

24. Lobo R. Metabolic Syndrome after menopause and the role of hormones. *Maturitas*. 2008;60:10-18.
25. Pappa T, Alevizaki M. Endogenous sex steroids and cardio- and cerebro-vascular disease in the postmenopausal period. Review. *Eur J Endocrinol*. 2012;167:145-156.
26. Puurunen J, Piltonen T. Unfavorable hormonal, metabolic and inflammatory alterations persist after menopause in women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1827-1834.
27. Siseles N, Berg G. Metabolic Syndrome and cardiovascular risk factors in the menopausal transition. *Gynecological Endocrinology*. 2010;26(1):1-3.
28. Polotsky A, Allshouse A. Relative contributions of oligomenorrhea and hyperandrogenemia to the risk of metabolic Syndrome in Midlife Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:E868-877.

Actualización

## Apnea obstructiva del sueño en pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP)

### *Obstructive sleep apnea in women with polycystic ovary syndrome*

Dra. Cecilia E. Calvar

Servicio de Endocrinología, Hospital J. A. Fernández, Buenos Aires, Argentina

e-mail: ccalvar@intramed.net

#### Resumen

El SOP es una de las endocrinopatías más frecuentes en el grupo de mujeres en edad fértil. Suele tener su inicio en la pubertad y se caracteriza por hiperandrogenismo y anovulación crónica. La presencia de resistencia insulínica (RI) es característica del SOP y juega un rol fundamental en la patogénesis del síndrome, así como en la presencia de complicaciones metabólicas y cardiovasculares. El síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño (SAHS) se caracteriza por colapso repetitivo de la vía aérea durante el sueño, que provoca desaturación de oxígeno y fragmentación del sueño, y está fuertemente asociado a factores de riesgo como obesidad y sexo masculino. Este síndrome suele caracterizarse por somnolencia diurna, alteraciones cognitivas, deterioro de la calidad de vida y aumento del riesgo de accidentes automovilísticos.

Varias investigaciones evidenciaron que la presencia de SAHS se relaciona con un mayor riesgo cardiovascular. Los estudios que evaluaron la frecuencia de SAHS en pacientes con SOP mostraron resultados variables dependiendo del grupo estudiado: se ha publicado desde ausencia de SAHS (1) hasta un riesgo hasta 30 veces mayor de padecerlo respecto de las mujeres control (2), por lo que muchos investigadores sugieren que es necesario llevar a cabo un correcto interrogatorio del sueño en estas pacientes, así como eventual polisomnografía (PSG) para descartar SAHS. Algunas publicaciones observaron una importante correlación entre la presencia de SAHS y la RI, intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) en este grupo de pacientes (3). Recientemente se ha determinado que el trata-

miento exitoso del SAHS con presión positiva continua de oxígeno durante el sueño (CPAP) mejora la sensibilidad insulínica y disminuye la actividad simpática y la TA diastólica en las mujeres con SOP (4).

#### Abstract

*Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrinopathies in premenopausal women. The disorder typically has its onset at puberty with evidence of excessive androgen production and anovulation. Insulin resistance is characteristic of the syndrome and has been implicated in the high prevalence of metabolic and cardiovascular complications. Obstructive sleep apnea (OSA) is a highly prevalent, chronic condition that is characterized by recurrent episodes of obstruction of the upper airway leading to intermittent hypoxia, cortical microarousals, sleep fragmentation and chronic sleep loss and is associated with obesity and cardiovascular disease. The risk of OSA in PCOS women was found to be as much as thirty-fold higher than control women (2), while others found no risk in young adolescent women with PCOS (1). Also some reports found a correlation between OSA and insulin resistance and type 2 diabetes in PCOS women (3). Recently, it has been shown that the treatment of OSA appears to ameliorate some of the cardiovascular dysfunction seen in PCOS women (4).*

#### Introducción

El SOP es una de las endocrinopatías más comunes en pacientes en edad reproductiva y alcanza una prevalencia de entre el 5 y 10% en el grupo de mujeres

premenopáusicas (5). Se caracteriza por la presencia de hiperandrogenismo, anovulación crónica y/u ovarios multiquísticos. Clínicamente las pacientes presentan en un alto porcentaje de los casos obesidad, hirsutismo y acné, trastornos del ciclo menstrual e infertilidad y en algunos otros, virilización. El diagnóstico temprano de este síndrome tiene implicancias fundamentales ya que las pacientes afectadas presentan un riesgo aumentado de desarrollar alteraciones metabólicas como la RI (2, 3), así como alteraciones cardiovasculares (4-6). Más aún, las pacientes con SOP son el grupo en el que se han reportado los más altos índices de intolerancia a la glucosa (IG) y DBT 2 en edad temprana (7, 8), así como dislipidemia (7, 8), aumento de la frecuencia de hipertensión arterial (HTA) y otras alteraciones vasculares (11, 12).

### **Síndrome de apnea/hipopnea del sueño**

#### *Generalidades*

El SAHS es un desorden común caracterizado por episodios repetitivos de apnea o hipopnea debido al colapso faríngeo total o parcial y obstrucción temporaria de la vía aérea superior (VAS) que ocurre durante el sueño, lo que produce episodios repetitivos de hipoxemia e hipercapnia, fragmentación del sueño y una reducción en la proporción de sueño no REM. La disminución del sueño no REM se ha asociado con aumento en los niveles plasmáticos del cortisol, que ha sido interpretado como un reseteado del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (9).

Los despertares frecuentes aseguran la apertura faríngea y restauran el flujo aéreo.

