



# Síndrome de Ovario Poliquístico

López-Iñiguez Álvaro

Instructor de Fisiología, Fisiopatología y Terapéutica Farmacológica del Laboratorio de Ciencias Fisiológicas, Departamento de Fisiología Del Centro de Ciencias de la Salud CUCS de la Universidad de Guadalajara, UdeG, Alumno de Octavo semestre de la Facultad de Medicina, UdeG.

## Resumen

El Síndrome de ovario poliquístico representa una de las endocrinopatías más comunes de la mujer en edad reproductiva, con una incidencia aproximada de 7%, y es una causa común de amenorrea e infertilidad. Es un trastorno complejo que involucra alteraciones metabólicas, cardiovasculares, reproductivas, endocrinas y oncológicas. Su definición y diagnóstico son complejos por la heterogenicidad de sus manifestaciones clínicas, por ello se utilizan los criterios de Rotterdam: alteraciones del ciclo menstrual, hiperandrogenismo e imagen ecográfica de múltiples quistes en ovario. El pronóstico de las pacientes ha mejorado considerablemente gracias al tratamiento multidisciplinario e integral, reflejándose positivamente en su fertilidad y estética.

**Palabras Clave:** *Amenorrea, andrógenos, hirsutismo, infertilidad, poliquistosis ovárica, Síndrome de ovario poliquístico.*

## Introducción

El Síndrome de ovario poliquístico constituye un trastorno multiorgánico que afecta aproximadamente a 7% de las mujeres en edad reproductiva, manifestándose con alteraciones del ciclo menstrual y la fertilidad.<sup>1</sup> Fue descrito por primera vez en 1935 por Stein y Leventhal quienes estudiando a siete mujeres con amenorrea, hirsutismo, obesidad y presencia de múltiples quistes en los ovarios, llamaron a este conjunto de fenotipos: Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP).<sup>2</sup>

## Definición y criterios diagnósticos

No hay una definición universal sobre este síndrome, por ser un conjunto de signos y síntomas heterogéneos que no se presentan simultáneamente, dificultando

el consenso de su definición. El Consenso Internacional para el Diagnóstico y Riesgos a la salud a largo plazo relacionados con el Síndrome de Ovario Poliquístico (PCOS Consensus on Diagnostic Criteria and Long term health risks related to Polycystic Ovary Syndrome en 2003), basándose en los criterios de Rotterdam (Tabla 1), considera que se deben contar con al menos dos de tres condiciones enumeradas en la tabla 1, y que se deben excluir otras patologías que causen hiperandrogenismo y alteraciones en el ciclo menstrual.<sup>3</sup> Dentro del estudio laboratorial de una paciente con posible SOP debemos conocer la concentración sérica de testosterona y dehidroepiandrosterona (DHEAS) para excluir la presencia de un tumor secretor de andrógenos. La medición de TSH y Prolactina sirven para descartar otras causas de anovulación. Por otro lado,

Tabla 1 - Criterios de Rotterdam 2003

<b>Alteraciones en el Ciclo Menstrual</b>	Amenorrea u oligomenorrea (<9 menstruaciones al año) con o sin ovulación, aunque generalmente se presentan ciclos anovulatorios. Niveles de Progesterona <15ng/ml en la mitad del ciclo (día 21) <sub>10</sub>
<b>Hiperandrogenismo</b>	Caracterizado principalmente por hirsutismo, acné y alopecia androgénica. <sub>2</sub>
<b>Imagen Ecográfica de múltiples quistes en Ovarios</b>	El estudio ecográfico debe realizarse entre los días 3-5 del ciclo menstrual para que tenga mayor especificidad, de realizarse en días posteriores se pueden observar quistes funcionales. <sub>10</sub> La presencia de quistes es no es definitiva para el diagnóstico y su ausencia no lo excluye. <sub>2</sub>
<b>Se deben descartar otras patologías que cursan con alteraciones en el ciclo menstrual e hiperandrogenismo como: hiperplasia suprarrenal, síndrome Cushing, tumores secretores de andrógenos, acromegalia, hipotiroidismo, falla prematura ovárica e hiperprolactinemia.<sub>2</sub></b>	



la cuantificación de LH, FSH y su relación, no se consideran necesarios ya que esta práctica ha demostrado tener poca sensibilidad diagnóstica.<sub>3</sub>

