1998; 47:143-148.
 17. PARKER L.N., ODELL W.D.: Control of adrenal androgen secretion. *Endocr Rev* 1980; 1:392-410.
 18. MCKENNA T., CUNNINGHAM S.: The pathogenesis of adrenal and extraadrenal hyperandrogenism. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993; 45:117-121.
 19. ORENSTEIN H., RASKIND M.A., WYLLIE D., RASKIND W.H., SOULES M.R.: Polysymptomatic complaints and Briquet's syndrome in polycystic ovary disease. *Am J Psychiatr* 1986; 143:768-771.
 20. GIVENS J.R., WIEDEMANN E., ANDERSEN R.N., KITABCHI A.E.: Beta-endorphin and beta-lipotropin plasma levels in hirsute women: correlation with body weight. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50:975-976.
 21. LOBO R.A.: The role of the adrenal in polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Endocrinol* 1984; 2:251-262.

22. D'AMBROGIO G., FACCHINETTI F., GOLINELLI S., SETTI T., PETRAGLIA F., GENAZZANI A.R.: Adrenal steroid responses to naloxone in polycystic ovarian disease. *Gynecol Endocrinol* 1987; 1:355-361.
23. LOBO R.A., GRANGER L.R., PAUL W.L., GOEBELSMANN U., MISHELL D.R. JR.: Psychological stress and increases in urinary norepinephrine metabolites, platelet serotonin, and adrenal androgens in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145:496-503.
24. KLEITMAN N, HOLZWARTH MA. Catecholaminergic innervation of the rat adrenal cortex. *Cell Tissue Res* 1985; 241:139-147.
25. TERÁN-DÁVILA J.: Prolactina humana: biosíntesis, regulación neuroendocrina y estados hiperprolactinémicos. En: Terán Dávila J, Febres Balestrini F, eds. *Endocrinología Ginecológica y Reproducción Humana*. Caracas: Ateproca, 1995. p.487-513.
26. POSNER B.I., KELLY P.A., SHIU R.P.C., FRIESEN H.B.: Studies of insulin, growth hormone and prolactin binding: tissue distribution, species variation and characterization. *Endocrinology* 1974; 95:521-531.
27. HOMBURG R, ASHKENAZI J, GOLDMAN J. Resistant cases of polycystic ovary disease successfully treated with a combination of corticosteroids, clomiphene, and bromocriptine. *Int Fertil* 1988; 33:393-397.
28. LOBO R.A., KLETZKY O.A., KAPTEIN E.M., GOEBELSMANN U.: Prolactin modulation of dehydroepiandrosterone sulfate secretion. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138:632-636.
29. HANING R.V., JR, CARLSON I.H., FLOOD C.A., HACKETT R.J., LONGCOPE C.: Metabolism of dehydroepiandrosterone sulfate (DS) in normal women and women with high DS concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73:1210-1215.
30. ROSENFELD R.L.: Mecanismos de hiperandrogenismo en el síndrome de ovarios poliquísticos. *Cuadernos de medicina reproductiva* 1998;4:59-74.
31. BALEN A.H., DUNGER D.: Pubertal maturation of the internal genitalia (commentary). *Ultrasound Obstet Gynaecol* 1995; 6:164-165.
32. RITTMASMASTER R., DESHWAL N., LEHMAN L.: The role of adrenal hyperandrogenism, insulin resistance and obesity in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:1295-1299.
33. DEWAILLY D, CORTET-RUDELLI C, DEROUBAIX-ALLARD D. Markers of abdominal adipose tissue in women: relationship to ovarian function. *TEM* 1998; 9:68-72.
34. HAMMOND M.G.: Pharmacology of ovulation-inducing drugs. In: Reye WR CR, Rebar RW,