#### *Características clínicas*

Desde el punto de vista clínico, se caracteriza por ronquidos, somnolencia diurna (10), deterioro cognitivo y de la calidad de vida (11) y un aumento del riesgo de accidentes automovilísticos (12). Asimismo, este síndrome se asocia con un aumento del riesgo de alteraciones cardiovasculares como HTA, infarto de miocardio y accidentes cerebrovasculares (13-16).

#### *Factores de riesgo*

Existen factores de riesgo para padecer SAHS. Entre ellos, el más relacionado con el desarrollo de este síndrome es la obesidad (17, 18). El sexo masculino es también uno de los factores de riesgo más importantes (19). En estudios realizados en poblaciones asistidas en clínicas del sueño, la proporción hombre/mujer es tan alta como de 10:1 (20), mientras que en la población general la relación es de 3:1 (19). Además las mujeres deben aumentar de peso mucho más que los hombres para desarrollar apnea el sueño (21). No queda clara la causa de la mayor frecuencia de SAHS en los hombres respecto

de las mujeres. Respecto a esto, se especula que estaría relacionada con diferencias en la anatomía de la vía aérea, función del músculo dilatador de la faringe y diferencias en los mecanismos de control ventilatorio (22-24).

#### *Epidemiología*

La frecuencia de SAHS en la población general de los Estados Unidos se estima en alrededor del 24% en hombres y del 9% en mujeres (25) y se han reportado cifras similares en Europa y Asia (26).

El estudio de cohortes de Wisconsin consta de 1500 participantes y se inició hace 2 décadas para evaluación y seguimiento de la apnea obstructiva del sueño. En este estudio se ha detectado que una ganancia de peso del 10% aumenta 6 veces el riesgo de desarrollar SAHS y que la apnea grave aumenta hasta 5 veces la mortalidad por causas cardiovasculares (25).

Como se mencionó, existe una estrecha relación entre la obesidad y el SAHS. Se ha observado que en adultos obesos la frecuencia de apnea del sueño es del 11 al 46% en mujeres y del 33 al 77% en hombres (31) y en adultos con obesidad mórbida (IMC >40) alcanza el 98% (32). En adolescentes obesos la prevalencia es de entre el 13 y el 39% (33).

#### **Diagnóstico**

El síndrome debe sospecharse en presencia de ronquidos, alteraciones del sueño, somnolencia diurna y astenia.

Existen cuestionarios útiles en la práctica clínica, que ayudan a sospechar el síndrome como son el cuestionario de calidad de sueño de Pittsburgh (27), el cuestionario de Berlín para evaluación de riesgo de apnea (28) y la escala de somnolencia diurna de Epworth (29). Los aparatos portátiles para evaluación domiciliar de la apnea del sueño (polígrafos) son un método útil y sencillo que se está utilizando cada vez más en la práctica clínica. Estos miden flujo aéreo, esfuerzo respiratorio, saturación de oxígeno y ronquidos y pueden ser recomendados para la pesquisa de SAHS (30). La medición de oximetría nocturna sola es poco útil para el diagnóstico de SAHS (31). Existen métodos para evaluar en forma clínica la VAS a través de fibra óptica y con el paciente despierto, pero su utilidad está muy cuestionada (32). El uso de la videoendoscopia con sedación puede ser una opción pero no evalúa en forma completa la VAS (40). También se ha propuesto la medición de la presión faríngea durante el sueño, a través de un pequeño catéter insertado en la faringe, pero este método tampoco es de utilidad en la práctica clínica (33).

El *gold standard* para el diagnóstico de SAHS es la polisomnografía nocturna con oximetría realizada en un laboratorio del sueño con medición de electroen-

cefalograma, electrooculograma, electromiograma, flujo aéreo y saturación de oxígeno (34).

A través de la PSG se realiza el diagnóstico de SAHS por la presencia de 5 o más eventos de apnea/hipopnea por hora de sueño. La apnea se define como el cese completo del flujo aéreo por un mínimo de 10 segundos y la hipopnea incluye la reducción de flujo asociado ya sea a desaturación de oxígeno (al menos 3 o 4%) o bien a un despertar (35). La gravedad de la apnea se la clasifica de acuerdo con el índice de apnea/hipopnea (IAH) que surge del número de episodios por hora de sueño, de la siguiente forma:

- Apnea leve: entre 5 y 15 eventos por hora de sueño.
- Apnea moderada: entre 15 y 29,9 eventos por hora de sueño.
- Apnea grave: más de 30 eventos por hora de sueño.

#### *Tratamiento*

El tratamiento del SAHS está recomendado en pacientes con IAH mayor a 15 o en aquellos casos que presenten IAH mayor a 5 asociado a somnolencia diurna o enfermedad cardiovascular. El tratamiento de elección es el uso de CPAP (36). El CPAP mantiene la vía aérea abierta durante el sueño. La presión positiva de oxígeno que se administra a cada paciente es individual y debe ser calibrada en el laboratorio del sueño. El cumplimiento terapéutico puede resultar difícil y en él intervienen factores como severidad del SAHS, aspectos técnicos, psicológicos y sociales (37, 38). La pérdida de peso ha demostrado mejorar sustancialmente la severidad del SAHS (46). Finalmente el uso de terapias alternativas como las opciones quirúrgicas queda reservado para grupos específicos de pacientes (39).