Algunos autores consideran como criterios diagnósticos ultrasonográficos la presencia de 12 o más folículos con un diámetro entre 2-9 mm subcorticales rodeados de estroma denso y/o un volumen ovárico mayor de 10 mm.<sub>4</sub> En una revisión realizada por la Revista Chilena de Ultrasonografía, se demostró tras el estudio de 1042 pacientes con SOP, que el número y el tamaño de quistes tienen una relación directamente proporcional con la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico.<sub>8</sub>

## Fisiopatogenia

Su origen aún no está bien definido, pero se sabe que involucra interacciones complejas entre gonadotropinas, ovarios, andrógenos, lípidos e insulina (Imagen 1).<sub>6</sub> Dentro de lo aceptado actualmente se postula una falla en los mecanismos de contrarregulación de secreción de Gonadotropinas, aún no se sabe si esta radica en una alteración intrínseca de la secreción pulsátil de Hormona Liberadora de Gonadotropinas (GnRH) o es un evento secundario a niveles bajos de progesterona dados por eventos anovulatorios (Imagen 2).<sub>2</sub>

Una alteración en la secreción pulsátil de GnRH lleva a un aumento en la liberación de Hormona

Luteinizante (LH), la cual participa en la síntesis de andrógenos provenientes de las células de la teca a través del citocromo p-450c17 junto con las enzimas 17  $\alpha$  hidroxilasa y 17,20 liasa; mientras tanto hay una disminución en la liberación de Hormona Folículo Estimulante (FSH) lo que conlleva una actividad disminuida de la aromatasas que convierte los andrógenos en estrógenos, causando un estado de hiperandrogenismo. La frecuencia con la que se libera la GnRH determina la proporción de LH frente a FSH que hay circulantes, un aumento en el pulso liberador de GnRH promueve un aumento en la síntesis de la subunidad  $\beta$  de la LH frente a la subunidad  $\beta$  de la FSH.

Dentro de este ciclo fisiopatogénico, la insulina tiene participación tanto directa como indirecta, ya que potencializa los efectos de la LH, al igual que disminuye la síntesis hepática de globulinas transportadoras de hormonas sexuales, lo que contribuye al aumento de andrógenos libres circulantes. A pesar de contar con altas concentraciones de Testosterona libre, la concentración total de testosterona puede estar ligeramente elevada o dentro de parámetros normales. Además este cuadro se asocia a una resistencia a la insulina la cual en unión a la obesidad, intolerancia a la glucosa y dislipidemia, perpetúan el cuadro de hiperinsulinemia y aumentan las manifestaciones clínicas.<sub>1, 2, 3</sub>