- Soules MR, eds. Infertility. Evaluation and treatment. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1995: p 127-144.
35. STEINGOLD K., DE ZIEGLER D., CEDARS M.: Clinical and hormonal effects of chronic gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65:773-778.
 36. TAYLOR A.E.: Understanding the underlying metabolic abnormalities of polycystic ovary syndrome and their implications. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:S94-S100.
 37. AUCHUS R.J., GELLER D.H., LEE T.C., MILLER W.L.: The regulation of human P450c17 activity: relationship to premature adrenarche, insulin resistance and the polycystic ovary syndrome. *TEM* 1998; 9:47-50.
 38. VICENNATI V., GAMBINERI A., CALZONI F., CASIMIRRI F., MACOR C., VETTOR R., PASQUALI R.: Serum leptin in obese women with polycystic ovary syndrome is correlated with body weight and fat distribution but not with androgen and insulin levels. *Metabolism* 1998; 47:988-992.
 39. TEPPA-GARRÁN A.D.: Importancia de la leptina en Ginecología y Obstetricia. *Rev Venez Obstet Gynecol* 1999;59:35-43.
 40. GROSS M.D., WORTSMAN J., SHAPIRO B., MAYERS L.C., WOODBURY M.C.: AYERS J.W.P.: Scintigraphic evidence of adrenal corticoid dysfunction in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:197-201.
 41. EREL C.T., SENTURK L.M., ORAL E., COLGAR U., ERTUNGALP E.: Adrenal androgenic response to 2-hour ACTH stimulation test in women with PCOS. *Gynecol Endocrinol* 1998; 12:223-229.
 42. GENNARELLI G., HOLTE J., STRIDSBERG M., LUNDQVIST U., MASSOBRIO M., BÄCKSTRÖM T., BERNE C.: Response of the pituitary-adrenal axis to hypoglycemic stress in women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:76-81.
 43. PARDO-PALMA R.A.: Síndrome de ovarios poliúísticos. En: Terán Dávila J, Febres Balestrini F, editores. *Endocrinología Ginecológica y Reproducción Humana*. Caracas: Ateproca 1995: 413-459.
 44. ABLAN-CANDIA F., TERÁN-DÁVILA J., PARDO-PALMA R.A., FEBRES-BALESTRINI F. En: Terán Dávila J, Febres Balestrini F, editores. *Endocrinología Ginecológica y Reproducción Humana*. Caracas: Ateproca 1995:351-378.
 45. BARNES R.B., ROSENFELD R.L., BURSTEIN S., EHRMAN D.A.: Pituitary-ovarian responses to nafarelin testing in the polycystic ovary syndrome. *N Eng J Med* 1989; 320:559-565.
 46. GONZALEZ F., CHANG L., HORRAB T., STANCZYK F.Z.,

- CRICKARD K., LOBO R.A.: Adrenal dynamic responses to physiologic and pharmacologic adrenocorticotrophic hormone stimulation before and after ovarian steroid modulation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999; 7:439-444.
47. IBÁÑEZ L., POTAU N., CARRASCOSA.: Insulin resistance, premature adrenarche, and a risk of the polycystic ovary syndrome (PCOS). *TEM* 1998; 9: 72-76.
48. SIEGEL S.F., FINEGOLD D.N., LANES R., LEE P.A.: ACTH stimulation tests and plasma dehydroepiandrosterone sulfate levels in women with hirsutism. *N Eng J Med* 1990; 323:849-854.
49. PANG S.: The molecular and clinical spectrum of 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency disorder. *TEM* 1998; 9:82-87.
50. FEBRES-BALESTRINI F.: Interacción hormonal y fisiológica de la glándula mamaria. En: Terán Dávila J, Febres Balestrini F, eds. *Endocrinología Ginecológica y Reproducción Humana*. Caracas: Ateproca, 1995.p.109-127.
51. KAH SAR-MILLER M., AZZIZ R.: The development of the polycystic ovary syndrome: family history as a risk factor. *TEM* 1998; 9:55-58.
52. FRANK S., GHARANI N., WATERWORTH D., BATTY S., WHITE D., WILLIAMSON R., MCCARTHY M.: The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1997;12: 2641-2648.
53. FRANK S.: Factores genéticos en la etiología del síndrome de ovarios poliquísticos. *Cuadernos de medicina reproductiva* 1998; 4:45-58.
54. WATERWORTH D.M., BENNETT S.T., GHARANI N.: Linkage and association of insulin gene VNTR regulation polymorphism with polycystic ovary syndrome. *Lancet* 1997; 349: 986-990.
55. LIU J.H.: Polycystic ovary syndrome variants. Pseudocyesis. In: Adashi EY RJ, Rosenwaks Z, eds. *Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996.p.271-1277.
56. TERÁN-DÁVILA J.: Amenorrea primaria: clasificación, diagnóstico y tratamiento. En: Terán Dávila J, Febres Balestrini F, eds. *Endocrinología Ginecológica y Reproducción Humana*. Caracas: Ateproca, 1995. p.293-330.
57. BRAY M.A., MUNEYYIRCI-DELALE O., KOFINAS G.D., REYES F.I.: Circadian, ultradian, and episodic gonadotropin and prolactin secretion in human pseudocyesis. *Acta Endocrinol* 1991;124:501-509.
58. TERÁN-DÁVILA J., FEBRES-BALESTRINI F.: Función hipofisiaria de la pseudociesis. *Gac Med Caracas* 1991; 99:323-326.

59. SAHIN Y., KELESTIMUR F.: 17-hydroxyprogesterone responses to gonadotrophin-releasing hormone agonist busarelin and adrenocorticotrophin in polycystic ovary syndrome: investigation of adrenal and ovarian cytochrome P450c17a dysregulation. *Hum Reprod* 1997; 12:910-913.
60. MEIKLE A.W., ODELL W.D.: Effect of short and long-term dexamethasone on 3alpha-androstenediol glucuronide in hirsute women. *Fertil Steril* 1986; 46:227-231.
61. DALY D.C., WALTERS C.A., SOTO-ALBORS C.E., TOHAN N., RIDDICK D.H.: A randomized study of dexamethasone in ovulation induction with clomiphene citrate. *Fertil Steril* 1984; 4:844-848.
62. MCCLAMROCK H.D., KATZ E., ADASHI E.Y.: Clomiphene citrate. A 1990 update. *Infert Reprod Med NA* 1990;1:37-42.