#### **Diferencias sexuales en la prevalencia de SAHS**

Como se mencionó, el SAHS suele ser más frecuente en hombres que mujeres. En relación con esta diferencia de frecuencia, en un estudio reciente en el que se evaluaron 1019 individuos referidos por primera vez a un laboratorio de estudios del sueño para realizar PSG por sospecha de SAHS, a 931 (91,4%) se les diagnosticó el síndrome. El 61% de las mujeres presentó IAH menor a 30 en contraste con los hombres, en los que solo el 37% tuvo un IAH menor a 30, mientras que el resto presentó apnea grave ( $p < 0,0001$ ) (40).

A pesar de que los estudios poblacionales han reportado un predominio de frecuencia de SAHS muy elevado de varones sobre mujeres, estudios más recientes demostraron que la prevalencia es solo 1,5 a 3 veces mayor y esta diferencia es aún menor comparada con mujeres posmenopáusicas.

Estas discrepancias entre estudios poblacionales sugieren que probablemente las mujeres no presen-

ten los clásicos síntomas de SAHS (ronquido, apneas, somnolencia diurna) ya que muchas de ellas se presentan con síntomas de insomnio y depresión (41, 42). Es importante destacar que el subdiagnóstico de SAHS en mujeres impacta en la mortalidad ya que en un estudio se ha demostrado que la mortalidad a 5 años es mayor en mujeres que hombres con SAHS (43).

Es de destacar que la prevalencia de SAHS es particularmente baja en mujeres antes de la menopausia y aumenta en el grupo de mujeres posmenopáusicas (44, 45).

#### **Apnea obstructiva del sueño en mujeres con SOP**

El interés en la evaluación de la apnea del sueño en mujeres con SOP surge debido a que este grupo de pacientes presenta comorbilidades que aumentan el riesgo de padecer apnea del sueño como son la presencia de obesidad, RI, IG y DBT 2 así como hiperandrogenismo y disminución de los niveles plasmáticos de progesterona en los casos asociados a la presencia de anovulación.

#### **Prevalencia de apnea del sueño en mujeres con SOP**

Varias investigaciones encontraron un aumento de la prevalencia de SAHS en mujeres con SOP, sin embargo, en algunos estudios este aumento de prevalencia estuvo relacionado con mayor IMC en el grupo de mujeres con SOP y en otros, sobre todo los realizados en mujeres jóvenes con SOP, la prevalencia fue similar a la del grupo control.

En 2001 se publicó el primer estudio con resultados de prevalencia de SAHS en mujeres con SOP (2). En este estudio se evaluaron 55 mujeres con SOP diagnosticadas por criterios NIH (46) y 452 mujeres de edad similar ( $32,1 \pm 0,3$  vs.  $30,4 \pm 0,9$  años). Las pacientes con SOP tenían IMC mayor que los controles ( $38,7 \pm 1,1$  vs.  $26,4 \pm 0,3$ ,  $P < 0,01$ ). El riesgo de padecer SAHS en el grupo de pacientes con SOP fue 30 veces mayor que en el grupo control. En el mismo año, Fogel y colaboradores publicaron los resultados de prevalencia de SAHS en 18 mujeres con SOP comparadas con un grupo control de 18 mujeres sanas (47). Todas las mujeres tenían un IMC mayor a 28 y tanto la edad como el IMC eran comparables entre ambos grupos ( $31,1$  vs.  $32,4$  años y  $36,9$  de IMC). La frecuencia de SAHS fue mayor en el grupo SOP comparado con los controles sanas, pero las diferencias no fueron significativas (72% vs. 39% ;  $P = 0,10$ ). Sin embargo, en el grupo SOP hubo un aumento significativo de mujeres con apnea moderada/grave (44,4% vs. 5% ;  $P < 0,05$ ).

Tasali y colaboradores, en 2008, evaluaron un grupo de 52 mujeres con SOP diagnosticadas por criterios NIH y las compararon con un grupo de 21 controles sanas (48). Las mujeres con SOP tenían un IMC significativamente mayor que el grupo control ( $39,2$  vs.  $36$ ).

El 56% de las mujeres con SOP presentaron SAHS, lo que equivale a casi 8 veces más riesgo de padecer apnea comparadas con el grupo control (controlando por IMC, edad y etnicidad). Además, en esta investigación el 60% de las mujeres con SOP presentó apnea moderada/grave.

Más recientemente, se publicaron los resultados de PSG de cuatro grupos de mujeres con edad comparable (1). Un grupo de 14 pacientes con SOP, otro de 14 mujeres con SOP y síndrome metabólico y dos grupos de mujeres sanas 19 obesas y 14 delgadas. Ninguna de las mujeres tuvo SAHS y no se encontraron diferencias significativas en el IAH entre los diferentes grupos. Cabe destacar que se trataba de mujeres muy jóvenes con media de edad de 19 años.

Finalmente, en 2011, Tasali y colaboradores publicaron los resultados del tratamiento con CPAP de pacientes con SOP y SAHS (4). Se evaluó la respuesta al tratamiento en 9 mujeres SOP que recibieron CPAP por 8 semanas al menos por 4 horas por noche. Como era de esperar, el uso de CPAP mejoró el IAH. Asimismo, hubo mejoría de la TA diastólica, disminución del índice de actividad simpática/vagal y disminución significativa de los niveles plasmáticos de noradrenalina. De esta forma los autores concluyen que el tratamiento del SAHS con CPAP tiene efectos favorables sobre la función cardiometabólica en mujeres jóvenes y obesas con SOP y que se requieren más estudios con más pacientes y grupo control para confirmar esto hallazgos.