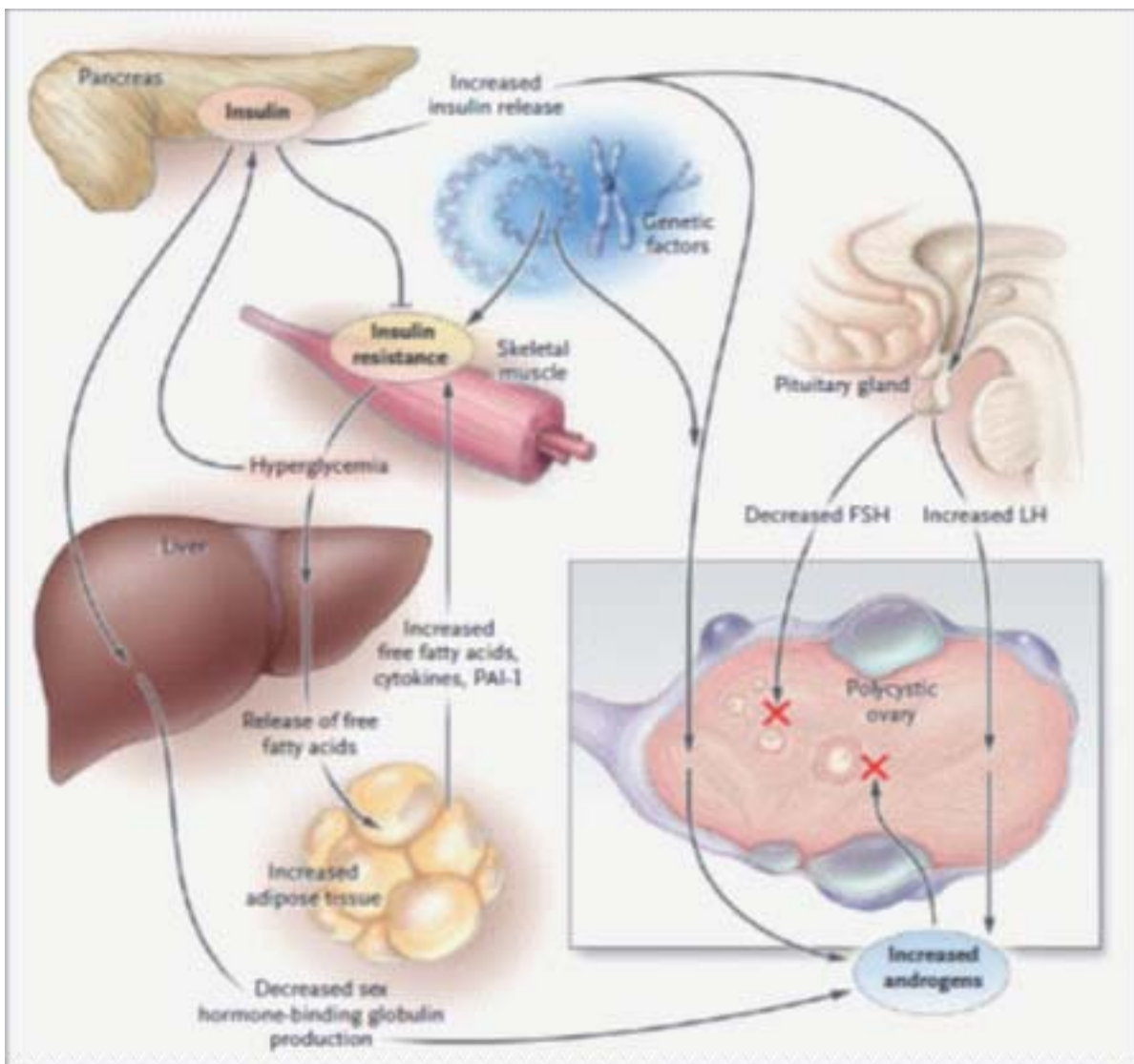


Imagen 1. Muestra la cadena fisiopatológica extraovárica implicada en el Síndrome Ovario Poliquístico.<sup>6</sup>

### Importancia multifactorial: genética y ambiente

Dentro del factor genético podemos encontrar diversas alteraciones en genes que regulan el eje Hipotálamo-Hipófisis-Ovario al igual que en genes que causan resistencia a la insulina, los cuales se enlistan en la tabla 2.<sup>2</sup>

Mientras como factores ambientales tenemos una dieta rica en carbohidratos y grasas, sedentarismo y todos los factores asociados al Síndrome Metabólico y al aumento de peso.

### Alteraciones metabólicas, cardiovasculares y otros padecimientos asociados

El Síndrome Metabólico y el SOP comparten la resistencia a la insulina como elemento central en la etiopatogenia, no es de sorprender que estas pacientes tengan riesgos cardiovasculares. Algunos autores consideran que el SOP debería de ser considerado una forma de Síndrome Metabólico Femenino.

