

# Síndrome de ovario poliquístico. Tratamiento con metformin

Drs. María Teresa Neumann Ordóñez\*, Adelina Carlota Salazar Ayerbe\*, Sheila Rodríguez\*

Maternidad "Concepción Palacios", Caracas

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la eficacia del metformin en la modificación de la función ovárica y factores de riesgo cardiovasculares, en pacientes con síndrome de ovario poliquístico e hiperinsulinismo.

**Métodos:** Estudio experimental y prospectivo en pacientes que consultaron entre agosto 2005 y julio 2006 con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico e hiperinsulinismo; se determinaron las modificaciones en el perfil hormonal, riesgos cardiovasculares y patrón Doppler posterior al tratamiento con metformin con dosis de 1 500 mg/día.

**Ambiente:** Servicio de Fertilidad de la Maternidad "Concepción Palacios"

**Resultados:** Hubo un descenso significativo del peso, IMC, ICC, TA, concentraciones de LH, prolactina y andrógenos al culminar los 3 meses con metformin ( $P < 0,05$ ), con mejoría significativa del perfil lipídico pero no generaron grandes cambios en la categorización del riesgo cardiovascular global. El IR ovárico presentó valores inicialmente altos que descendieron posterior al tratamiento. El ICC presentó correlación directa y significativa sobre el IR ovárico, mientras el peso corporal, IMC y la glicemia 120 min influenciaron sobre las cifras de TAS.

**Conclusión:** Se debe considerar al metformin como una alternativa terapéutica para el manejo integral de la paciente con síndrome de ovario poliquístico.

**Palabras clave:** Síndrome de ovario poliquístico. Hiperinsulinismo. Metformin. Doppler. Dislipidemia. Riesgo cardiovascular.

## SUMMARY

**Objective:** To evaluate the effectiveness of metformin in the modification of the ovarian function and cardiovascular factors of risk, in patients with polycystic ovary syndrome and hyperinsulinism.

**Methods:** Experimental and prospective study in patients who consulted between August 2005 and July 2006 with diagnosis of PCOS and hyperinsulinism; the cardiovascular modifications in the hormonal profile, risks and Doppler pattern were determined subsequent to the treatment with metformin with doses of 1 500 mg/day.

**Setting:** Servicio de Fertilidad de la Maternidad "Concepcion Palacios"

**Results:** There was a significant reduction of weight, BMI, WHR, BP, concentrations of LH, prolactin and androgens when culminating the 3 months with metformin ( $P < 0,05$ ), with significant improvement of the lipid profile but did not generate great changes in the categorization of the global cardiovascular risk. The ovarian RI initially presented high values that descended subsequent to the treatment. The WHR presented direct and significant correlation on ovarian RI, while the corporal weight, BMI and glucose 120 min influenced on the blood pressure.

**Conclusion:** One is due to consider to metformin as a therapeutic alternative for the integral handling of the patient with polycystic ovary syndrome.

**Key words:** Polycystic ovary syndrome. Hyperinsulinism. Metformin. Doppler. Dyslipidemia. Cardiovascular risk.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un desorden caracterizado por anovulación crónica, excesos de andrógenos y secreción anormal de

gonadotropinas en un 70 %, asociado a un índice cintura/cadera elevado, insulina y triglicéridos (TAG) en ayunas elevados, concentraciones de insulina aumentadas, lipoproteína de alta densidad (HDL) baja y aumento en la concentración del inhibidor del activador de plasminógeno 1 y afecta un 5 % -10 % de la población (1,2). Las mujeres

\* Servicio de Fertilidad. Maternidad "Concepción Palacios", Caracas.

Trabajo Especial de Investigación para optar el título de especialización en Obstetricia y Ginecología UCV.

con SOP tienen 7,4 veces mayor riesgo relativo para el desarrollo de infarto del miocardio por la prevalencia de hipertensión arterial (HTA), obesidad central, resistencia a la insulina y dislipidemia (3,4). La alteración en la curva de tolerancia a la glucosa es 2 veces más frecuente en estas mujeres con una respuesta hiperinsulinémica, viéndose en el 82 % de las pacientes obesas con SOP, 30 % en las no obesas y 29 % en las mujeres normales pero obesas.

El patrón de distribución de la grasa es un factor de riesgo cardiovascular, más que la obesidad misma. La hiperlipemia posprandial tiene una gran implicación al relacionarse con una acumulación intracelular aterogénica de colesterol (4). El índice de masa corporal (IMC) ha sido fuertemente asociado con el desarrollo de HTA, lo cual es 2 a 5 veces más prevalente entre mujeres con IMC elevados. La resistencia a la insulina independientemente de la presencia de obesidad ha sido encontrada en pacientes con HTA esencial. La insulina basal es un predictor en el desarrollo subsecuente de HTA para los pacientes con insulinemia en ayunas superiores a 17 microU/L (5).

La ecografía modo B demuestra en estas pacientes ovarios poliquísticos de forma más esférica con índice de esfericidad (ancho/longitud) superior a 0,7 con un volumen ovárico de 10 cm<sup>3</sup> o más, con 12 o más folículos de 2 a 9 mm de diámetro (6-8). Estudios fisiológicos de las arterias uterinas han sugerido la presencia de una posible relación entre los cambios hormonales y la variación de la impedancia del flujo durante el ciclo menstrual y el ritmo circadiano. En las pacientes con SOP existen índices de resistencia elevados (5,6,9,10).