Nuestro grupo presentó los resultados de la evaluación a través de diferentes test del riesgo de apnea del sueño en un grupo de 37 mujeres con SOP diagnosticadas por los criterios AES 2006 (49) (IMC:  $27,9 \pm 7,8$ ; edad: 15-35 años). Las pacientes fueron evaluadas por el cuestionario de calidad de sueño de Pittsburgh, el cuestionario de Berlín para evaluación de riesgo de apnea del sueño y la escala de somnolencia diurna de Epworth. El resultado de estos cuestionarios evidenció que el 48% de las pacientes tenía baja calidad del sueño, el 43,2% alto riesgo de apnea y el 43,2% alto riesgo de somnolencia diurna. Finalmente, en esta investigación, la presencia de alto riesgo de apnea se correlacionó en forma significativa con la presencia de RI.

### **Mecanismos involucrados en la presencia de apnea del sueño en mujeres con SOP**

#### *Obesidad y depósitos de grasa visceral*

La interrelación entre obesidad y apnea del sueño se conoce desde hace varios años (50). Existe controversia sobre si las mujeres con SOP presentan aumento de la frecuencia de SAHS independientemente del IMC. En un estudio en el que se evaluaron 18 mujeres con SOP y se las comparó con 18 mujeres sanas con edad

e IMC similar, los autores encontraron un aumento significativo del IAH en las mujeres con SOP, así como un aumento de la prevalencia de SAHS (aunque las diferencias no fueron significativas) y de la frecuencia de formas graves de apnea (47). De igual forma, en un estudio realizado el mismo año, Vgontzas y colaboradores evaluaron 53 pacientes con SOP y las compararon con un grupo control de 452 mujeres sanas y observaron que las pacientes con SOP tuvieron un riesgo 30 veces mayor de padecer SAHS que persistió luego de controlar por IMC (2). Mientras que en otra investigación en la que se realizó PSG a 23 mujeres con SOP en la cual la prevalencia de SAHS fue muy alta (69,6%), el aumento del índice de perturbación respiratoria no se correlacionó con mayor IMC, por lo que los autores concluyen que el aumento de la prevalencia de SAHS en el SOP no estaría causado por la obesidad (51).

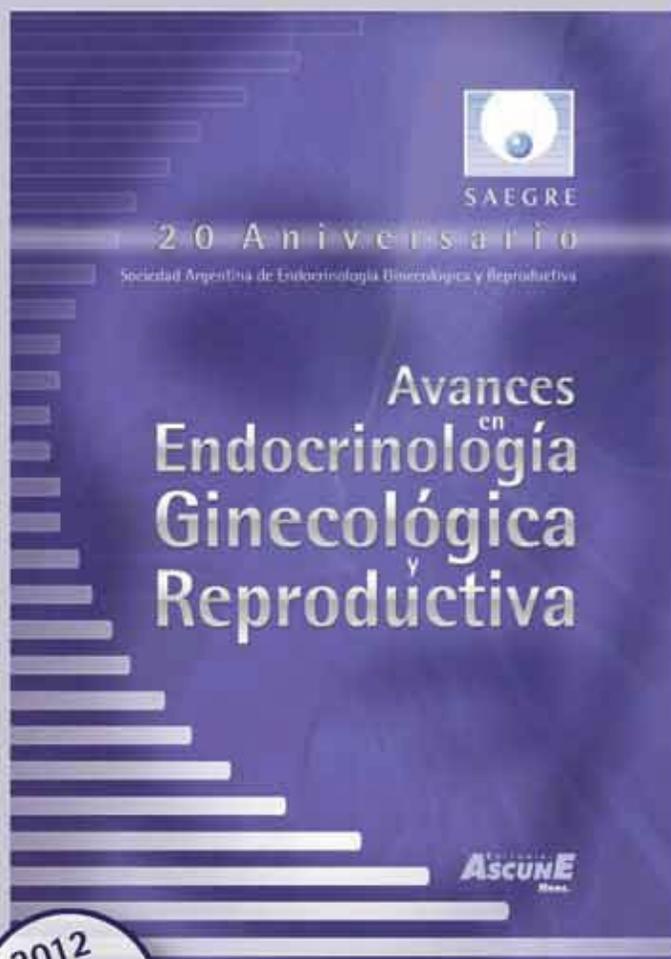
Los depósitos de grasa visceral han demostrado presentar una correlación significativa con la presencia de SAHS (50). Las mujeres con SOP tienen un aumento de prevalencia de adiposidad visceral que se evidencia, entre otros, por un aumento de la relación cintura:cadera. En las mujeres con SOP la presencia de apnea del sueño podría estar relacionada no solamente con el aumento del IMC, sino también con el aumento de la grasa visceral. Con respecto a esto último, Fogel y colaboradores reportaron una asociación significativa entre la relación cintura:cadera y la gravedad de la apnea, en mujeres con SOP (47). Los autores concluyen que el hiperandrogenismo presente en las pacientes con SOP sería el causante de la obesidad central que provocaría la mayor frecuencia de SAHS.

### **Resistencia insulínica, intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2**

En la actualidad existe evidencia suficiente de que hay una asociación independiente entre las alteraciones del metabolismo de la glucosa como RI, IG y DBT 2 (52, 48, 53) y la presencia de SAHS. Asimismo, varios estudios han demostrado que el tratamiento del SAHS con CPAP mejora la RI, la glucemia posprandial y los niveles plasmáticos de hemoglobina glicosilada en pacientes con DBT 2 (54, 55).

También, varios estudios han demostrado que la RI, grasa visceral y altos niveles de citoquinas proinflamatorias circulantes están independiente y fuertemente asociados con la presencia de SAHS y somnolencia diurna (56, 57).