### Obesidad

Se presenta aproximadamente en un 30 a 50% de las pacientes con SOP.<sup>1</sup> Está dada, por un aumento de tejido adiposo de predominio visceral, puede cuantificarse por la medición del diámetro de la cintura, un valor > 88 cm se considera de riesgo.<sup>2</sup> La obesidad en sí, representa un estado proinflamatorio que en conjunto con las demás alteraciones de este síndrome, son un círculo vicioso que dañan el endotelio vascular, el hígado y al propio tejido adiposo. Este estado

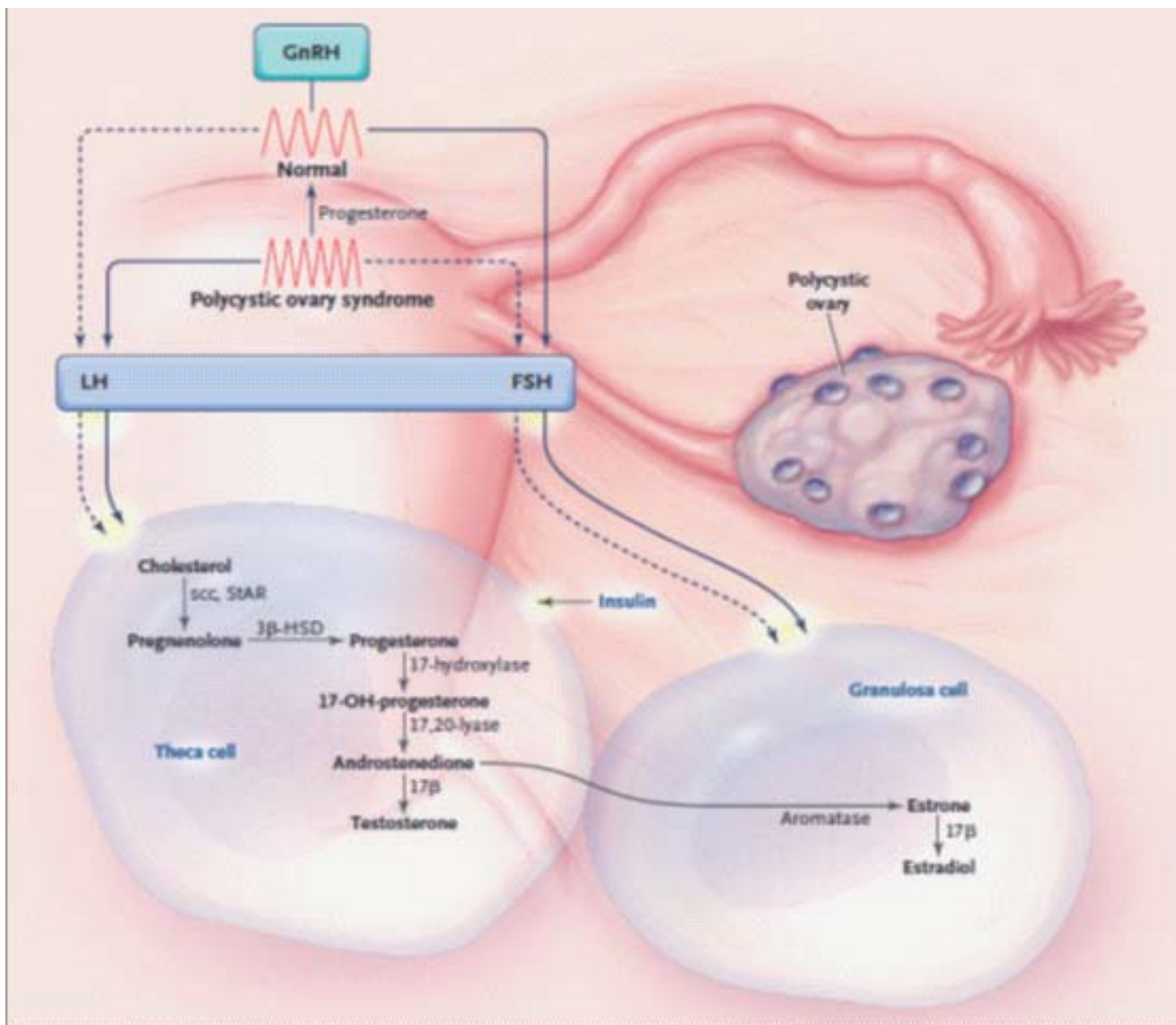


Imagen 2. Muestra la fisiopatología intrínseca del eje hormonal hipófisis-ovario en el Síndrome Ovario Poliquístico. <sup>2</sup>