Battaglia y col. (9) en 1995 reportan la presencia de un índice de pulsatilidad (IP) elevado en las arterias uterinas estableciéndose como factor pronóstico para estimar la fertilidad en estas pacientes, ya que se ha visto que pacientes con altos IP de la uterina se han asociado con bajas tasas de concepción durante la técnicas de fertilización asistida (6,7,10).

Al año siguiente, Battaglia y col. (11) demostraron que las pacientes obesas con SOP presentaban IP de las arterias uterinas más elevados que las delgadas secundario al hiperinsulinismo, TAG elevados, menores concentraciones de HDL-c con concentraciones más elevadas de androstenediona y un incremento más significativo del IP en las arterias uterinas con respecto a las normoinsulinémicas (12).

El seguimiento de las pacientes con SOP sujetas a tratamiento con análogos de GnRH ha demostrado una

reducción en el IP de las arterias uterinas, disminución en la ecogenicidad del estroma y del volumen ovárico a los tres meses de tratamiento con metformin (8).

El metformin es un hipoglicemiante de la clase de las biguanidas, cuyo mecanismo de acción incluye la inhibición de la neoglucogénesis en el hígado y la estimulación de la captación periférica de glucosa (13), incrementa la sensibilidad periférica a la insulina y corrige de esta forma la hiperinsulinemia, induciendo una reducción del peso corporal, modifica el patrón de distribución grasa y lípidos en las pacientes con hiperandrogenismo, disminuye el IMC y por ende, el riesgo para cardiopatía isquémica e HTA (14).

El objetivo del presente estudio fue establecer los factores de riesgos cardiovasculares, el funcionalismo hormonal y el patrón vascular ovárico presente en un grupo de pacientes con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico e hiperinsulinismo, que consultaron al Servicio de Fertilidad de la "Maternidad Concepción Palacios", entre agosto 2005-julio 2006 y evaluar la eficacia del tratamiento con metformin.

### MÉTODOS

Se trata de un estudio experimental, prospectivo y descriptivo que incluyó una muestra de 50 pacientes quienes plasmaron su acuerdo a través de la firma de un consentimiento informado, con aprobación del Comité de ética de la institución.

En la primera evaluación se realizó un interrogatorio exhaustivo y la determinación de medidas antropométricas por un mismo observador según la técnica descrita por la Organización Mundial para la Salud (OMS). Igualmente se determinó la presión arterial previo reposo por un mínimo de 15 min.

Se determinó el perfil hormonal que incluyó LH, FSH, estradiol, prolactina, DHEA-S, testosterona, glicemia e insulina basal y a los 120 minutos con una carga de 75 g de glucosa; igualmente un perfil lipídico: colesterol total, triglicéridos, HDL y LDL.

La evaluación ecográfica Doppler fue realizada por un solo observador entre el día 12 y 16 del ciclo con la utilización de un transductor transvaginal de 6,5 Hz entre las 8:00 y las 11:00 am, para excluir el efecto del ritmo circadiano.

Al completar la evaluación, todas las pacientes iniciaron la administración de 500 mg cada 8 horas (TID) de metformin vía oral siguiendo un esquema de dosis escalonadas para garantizar su tolerancia. Se cumplió un seguimiento tanto vía telefónica como en consulta externa.

Al cumplir los 3 meses de tratamiento las pacientes fueron citadas para repetir la evaluación clínica, pruebas de laboratorio y ecosonografía transvaginal Doppler control.

El análisis estadístico se realizó mediante frecuencias absolutas, porcentaje, media y su desviación estándar; se compararon mediante diferencia de proporciones, diferencia de medias y Chi<sup>2</sup> para un valor de P < 0,05 cuyos valores críticos fueron 0,95, 1,96 y 3,84 respectivamente. La correlación entre variables cuantitativas fue evaluada según la aplicación del coeficiente de correlación de Pearson.

**RESULTADOS**

De las 50 pacientes seleccionadas para el estudio, 11 fueron excluidas, de las cuales, 5 pacientes lograron embarazo durante el período de tratamiento (10 %). Concluyeron el estudio 39 pacientes con una edad promedio de 28,18 ± 3,85 años.

El peso promedio basal fue de 73,93 ± 15,53 kg con un valor de 68,52 ± 11,72 kg posterior al tratamiento, con una pérdida de peso promedio de 7,32 % (5,41 kg) postratamiento. El IMC fue de 29,9 ± 6,38 kg/m<sup>2</sup> y 27,72 ± 4,96 kg/m<sup>2</sup> respectivamente. Las cifras de presión se caracterizaron por una TAS media de 116 ± 10,8 mmHg y TAD 75 ± 8,1 mmHg previo al tratamiento y una TAS media de 111,54 ± 8,75 mmHg y TAD 69,74 ± 5,37 mmHg posterior a la administración de metformin con una significancia estadística se aprecia en el Cuadro 1.