Con respecto a las pacientes con SOP, Vgontzas y colaboradores encontraron que en aquellas a las que por la gravedad de la apnea se les indicaba tratamiento con CPAP, los niveles plasmáticos de insulina eran significativamente mayores, y además se observó una dis-



## SAEGRE || Nueva Edición Actualizada

La publicación de la segunda edición refleja claramente la evolución del texto, donde experimentados autores –muchos de ellos nuevos en los capítulos pero internacionalmente reconocidos–, han desarrollado los importantes adelantos en las ciencias reproductivas y su impacto en la práctica clínica. A pesar de la complejidad de los procesos involucrados, los autores han procurado abordar los temas manteniendo el ordenamiento lógico de la fisiología. Los capítulos del libro no descuidan el papel del laboratorio y los avances tecnológicos disponibles que han permitido profundizar los conocimientos sobre la salud, disfunción y enfermedad del sistema reproductivo.

## Precio lanzamiento || \$ 520

Gastos de envío por  
Encomienda Correo Argentino Certificada **\$ 40**

1168 páginas || 20 x 28 cm || Tapa dura

### EDITORIAL ASCUNE HNOS.

VENTA TELEFÓNICA CON TARJETA DE CRÉDITO, CHEQUE, TRANSFERENCIA  
BANCARIA O GIRO POSTAL A NOMBRE DE HERNÁN DIEGO ASCUNE

Bulnes 1985, 2º 5 (1425), Buenos Aires, Argentina, Telefax: (54-11) 4823-3190 / 4829-9601  
E-mail: [info@editorialascune.com](mailto:info@editorialascune.com) [www.editorialascune.com](http://www.editorialascune.com)

EDITORIAL  
**ASCUNE**  
Hnos.

# damsella

Drospirenona 3 mg  
Etinilestradiol 0.02 mg

El anticonceptivo a su medida



- Alta efectividad anticonceptiva.
- Muy buen control de ciclo.
- Excelente perfil de seguridad.
- Niveles hormonales más estables con bajas dosis de estrógeno.
- Aprobado para el tratamiento del Síndrome Disfórico Premenstrual.
- Aprobado para el tratamiento del acné.

PRESENTACIÓN: Envases con 28 comprimidos recubiertos.  
(24 comprimidos naranjas activos + 4 comprimidos blancos inertes)



Gador   
Al Cuidado de la Vida

<http://www.gador.com.ar>

# Rubí®

VALERATO DE ESTRADIOL  
DIENOGEST

## Equilibradamente seguro

Anticonceptivo oral multifásico que libera estradiol, el mismo estrógeno que produce naturalmente la mujer.<sup>(1)</sup>

- Alta eficacia anticonceptiva<sup>(2) (3)</sup>
- Efecto favorable sobre el perfil lipídico<sup>(4)</sup>
- Menor impacto en parámetros hemostáticos<sup>(4)</sup>
- Menos volumen y días de sangrado<sup>(1) (5)</sup>
- Adecuado control de ciclo<sup>(1)</sup>
- Alto nivel de satisfacción<sup>(6)</sup>
- Mejora el bienestar físico y emocional<sup>(6)</sup>
- Baja incidencia de efectos adversos<sup>(6)</sup>



**PRESENTACION:**  
28 comprimidos recubiertos.  
VALERATO DE ESTRADIOL + DIENOGEST

### Calidad Gador

1) Ahrendt H, et al. Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/ dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel. *Contraception* 2009; 80: 436-444. 2) Fruzzettia F, Bitzer J. Review of clinical experience with estradiol in combined oral contraceptives. *Contraception* 2010; 81: 8-15. 3) Hoy S, Scott L. Estradiol valerate/dienogest in oral contraception. *Drugs* 2009; 69: 1635-1646. 4) Parke S, et al. Metabolic effects of a new four-phasic oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 125-135. 5) Fraser L, et al. A novel oral contraceptive comprising estradiol valerate/dienogest for the treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding without organic cause: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Int J Gynecol Obstet* 2009; 107: S183-S184. 6) Palacios S, et al. Efficacy and safety of a novel oral contraceptive based on oestradiol (oestradiol valerate/dienogest): A phase III trial. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2010; 149: 57-62.



Gador   
Al Cuidado de la Vida  
<http://www.gador.com.ar>



# IX CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA Y REPRODUCTIVA - 2013-2014

*Lugar de dictado: CABA*

Requisitos de ingreso para Médicos:

- a) Residencia cumplida o cursando el último año en Obstetricia, Ginecología, Endocrinología o 5 años de Concurrencia en las mismas especialidades, en Servicios pertenecientes a Hospitales provinciales, nacionales o privados reconocidos.
- b) Presentación de currículum vitae. Entregarlo por correo o personalmente en SAEGRE (Viamonte 2660, Piso 6° Dto. "D").
- c) Entrevista personal.
- d) Duración: dos años.
- e) Frecuencia de dictado: un viernes por mes.

**Para más información: 49610290/ 49613859.**

## PARA AGENDAR

---

### IX CONGRESO ARGENTINO DE ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA Y REPRODUCTIVA

### VIII ENCUENTRO LATINOAMERICANO DE ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA Y REPRODUCTIVA

**27, 28 Y 29 DE ABRIL 2014**

**PANAMERICANO HOTEL DE BUENOS AIRES**

minución significativa de la relación glucosa:insulina en forma independiente del IMC, en relación con las mujeres sin evidencia clínica de SAHS (2). En este mismo estudio, los autores hallaron que en el modelo de regresión logística, la RI fue el más potente predictor de la presencia de SAHS controlando con IMC y niveles plasmáticos de testosterona. De esta forma los autores concluyen que las mujeres con SOP portadoras de SAHS serían las que tienen mayor RI (2).