proinflamatorio es causado por altas concentraciones de citocinas y células inmunes activadas circulantes, además de los ácidos grasos libres, promueven estimulación inmune a través del receptor tipo Toll, lo que lleva a la activación del sistema inmune, una tasa alta de señalización celular, aumento de necrosis y apoptosis. A su vez, este fenómeno tiene acción sobre la resistencia a la Insulina ya que tanto un estado inflamatorio subclínico como la obesidad visceral son factores predisponentes para la misma. <sup>2, 3, 12, 14</sup>

En comparación con individuos de la misma edad, peso y talla, las mujeres con SOP tienen cifras elevadas de Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ), interleucina 6 (IL-6), leucocitosis y aumento de la Proteína C reactiva, todos estos, considerados marcadores de baja especificidad para este trastorno. A pesar de estos hallazgos,

también se demostró que en comparación las mujeres con SOP y otras mujeres obesas, los niveles de leptina, adiponectina y resistina se encuentran similares. <sup>12</sup>

### Intolerancia a la Glucosa y Diabetes Mellitus tipo II

Un 40% de las mujeres con SOP presentan intolerancia a la glucosa y de ese porcentaje, un 10% presentan o evolucionan a Diabetes Mellitus tipo II (DM II).<sup>1</sup> La resistencia a la insulina es causada por alteraciones en la vía de señalización de la misma en tejido adiposo y músculo, pero éste no es el único factor predisponente para la DM II ya que una parte de pacientes tienen la capacidad de compensar totalmente esa resistencia a la insulina, mientras que ese 10% del que hablamos anteriormente tiene una alteración que se manifiesta como insuficiencia a nivel de las células  $\beta$  pancreáticas. <sup>2</sup>

Tabla 2 - Genes que han mostrado conexión y/o asociación al Síndrome Ovario Poliquístico

Gen	Acción
Receptor Insulina en su región D195884 (INSR)	En estudio
Receptor de Insulina substrato 1 (IRS-1)	Participa en la vía de señalización de la insulina
Receptor de Insulina substrato 1 (IRS-2)	Participa en la vía de señalización de la insulina
Receptor Activador de Peroxisomas $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )	En estudio
Calpaina 10 (CAPN10)	Proteasa de cisteína con efecto pro-insulinico, además de que estimula liberación de insulina
Receptor de Andrógeno	En estudio
Proteínas Transportadoras de Hormonas Sexuales	En estudio
Citocromo P-450c17	Síntesis de andrógenos en las células de la teca

### Resistencia a la Insulina

En el SOP existe un estado de resistencia a la insulina plenamente conocido, que tiene relación íntima con las demás alteraciones que se presentan en este síndrome, ya que el estado de hipertrigliceridemia y la hiperandrogenemia causan lipólisis inducida por catecolaminas, ocasionando un aumento en los ácidos grasos libres, de modo que estos ácidos grasos tienen efecto en la grasa visceral central causando resistencia a la insulina. De modo compensatorio se genera hiperinsulinemia que provoca a nivel hepático una sobreproducción de triglicéridos microsomales, aumentando la Apolipoproteína B y las VLDL perpetuando el círculo vicioso.<sup>13</sup>

### Hipertensión, disfunción endotelial y alteraciones cardíacas

El sistema cardiovascular se ve afectado debido a que existen factores predisponentes al daño endotelial y vascular como lo son: reducción en la complianza vascular, elevados niveles del Factor Inhibidor del Activador de Plasminógeno tipo 1(IPAI-1) el cual es un factor protrombótico, hay alteraciones en el perfil lipídico como la hipertrigliceridemia, aumento de las VLDV y disminución del colesterol HDL, además de que existe una alta actividad del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA). También, las altas concentraciones de testosterona, disminuyen la actividad de la Lipasa de Lipoproteína en el tejido adiposo.<sup>2</sup> Además las pacientes con SOP tienen mayor predisposición a tener enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo y de hipertensión arterial crónica.