Cuadro 1

Parámetros clínicos previo y posterior al tratamiento con metformin

Parámetros clínicos	Pre-tratamiento	Postratamiento	t
TAS (mmHg)	116,31 ± 10,77	111,54 ± 8,75	3,36*
TAD (mmHg)	75,08 ± 8,14	69,74 ± 5,37	4,69*
Peso (kg)	73,93 ± 15,53	68,52 ± 11,72	3,95*
IMC (kg/ m <sup>2</sup> )	29,87 ± 6,38	27,72 ± 4,96	3,86*
ICC	0,85 ± 0,08	0,71 ± 0,08	8,83*

\* P < 0,05

La mayoría de los IMC de las pacientes con SOP e hiperinsulinismo se ubican entre las categorías de sobrepeso y obesidad grado I con un 28,21 % en cada categoría. Posterior al tratamiento se aprecia

disminución de las pacientes en los grupos de obesidad grado I (25,64 %) y grado II (7,69 %) con predominio sostenido de la categoría de sobrepeso (sobrepeso I: 17,95 % y sobrepeso II: 20,51 %) como se aprecia en el Cuadro 2 (P > 0,05).

Cuadro 2

Distribución de pacientes según el IMC antes y después del tratamiento con metformin

Categoría	Pre-tratamiento		Postratamiento	
	Nº casos	%	Nº casos	%
Normal	9	23,08	11	28,21
Sobrepeso I	7	17,95	7	17,95
Sobrepeso II	4	10,26	8	20,51
Obesidad I	11	28,21	10	25,64
Obesidad II	6	15,38	3	7,69
Obesidad III	2	5,13	0	0
Total general	39	100	39	100

- X<sup>2</sup> = 2,90
- P > 0,05

Según la clasificación del VII Comité Americano de HTA, el 35,9 % de las pacientes inicialmente tuvieron valores normales, el 61,54 % correspondía a la categoría de pre-hipertensión y un 2,56 % a HTA estadio I. Posterior a los 3 meses de tratamiento el 46,15 % ocupaba el estatus de pre-hipertensión y el 53,85 % en la categoría normal con P > 0,05 (Figura 1).

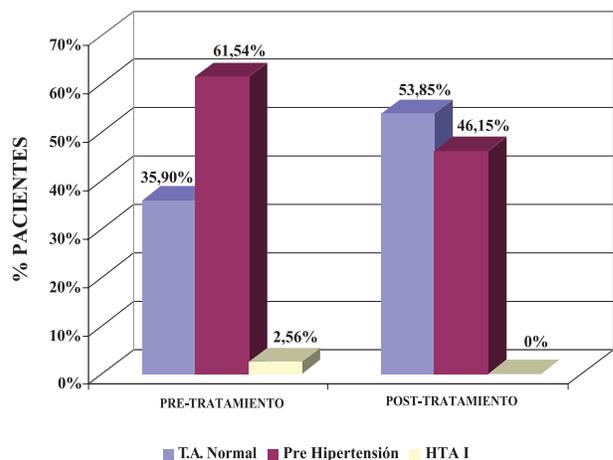


Figura 1. Distribución de pacientes según las cifras de tensión arterial antes y después del tratamiento con metformin. X<sup>2</sup> = 2,24 P > 0,05

## SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

Los cambios en la concentración plasmática de las hormonas femeninas muestran una diferencia significativa en los valores de andrógenos y de prolactina como respuesta al tratamiento ( $P = 0,004$  testosterona,  $0,001$  DHEA-S y  $0,012$  prolactina) con un descenso en los valores de LH y en la relación LH/FSH ( $P=0,022$  y  $0,027$  respectivamente). Igualmente se aprecian las modificaciones en los valores de glicemia, insulina y en los índices Gli b/ insulina b y HOMA-IR como criterios de severidad de la hiperinsulinemia y la respuesta a la administración de metformin durante 3 meses de tratamiento con una  $P < 0,05$ . (Cuadro 3).

El 25,64 % de las pacientes presentaba hiperprolactinemia al momento de iniciar el estudio, alcanzando un 5,13 % posterior al tratamiento con  $X^2 = 6,30$ . La relación LH/FSH se encontró elevada ( $>2$ ) en un 15,38 % previo al tratamiento, luego de los 3 meses de tratamiento el 100 % presentaba una relación normal con  $X^2 = 5,00$ .

Inicialmente las concentraciones de colesterol se encontraron en el límite superior con concentraciones subóptimas de HDL-c, con una media de  $174,72 \pm 31,26$  mg/dL y  $40,25 \pm 10,84$  mg/dL respectivamente. Posterior al tratamiento se aprecia una modificación sobre las concentraciones tanto de colesterol total y sus fracciones como de los triglicéridos ( $P = 0,00$  colesterol,  $P = 0,00$  triglicéridos,  $P = 0,022$  HDL,  $P = 0,00$  LDL), igual que los índices de riesgo por dislipidemias (índice Ct/HDL y LDL/HDL) con una  $P = 0,00$  (Cuadro 4).