En otra investigación se evaluó la relación entre el metabolismo de la glucosa y el SAHS en dos grupos de mujeres con SOP no diabéticas. En el primer grupo se evaluó el riesgo de apnea a través del cuestionario de Berlín y se determinó el metabolismo de glucosa a través de un test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) en 32 mujeres con SOP. En esta cohorte los niveles plasmáticos de insulina y el HOMA fueron significativamente mayores en las mujeres con alto riesgo de apnea. Más aún, la respuesta de insulina a la glucosa oral fue dos veces mayor en las mujeres con alto riesgo de apnea que en las de bajo riesgo. Por lo tanto, los autores concluyen que la presencia de apnea podría facilitar el pasaje de tolerancia normal a la glucosa a IGT en pacientes con SOP (58). En el segundo grupo de pacientes, se evaluaron 8 mujeres con SOP a través de PSG y TTOG (58). Estas mujeres presentaron disminución del sueño REM y severo SAHS relacionado con la fase REM del sueño. Asimismo, los autores hallaron importantes asociaciones entre SAHS e IG en esta pequeña cohorte de mujeres con SOP como el hecho de que el IAH y el número de desaturaciones de oxígeno durante el sueño fueron los más fuertes predictores de la tolerancia a la glucosa (58).

En un reporte reciente, en el cual se compararon 42 mujeres obesas con SOP que no presentaban SAHS, 17 mujeres obesas sin SAHS y 15 mujeres sanas normopeso, se demostró que los niveles de interleuquina-6 se encontraban elevados en las mujeres obesas con SOP, independientemente de la obesidad y del SAHS, lo que sugiere que las citoquinas proinflamatorias podrían ser una de las vías que llevan a la RI en el SOP (59).

Tasali y colaboradores evaluaron con PSG y TTOG a un grupo de 52 pacientes con SOP y las compararon con 21 controles sanas. Ambos grupos eran comparables por edad e IMC y la mayoría de las mujeres eran obesas. Las mujeres con SOP presentaron un riesgo 7 veces mayor de padecer SAHS (56% vs. 19% del grupo control) (3). Luego de controlar por etnicidad, edad e IMC, las mujeres con SOP tenían más RI y las mujeres con SOP y SAHS tuvieron un aumento significativo de IG respecto de las pacientes con SOP sin SAHS. Tanto la presencia de RI como de IG estaba altamente correlacionada con la severidad del SAHS. Además en este estudio, la severidad del SAHS fue un predictor significativo

de las concentraciones plasmáticas de glucosa e insulina de ayuno y posprandiales (3).

## Esteroides sexuales

### *Progesterona*

La progesterona se caracteriza por tener un efecto protector sobre la apnea del sueño. La evidencia sobre esto ha surgido de estudios en los cuales se evaluó el sueño en relación con el embarazo (60,61), la edad y fase del ciclo menstrual (62, 63) y la presencia de menopausia (64), así como en respuesta a terapia hormonal de reemplazo (64).

Se cree que la progesterona sería la hormona responsable de los cambios del sueño durante el ciclo menstrual. Los niveles plasmáticos de progesterona son bajos durante la fase folicular y aumentan durante la fase lútea del ciclo menstrual. Los estudios del sueño realizados durante la fase folicular del ciclo suelen mostrar una mayor resistencia de la VAS que durante la fase lútea (62). En las mujeres con SAHS, la gravedad de la apnea suele disminuir durante el embarazo (61), situación que se encuentra relacionada con los niveles plasmáticos de progesterona que lograrían un balance con el aumento de riesgo de SAHS que ocurre por la ganancia de peso del embarazo. Estos efectos de la progesterona serían el resultado de un estímulo directo del centro respiratorio a través de un aumento de la respuesta ventilatoria a la hipoxia e hipercapnia (65). Además la progesterona estimularía la actividad del músculo dilatador de las VAS (66), reduciendo la resistencia aérea. En las mujeres con SOP anovuladoras, la ausencia de aumento de los niveles de progesterona podría estar relacionada con una mayor frecuencia de SAHS.

### *Andrógenos*

Se cree que los andrógenos jugarían un rol fundamental en las diferencias en la arquitectura del sueño y patogénesis del SAHS entre el sexo masculino y femenino (67, 68).

Varios estudios mostraron que la testosterona influencia tanto el control neuronal de la respiración (69) como la mecánica de las VAS (70).

Zhou y colaboradores examinaron el efecto de la testosterona sobre el umbral de apnea en mujeres durante el sueño (71). Evaluaron ocho mujeres posmenopáusicas sanas y las estudiaron antes y luego del tratamiento con testosterona transdérmica (5 mg/día), administrada en la fase folicular del ciclo. En este estudio, los autores concluyeron que la testosterona aumenta el umbral de apnea en mujeres premenopáusicas.

En un estudio en el que se evaluaron 18 mujeres con SOP y 18 controles sanas, se observó una correla-

ción significativa entre los niveles plasmáticos de testosterona y el IAH (47).

### Conclusiones

En conclusión, las mujeres con SOP presentan muchas alteraciones que se relacionan con alto riesgo de apnea, como son la RI, IG, DBT 2, obesidad, depósitos de grasa visceral, elevación de los niveles de andrógenos y disminución de progesterona. Muchas investigaciones encontraron un aumento significativo del riesgo de padecer SAHS en mujeres con SOP, en general relacionado con la presencia de obesidad y alteraciones del metabolismo de hidratos de carbono. Sin embargo, algunos estudios no pudieron confirmar estos hallazgos. Por otra parte, el tratamiento con CPAP podría revertir en parte el mayor riesgo cardiovascular asociado a la apnea del sueño en estas pacientes. Se necesitan más investigaciones con grupos control de similar edad e IMC para poder determinar la prevalencia de SAHS en pacientes con SOP, así como los riesgos que ésta conlleva y sobre todo, los resultados del tratamiento a corto y largo plazo.

### Referencias

1. De Sousa G, Schlüter B, Menke T, Trowitzsch E, Andler W, Reinehr T. A comparison of polysomnographic variables between adolescents with polycystic ovarian syndrome with and without the metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2011;9:191-6.
2. Vgontzas AN, Legro RS, Bixler EO, Grayev A, Kales A, Chrousos GP. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:517-20.
3. Tasali E, Van Cauter E, Hoffman L, Ehrmann DA. Impact of obstructive sleep apnea on insulin resistance and glucose tolerance in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3878-84.
4. Tasali E, Chapotot F, Leproult R, Whitmore H, Ehrmann DA. Treatment of obstructive sleep apnea improves cardiometabolic function in young obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:365-74.
5. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:3078-82.
6. Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu KP, Zborowski JV, Remsberg KE, Kuller LH. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:2414-21.
7. Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;37:119-25.
8. Wild RA, Bartholomew MJ. The influence of body weight on lipoprotein lipids in patients with polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;159:423-7.
9. Bierwolf C, Struve K, Marshall L, Born J, Fehm HL. Slow wave sleep drives inhibition of pituitary-adrenal secretion in humans. *J Neuroendocrinol*. 1997;9:479-84.
10. Roehrs T, Conway W, Wittig R, Zorick F, Sicklesteel JTR. Sleepwake complaints in patients with sleep-related respiratory disturbances. *Am Rev Respir Dis*. 1985;132:520-3.
11. Flemons WW, Tsai W. Quality of life consequences of sleep-disordered breathing. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99:S750-S6.
12. Findley LJ, Unverzagt ME, Surat PM. Automobile accidents involving patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138:337-40.
13. Brooks D, Horner RL, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Phillipson EA. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest*. 1997;99:106-9.
14. Lavie P, Here P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnea. Syndrome as a risk factor for hypertension. *Br Med J*. 2000;320:479-82.
15. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet*. 1990;336:261-4.
16. Dyken ME, Somers VK, Yamada T, Ren ZY, Zimmerman MB. Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke*. 1996;27:401-7.
17. Davies RJ, Stradling JR. The relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy, and the obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*. 1990;3:509-14.
18. Davies RJ, Ali NJ, Stradling JR. Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome. *Thorax*. 1992;47:101-5.
19. Redline S, Kump K, Tishler PV, Browner I, Ferrette V. Gender differences in sleep disordered breathing in a community-based sample. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149:722-6.
20. Guilleminault C, Quera-Salva MA, Partinen M, Jamieson A. Women and the obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 1988;93:104-9.
21. Wilhoit SC, Suratt PM. Obstructive sleep apnea in premenopausal women. A comparison with men and

- with postmenopausal women. *Chest*. 1987;91:654-8.
22. Rubinstein I, England SJ, Zamel N, Hoffstein V. Glottic dimensions in healthy men and women. *Respir Physiol*. 1989;77:291-9.
  23. Popovic RM, White DP. Influence of gender on waking genioglossal electromyogram and upper airway resistance. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:725-31.
  24. White DP, Douglas NJ, Pickett CK, Weil JV, Zwillich CW. Sexual influence on the control of breathing. *J Appl Physiol*. 1983;54:874-9.
  25. Young T, Palta M, Dempsey J, Peppard PE, Nieto FJ, Hla KM. Burden of sleep apnea: rationale, design, and major findings of the Wisconsin sleep cohort study. *Wisconsin Medical Journal*. 2009;108:246-9.
  26. Al Lawati NM, Patel SR, Ayas NT. Epidemiology, risk factors, and consequences of obstructive sleep apnea and short sleep duration. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;51:285-93.
  27. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989;28:193-213.
  28. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 1999;340:1314-20.
  29. Johns M. Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1992;15:376-81.
  30. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, Hudgel D, Sateia M, Schwab R. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2007;3:737-47.
  31. Ryan PJ, Hilton MF, Boldy DA, Evans A, Bradbury S, Sapiano S, Prowse K, Cayton RM. Validation of British Thoracic Society guidelines for the diagnosis of the sleep apnoea/hypopnoea syndrome: can polysomnography be avoided? *Thorax*. 1995;50:972-5.
  32. Riley RW, Powell NB, Guilleminault C. Obstructive sleep apnea syndrome: a review of 306 consecutively treated surgical patients. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1993;108:117-25.
  33. Hudgel DW. Variable site of airway narrowing among obstructive sleep apnea patients. *J Appl Physiol*. 1986;61:1403-9.
  34. Park JG, Ramar K, Olson EJ. Updates on definition, consequences, and management of obstructive sleep apnea. *Mayo Clin Proc*. 2011;86:549-54; quiz 54-5.
  35. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specification. 2007.
  36. Kakkar RK, Berry RB. Positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea. *Chest*. 2007;132:1057-72.
  37. Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:173-8.
  38. Weaver TE. Adherence to positive airway pressure therapy. *Curr Opin Pulm Med*. 2006;12:409-13.
  39. Sanders M. Sleep Breathing Disorders. En: Kryger M, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2005. pp. 969-1157.
  40. Conwell W, Patel B, Doeing D, Pamidi S, Knutson KL, Ghods F, Mokhlesi B. Prevalence, clinical features, and CPAP adherence in REM-related sleep-disordered breathing: a cross-sectional analysis of a large clinical population. *Sleep Breath*. 2012;16:519-26.
  41. Quintana-Gallego E, Carmona-Bernal C, Capote F, Sanchez-Armengol A, Botebol-Benhamou G, Polopadillo J, Castillo-Gomez J. Gender differences in obstructive sleep apnea syndrome: a clinical study of 1166 patients. *Respir Med*. 2004;98:984-9.
  42. Shepertycky MR, Banno K, Kryger MH. Differences between men and women in the clinical presentation of patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2005;28:309-14.
  43. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, Stubbs R, Hla KM. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*. 2008;31:1071-8.
  44. Young T, Finn L, Austin D, Peterson A. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:1181-5.
  45. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:608-13.
  46. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. En: Dunaif A, Givens JR, Haseltine F, eds. *Polycystic ovary syndrome*. Boston: Blackwell Scientific; 1992. pp. 377-84.
  47. Fogel RB, Malhotra A, Pillar G, Pittman SD, Dunaif A, White DP. Increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1175-80.
  48. Tasali E, Mokhlesi B, Van Cauter E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: interacting epidem-