Según el Consenso Nacional de Dislipidemia,

la mayoría de las pacientes previo al inicio del tratamiento presentaba valores de triglicéridos normales (64,10 %), posterior a la intervención con esta biguanida se genera un aumento en la proporción de pacientes con concentraciones normales (84,62 %) y ocurre un descenso significativo en aquellas pacientes que se encontraban en valores limítrofes o elevados de triglicéridos (12,82 % límite superior, 2,56 % alto) con una significancia estadística con un valor de  $X^2 = 4,32$  (Figura 2).

Los valores de colesterol previo al tratamiento eran deseables en un 58,97 % después del tratamiento se observó un ascenso en el porcentaje de pacientes con valores ideales y deseables (28,21 % y 69,23 % respectivamente) con un valor de  $X^2 = 5,36$  (Figura 3).

Según los criterios de clasificación del riesgo cardiovascular del Consenso Nacional de dislipidemias, un 53,85 % de las pacientes presentaba un riesgo para patología cardiovascular limítrofe, un 12,82 % de las pacientes un riesgo alto y un 33,33 % un riesgo cardiovascular bajo. Posterior al tratamiento se ve incrementado el número de pacientes que se ubicaron en riesgo cardiovascular bajo (48,72 %) y un descenso en el subgrupo de riesgo alto (5,13 %) y limítrofe (46,15 %) sin alcanzar significancia estadística (Cuadro 5). La clasificación según los estudios de Framingham indica que el 100 % de nuestras pacientes se encontraba dentro de la categoría "óptimo" para cardiopatía isquémica; condición que se mantuvo constante inclusive posterior al tratamiento (Cuadro 6).

Cuadro 3

Perfil hormonal ovárico y metabolismo de carbohidratos previo y posterior al tratamiento con metformin

Concentraciones	Pretratamiento	Postratamiento	t
FSH (mUI/mL)	5,68 ± 2,62	6,03 ± 2,18	-1,80**
LH (mUI/mL)	7,33 ± 6,18	5,79 ± 3,27	2,31*
REL LH/FSH	1,32 ± 1,03	0,95 ± 0,31	2,39*
E2 (pg/mL)	70,74 ± 39,46	71,66 ± 24,91	-0,21**
Prolactina (ng/mL)	17,72 ± 15,10	13,64 ± 10,70	2,63*
DHEA-S ( $\mu$ g/dL)	269,43 ± 193,72	203,82 ± 93,90	3,51*
Glicemia basal (mg/dL)	85,52 ± 11,16	81,59 ± 8,37	3,81*
Glicemia 120' (mg/dL)	97,35 ± 22,04	89,07 ± 11,79	3,60*
Insulina basal ( $\mu$ UI/mL)	19,33 ± 7,15	11,85 ± 4,04	9,03*
Insulina 120' ( $\mu$ UI/mL)	89,96 ± 53,53	56,09 ± 23,53	5,73*
GLIb/INSb	4,94 ± 1,75	7,6 ± 2,57	-7,12*
HOMA-IR	4,06 ± 4,49	2,38 ± 0,83	9,52*

\* $P < 0,05$  \*\* $P > 0,05$

Cuadro 4

Perfil lipídico previo y posterior al tratamiento con metformin

Perfil lipídico	Pretratamiento	Postratamiento	t
Colesterol (mg/dL)	174,72 ± 31,26	156,31 ± 20,50	4,65*
Triglicéridos (mg/dL)	121,69 ± 50,33	107,23 ± 36,99	3,96*
HDL (mg/dL)	40,25 ± 10,84	43,74 ± 7,48	-2,39*
LDL (mg/dL)	111,82 ± 26,12	99,30 ± 19,25	3,51*
Colesterol/HDL	4,58 ± 1,32	3,6 ± 0,78	5,09*
LDL/HDL	2,99 ± 1,13	2,36 ± 0,70	4,19*

\*P < 0,05

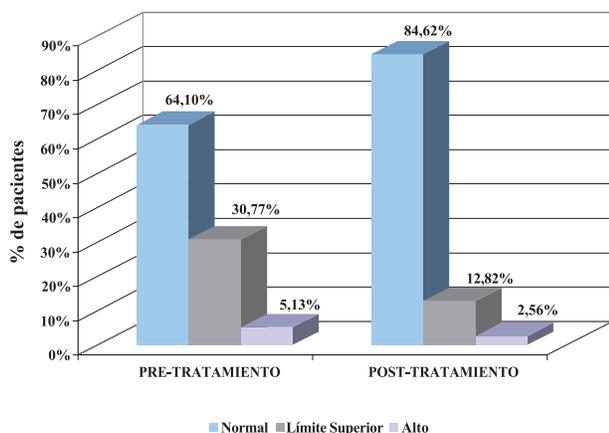


Figura 2. Distribución de pacientes según los valores de triglicéridos antes y después del tratamiento con metformin.  $X^2 = 4,32$   $P < 0,05$