- ics. *Chest*. 2008;133:496-506.
49. Calvar CE, Castro Jozami LV, Hermes RL, Bengolea SV. High prevalence of sleeping disorders in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) and its relationship with insulin resistance. [abstract no. 945]. En: Program and abstracts of the Endocrine Society 90th Annual Meeting San Francisco: Endocrine Society 2008.
  50. Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol*. 2005;99:1592-9.
  51. Gopal M, Duntley S, Uhles M, Attarian H. The role of obesity in the increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in patients with polycystic ovarian syndrome. *Sleep Med*. 2002;3:401-4.
  52. Punjabi NM, Polotsky VY. Disorders of glucose metabolism in sleep apnea. *J Appl Physiol*. 2005;99:1998-2007.
  53. Wolk R, Somers VK. Sleep and the metabolic syndrome. *Exp Physiol*. 2007;92:67-78.
  54. Harsch IA, Hahn EG, Konturek PC. Insulin resistance and other metabolic aspects of the obstructive sleep apnea syndrome. *Med Sci Monit*. 2005;11:RA70-5.
  55. Babu AR, Herdegen J, Fogelfeld L, Shott S, Mazzone T. Type 2 diabetes, glycemic control, and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med*. 2005;165:447-52.
  56. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM, Kales A, Chrousos GP. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:1151-8.
  57. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:1313-6.
  58. Tasali E, Van Cauter E, Ehrmann DA. Relationships between sleep disordered breathing and glucose metabolism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:36-42.
  59. Vgontzas AN, Trakada G, Bixler EO, Lin HM, Pejovic S, Zoumakis E, Chrousos GP, Legro RS. Plasma interleukin 6 levels are elevated in polycystic ovary syndrome independently of obesity or sleep apnea. *Metabolism*. 2006;55:1076-82.
  60. Brownell LG, West P, Kryger MH. Breathing during sleep in normal pregnant women. *Am Rev Respir Dis*. 1986;133:38-41.
  61. Maasilta P, Bachour A, Teramo K, Polo O, Laitinen LA. Sleep-related disordered breathing during pregnancy in obese women. *Chest*. 2001;120:1448-54.
  62. Driver HS, McLean H, Kumar DV, Farr N, Day AG, Fitzpatrick MF. The influence of the menstrual cycle on upper airway resistance and breathing during sleep. *Sleep*. 2005;28:449-56.
  63. Netzer NC, Eliasson AH, Strohl KP. Women with sleep apnea have lower levels of sex hormones. *Sleep Breath*. 2003;7:25-9.
  64. Polo-Kantola P, Rauhala E, Helenius H, Erkkola R, Irjala K, Polo O. Breathing during sleep in menopause: a randomized, controlled, crossover trial with estrogen therapy. *Obstet Gynecol*. 2003;102:68-75.
  65. Pien GW, Schwab RJ. Sleep disorders during pregnancy. *Sleep*. 2004;27:1405-17.
  66. Popovic RM, White DP. Upper airway muscle activity in normal women: influence of hormonal status. *J Appl Physiol*. 1998;84:1055-62.
  67. Kapsimalis F, Kryger MH. Gender and obstructive sleep apnea syndrome, part 1: Clinical features. *Sleep*. 2002;25:412-9.
  68. Kapsimalis F, Kryger MH. Gender and obstructive sleep apnea syndrome, part 2: mechanisms. *Sleep*. 2002;25:499-506.
  69. White DP, Schneider BK, Santen RJ, McDermott M, Pickett CK, Zwillich CW, Weil JV. Influence of testosterone on ventilation and chemosensitivity in male subjects. *J Appl Physiol*. 1985;59:1452-7.
  70. Cistulli PA, Grunstein RR, Sullivan CE. Effect of testosterone administration on upper airway collapsibility during sleep. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149:530-2.
  71. Zhou XS, Rowley JA, Demirovic F, Diamond MP, Badr MS. Effect of testosterone on the apneic threshold in women during NREM sleep. *J Appl Physiol*. 2003;94:101-7.