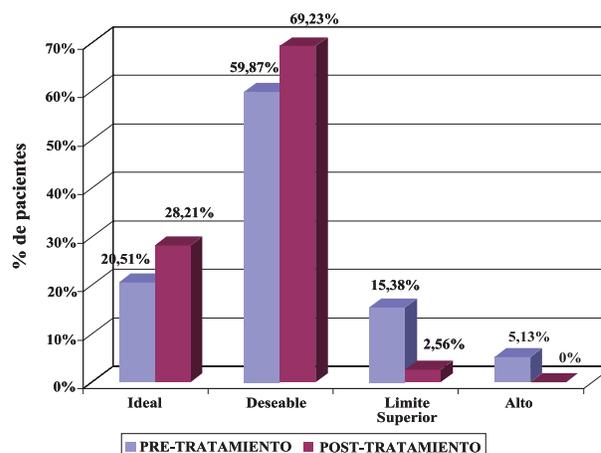


Figura 3. Distribución de pacientes según los valores de colesterol antes y después del tratamiento con metformin.  $X^2 = 5,37$   $P < 0,05$

Cuadro 5

Distribución de pacientes según el riesgo cardiovascular acorde con el Consenso Nacional de Dislipidemias previo y posterior al tratamiento con metformin

Grupos de riesgo cardiovascular	Pretratamiento		Postratamiento	
	Nº casos	%	Nº casos	%
Alto	5	12,82	2	5,13
Limítrofe	21	53,85	18	46,15
Bajo	13	33,33	19	48,72
Total	39	100	39	100

$X^2 = 2,64$   
 $P > 0,05$

El índice de resistencia (IR) de las arterias ováricas se ubicó dentro del rango de valores correspondientes a un IR alto para el ovario derecho (OD):  $0,77 \pm 0,13$  y ovario izquierdo (OI):  $0,80 \pm 0,14$ . En respuesta al

Cuadro 6

Distribución de pacientes según el riesgo cardiovascular acorde con el score de Framingham previo y posterior al tratamiento con metformin

Grupos de riesgo riesgo de EAC 10 años	Pre-tratamiento		Pos-tratamiento	
	Nº casos	%	Nº casos	%
2 %	1	2,56	0	0
1-2 %	5	12,82	3	7,69
< 1 %	33	84,62	36	92,31
Total	39	100	39	100

$X^2 = 0,62$   
 $P > 0,05$

tratamiento se presentó un descenso en el índice de resistencia de ambas arterias ováricas ( $P < 0,05$ ;  $X^2 = 4,04$  OD y  $X^2 = 2,83$  OI) (Figura 4).

## SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

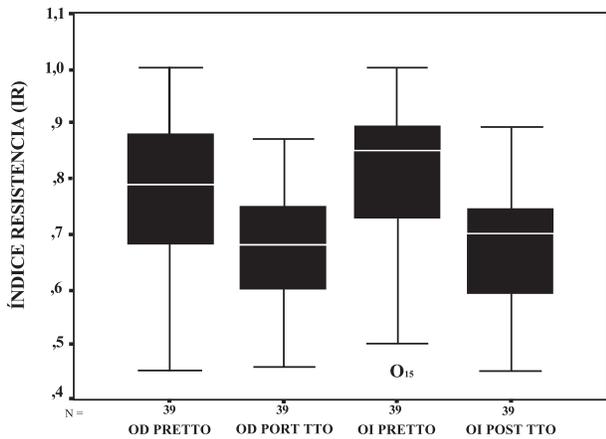


Figura 4. Índice de resistencia promedio de la arteria ovárica previo y posterior al tratamiento con metformin  
\* $P < 0,05$

Se estableció una relación directamente proporcional y significativa entre las tensión arterial sistólica (TAS) y el peso corporal (Figura 5.  $r: 0,537$ ,  $P < 0,05$ ) al igual que con el IMC ( $r: 0,579$ ). La glicemia posprandial estableció una relación estadísticamente significativa con el IMC al igual que con la TAS ( $r: 0,423$  y  $0,329$  respectivamente) (Figuras 6 y 7). Igualmente ocurrió entre el índice cintura cadera (ICC) y los valores del IR de las arterias ováricas ( $r: 0,393$  OD y  $r: 0,359$  OI) (Figura 8). No se vio correlación estadísticamente significativa entre los demás factores de riesgo cardiovasculares y el índice de resistencia de las arterias ováricas (Cuadro 7).

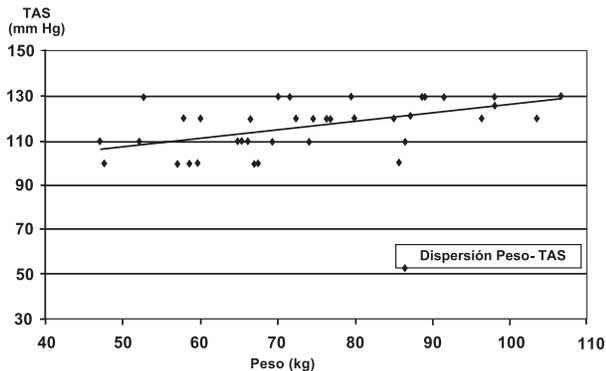


Figura 5. Dispersión entre el peso corporal y las cifras de tensión arterial sistólica previo al tratamiento con metformin.  
 $r: 0,537$

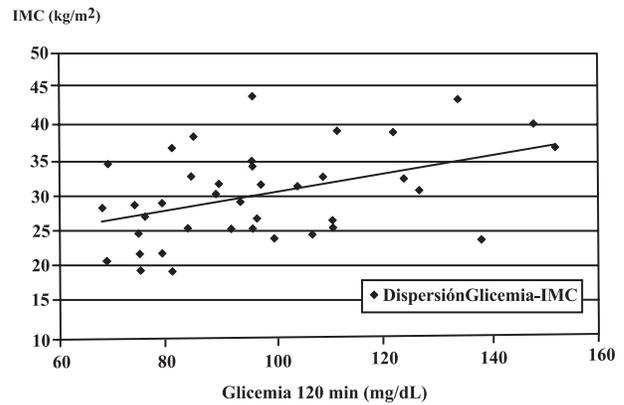


Figura 6. Dispersión entre los valores de glicemia a los 120' y el IMC previo al tratamiento con metformin.  
 $r: 0,423$

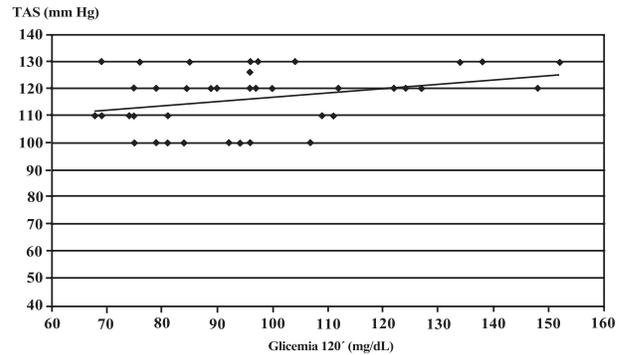


Figura 7. Dispersión entre los valores de glicemia a los 120' y la TAS previo al tratamiento con metformin.  
 $r: 0,329$

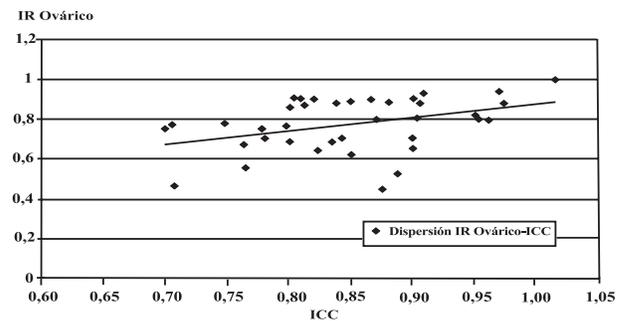


Figura 8. Dispersión entre el ICC y el IR ovárico previo al tratamiento con metformin.  
 $r_{OD}: 0,393$   
 $r_{OI}: 0,359$

Cuadro 7

Correlación entre el índice de resistencia y los factores de riesgo cardiovasculares clínicos y bioquímicos previo al tratamiento con metformin

Parámetro	r
Peso (kg)	0,139 **
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	0,169 **
ICC	0,393 *
TAS (mmHg)	0,218 **
TAD (mmHg)	0,036 **
Colesterol (mg/dL)	0,041 **
TAG (mg/dL)	0,016 **
LDL (mg/dL)	0,105 **
HDL (mg/dL)	0,161 **
Ct/HDL	0,051 **
LDL/HDL	0,71 **
INS b (μUI/mL)	0,021 **
HOMA-IR	0,007 **
GLI b/ INS b	0,022 **

\*P< 0,05

\*\*P> 0,05

## DISCUSIÓN

El síndrome de ovario poliquístico representa una entidad que afecta a las mujeres en edad reproductiva y es un factor importante para el pronóstico fértil y un riesgo adicional para el desarrollo de patologías crónicas. En este estudio la edad de las pacientes se encontró entre los 25 y 28 años al igual que el grupo de pacientes evaluadas por Aruna y col. (19).

La presencia de trastornos metabólicos traducidos en IMC e ICC fuera del rango normal es la norma en este tipo de paciente, asociado al desequilibrio en el metabolismo de los carbohidratos que puede conllevar a repercusiones fenotípicas como se demostró en nuestro grupo de estudio donde el predominio del sobrepeso tanto grado I y grado II como la obesidad grado I fue resaltante, con una relación significativa entre la glicemia posprandial y los valores del IMC (r:0,423). La presencia de hiperandrogenismo, dislipidemias e hiperinsulinismo crean una gran conjunción de factores que determinan la disfunción en la distribución de la grasa corporal encontradas en estas pacientes, como también lo describen Banaszewska y col. (20).

La obesidad es un factor determinante para el establecimiento de patología cardiovascular, como se ve reflejada en nuestras estadísticas donde se estableció una relación directamente proporcional del

IMC y la glicemia posprandial sobre las cifras de TAS (r: 0,579 y 0,329 respectivamente). Esto aunado al efecto de la insulina sobre el funcionalismo del túbulo renal y del transporte de iones en el músculo liso vascular descrito por Jaffe y col. (5), explica por qué la gran mayoría de nuestras pacientes se encontraban pre-hipertensas (60 %).

La obesidad y el hiperinsulinismo pueden contribuir independientemente en el desarrollo de un perfil graso adverso como lo concluye Banaszewska y col. (20) al comparar el perfil lipídico entre pacientes con SOP hiperinsulinémicas y normoinsulinémicas. En nuestro estudio se demuestra la presencia de un perfil lipídico con valores de colesterol y TAG en rango deseable y normal respectivamente pero con un porcentaje considerable que se inclinaba hacia el límite superior acompañado de concentraciones subóptimas de HDL.

El funcionalismo ovárico no escapa a las influencias extrapélvicas mencionadas anteriormente y ante la presencia de factores inductores de hiperandrogenismo se determina un perfil hormonal característico con elevación de los andrógenos ováricos y de la relación LH/FSH, condición que no es constante en el patrón hormonal de las pacientes con SOP. En solo un 15 % de nuestras pacientes se encontró una relación alterada (>2) en contraposición de lo descrito en el Consenso de Rotterdam, (7) donde reportan una incidencia de 60 %-95 % de los casos. La presencia de hiperprolactinemia paralela es una condición reportada en la literatura con una incidencia de un 30 % (21), coincidiendo con nuestras estadísticas (25 %).

La vasculatura pélvica presenta índices de resistencia elevadas que limitan el libre flujo sanguíneo a través de los vasos nutricios principales, como lo reportaron Lakhani y col. (6), Chekir y col. (21) y Battaglia y col. (22) en la arteria uterina. La arteria ovárica se vio fuertemente afectada alcanzando valores mayores de 0,6 en casi un 90 % de las pacientes en período periovulatorio, durante el cual, según estudios previos, se espera encontrar bajas resistencias para favorecer la ovulación y el establecimiento del cuerpo lúteo, como lo describieron Zaidi y col. (10).

La magnitud de afectación de cada ovario puede ser diferente con su respectiva traducción morfológica durante la evaluación ecográfica, como lo describieran Battaglia y col. (22) en 1999 de modo tal que puede presentarse un ovario con IR elevado mientras que el contralateral presenta IR intermedios. Cabe recalcar la relación directa (r OD: 0,393 y OI: 0,359), que se estableció entre el IR y el ICC, lo que se explica

por el incremento de la presión intrabdominal consecuencia de la disposición de la grasa corporal central y la lipogénesis en la grasa visceral; hallazgo que concuerda con los trabajos de Battaglia y col., (23) al comparar el patrón Doppler de pacientes con SOP obesas y delgadas. Por otro lado no se apreció una correlación estadísticamente significativa del patrón Doppler ovárico con el peso corporal, el IMC, y las concentraciones de HDL como lo describieron Chekir y col. (21).

El riesgo cardiovascular basado en el perfil lipídico presente en nuestras pacientes se ubicó en la categoría limítrofe. Los estudios hechos por Mosca y col. (24) en la población de Framighan han generado ciertas estimaciones del riesgo en el desarrollo de enfermedad arterial coronaria según las cuales, nuestras pacientes presentan menor al 1 % de riesgo en casi un 90 % de los casos. A pesar de ello, de perpetuarse las alteraciones metabólicas y vasculares antes descritas podrían conllevar al desplazamiento de este índice a un nivel superior en mediano o largo plazo.

La intervención con la administración de metformin por período de 3 meses trajo una franca mejoría de los parámetros clínicos considerados, logrando un descenso en las cifras de tensión arterial, peso, IMC e ICC con significancia estadística. Aun cuando posterior al tratamiento no se vio diferencia significativa en la distribución del IMC en las diferentes categorías, se debe recalcar el descenso en el porcentaje de pacientes ubicadas en los diferentes grados de obesidad; quizás al extender a 6 meses el período de observación se pudiera encontrar una diferencia mayor como lo establecieron Aruna y col. (19) al tomar un período de tratamiento de 6 meses.

El metabolismo lipídico y de carbohidratos se vio fuertemente influenciado con la administración del hipoglicemiante oral al generar un descenso de las concentraciones de colesterol, TAG y LDL e incremento en los valores de HDL, logrando revertir la balanza hacia un patrón lipídico favorable al disminuir los índices de riesgo Ct/HDL y LDL/HDL y corregir el hiperinsulinismo, hallazgos reportados por Aruna y col. (19).

Los valores de andrógenos presentaron una modificación sustancial posterior al cumplimiento del tratamiento acorde con lo descrito por Bayrak y col. (25) y en contraste con lo registrado por Aruna y col. (19) al igual que las concentraciones de prolactina. Al corregirse los factores hormonales que causaban la alteración de la perfusión ovárica se apreció un descenso significativo de los IR de las arterias ováricas posterior al período de tratamiento. Estudios previos

han señalado este cambio en las arterias uterinas (21), lo cual induce a pensar que dichas modificaciones pudieran reflejarse en toda la vasculatura pélvica. No hay reportes nacionales de registro del IR para el estudio de la vasculatura ovárica en la evaluación de las pacientes con SOP.

Para concluir, podemos decir que el tratamiento con metformin es capaz de modificar el patrón vascular y el funcionalismo ovárico además de corregir los factores de riesgo cardiovasculares modificables presentes en pacientes con SOP e hiperinsulinismo al mejorar el perfil lipídico. Las pacientes con SOP e hiperinsulinismo presentan múltiples factores de riesgo clínicos y paraclínicos que conllevan a un incremento en el riesgo de desarrollar patologías cardiovasculares.

#### AGRADECIMIENTO

Al Dr. Enrique Abache por la colaboración prestada en la selección y seguimientos de las pacientes en el Servicio de Fertilidad de la Maternidad "Concepción Palacios".

A la Dra. Mireya González como asesora metodológica en el diseño y conclusión de este trabajo.

Al Dr. Freddy Bello, por su apoyo y asesoría estadística.

#### REFERENCIAS

1. Saltar N, Hopkinson Z, Creer I. Insulin-sensitising agents in polycystic-ovary-syndrome. *Lancet*. 1998;351:305-307.
2. Rittmaster R. Hiperandrogenismo. En: Copeland L, Jarrell J, editores. *Ginecología*. Buenos Aires: Panamericana; 2002.p.679-716.
3. Lanzone A, Caruso A, Di Simone N, De Carolis S Fulghesu A, Mancuso S. Polycystic ovary disease. A risk factor for gestational diabetes? *J Rep Med*. 1995;40:312-316.
4. Velázquez E, Bellabarba G, Mendoza S, Sánchez L. Postprandial triglyceride reponse in patients with polycystic ovary syndrome: Relationship with waist to hip ratio and insulin. *Fertil Steril*. 2000;74:1159-1163.
5. Jaffe L, Seely E. Hypertension in women: Extent and limit of our knowledge. *Curr Probl Obstet Gynecol Fertil*. 1995;18:15-33.
6. Lakhani K, Seifalian M, Atiomo W, Hardiaman P. Polycystic ovaries. *Br J Radiol*. 2002;75:9-16.
7. Rotterdam consensus Workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81:19-25.
8. Battaglia C, Genazzani P, Artini G, Salvatori M, Giulini

- S, Volpe A. Ultrasonografic and color Doppler analysis in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Ult Obstet Gynecol.* 1998;11:180-187.
9. Battaglia C, Artini G, D' Ambrogio G, Genazzani A, Genazzani A. The role of color Doppler imaging in the diagnosis treatment of polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:108-113.
  10. Zaidi J, Jurkovic D, Campbell S, Okokon E, Tan S. Circadian variation in uterine artery blood flow indices during the follicular phase of the menstrual cycle. *Ult Obstet Gynecol.* 1995;5:406-410.
  11. Battaglia C, Genazzani P, Artini G, Salvatori M, Giulini S, Volpe A. Color Doppler analysis in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. *Ult Obstet Gynecol.* 1996;7:342-346.
  12. Loverro G, Vicino M, Lorusso F, Vimercati A, Greco P, Selvaggi, L. Polycystic ovary syndrome: Relationship between insulin sensitive, sex hormone levels and ovarian stomal blood flow. *Gynecol Endocrine.* 2001;15:142-149.
  13. De Leo V, La Marca A, Ditto A, Morgante G, Cianci A. Effects of metformin on gonadotropin induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 1999;72:282-285.
  14. Açıbay Ö, Gündoğdu S. Can metformin reduce insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril.* 1996;65:946-949.
  15. Salas-Salvadó J, Rubio M, Barbany M, Moreno B. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc).* 2007;128:184-196.
  16. Bajares M, Pizzi R, Velásquez E. Consenso Venezolano de síndrome de ovario poliquístico 2007. Caracas: Ateproca; 2007.p.2-85.
  17. Isea J, Gómez J, López R, Ablan F, Pérez A, Rodríguez L. II Consenso Nacional para el manejo de pacientes con dislipidemia. Venezuela: ILIB; 2005:7-28.
  18. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report. 2004:1-104.
  19. Aruna J, Mittal S, Kumar S, Misra R, Dadhwal V, Vimala N. Metformin therapy in women with polycystic ovary syndrome. *Inter J Gynecol Obstet.* 2004;87:237-241.
  20. Banaszewska B, Duleba A, Spaczynski R, Pawelczyk L. Lipids in policystic ovary syndrome: Role of hyperinsulinemia and effects of metformin. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194:1266-1272.
  21. Chekir Ch, Nakatsuka M, Kamada Y, Noguchi S, Sasaki A, Hiramatsu Y. Impaired uterine perfusion associated with metabolic disorders in women with polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005;84:189-195.
  22. Battaglia C, Regnani G, Petraglia F, Primavera M, Salvatori M, Volpe A. Polycystic ovary syndrome: It is always bilateral? *Ult Obstet Gynecol.* 1999;14:183-187.
  23. Battaglia C, Artini G, Genazzani A, Sgherzi M, Salvatori M, Giulini S, et al. Color Doppler analysis in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. *Ult Obstet Gynecol.* 1996;7:342-346.
  24. Mosca L, Banka C, Benjamin J, Berra K, Bushnell Ch, Dolor R, et al. Evidence-based Guidelines for cardiovascular disease prevention in women 2007. *Circulation.* 2007;115:1481-1501.
  25. Bayrak A, Terbell H, Urwitz-Lane R, Mor E, Stanczyk F, Paulson R. Acute effects of metformin therapy include improvement of insulin resistance and ovarian morphology. *Fertil Steril.* 2007;87:870-875.