Es de importancia también el hecho de que en estos



pacientes exista una elevación en la Proteína C reactiva, la cual es un factor de riesgo aislado para eventos cardiovasculares. La actividad aumentada de las Metaloproteasas de Matriz en particular la MMP 9 la cual ataca a la laminina, la fibronectina y al colágeno tipo IV, produce disfunción endotelial y vuelve a las placas ateroscleróticas inestables.<sup>13</sup> Por otro lado mediante estudios de ultrasonido Doppler, se ha demostrado que en pacientes con SOP existen alteraciones vasculares morfológicas, como el engrosamiento de la túnica media de la carótida común, de la femoral, calcificaciones a nivel coronario y/o un alargamiento antero-posterior de la aorta infrarrenal.<sup>14</sup>

### Apnea Obstructiva del Sueño

En últimos años la relación del SOP con la Apnea Obstructiva del Sueño ha sido estudiada, postulando la resistencia a la insulina como un factor predisponente aún más importante que el peso de las pacientes.

### Cáncer

En últimos años, se ha asociado el SOP como un riesgo añadido a padecer cáncer de endometrio, ya que al ser sometido a exposición prolongada de estrógenos sin los efectos reguladores de la progesterona, causa hiperplasia y posteriormente displasia endometrial.<sup>1</sup> Es por esto que la Asociación de Ginecología y Obstetricia Americana recomienda la realización de ecografía transvaginal cada 2 años en pacientes con este síndrome, además de toma de biopsia en aquellas pacientes que no han menstruado en mas de 1 año.<sup>2</sup>

### Abortos Recurrentes

Mediante estudios retrospectivos se ha observado que las mujeres que padecen este Síndrome presentan una incidencia mayor de abortos en el primer trimestre y un 30-40% de abortos precoces.<sup>5</sup> Como causas de esto se han postulado las siguientes: altas concentraciones de LH, alta concentración de andrógenos, la resistencia a la insulina, la alta actividad del IPAI-1.<sup>9</sup>

### Epilepsia

La relación del SOP con la epilepsia ha sido circunstancial, pero mediante estudios retrospectivos se ha encontrado que desde un 20 hasta un 25% de las pacientes con epilepsia tratada con Acido Valproico desarrollan SOP por la actividad que tiene este anticonvulsivante sobre la secreción hormonal además de la hiperinsulinemia y posterior resistencia a la insulina que se tienen como efectos secundarios.<sup>4</sup>

## Presentación clínica y su tratamiento

Las manifestaciones clínicas inician generalmente desde la menarca, se presenta alteraciones en el ciclo menstrual como sangrados uterinos disfuncionales y alteraciones de la fertilidad. Se considera que el aumento de peso excesivo durante la pubertad es un factor de riesgo para exacerbar las manifestaciones clínicas.

### Hirsutismo y Acné

El mejor manejo de las manifestaciones hiperandrogénicas es con anticonceptivos orales, ya que los estrógenos actúan inhibiendo la secreción de LH y por tanto la síntesis de andrógenos, al tiempo que estimulan la síntesis de proteínas transportadoras de hormonas sexuales, mientras que algunos progestágenos tienen actividad antiandrogénica de modo que sinergizan su acción.

Actualmente contamos con la Drospirenona, un progestágeno análogo de la Espironolactona que tiene actividad antiandrogénica y antiminerlocorticoide, que se combina con Etinilestradiol, lo cual le brinda acción protectora sobre el endometrio.<sup>1</sup> La controversia en el uso generalizado de anticonceptivos orales en pacientes con SOP radica en que estos tienen como efectos secundarios potencializar la intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina y tener efecto protrombótico. Otra posibilidad terapéutica, son los Antiandrógenos y dentro de este grupo el más utilizado es el Acetato

de Ciproterona, que actúa compitiendo con la testosterona al unirse a su receptor. La Espironolactona también es utilizada en dosis altas de 100 a 200 mg ya que presenta un efecto antiandrogénico. Se ha demostrado que la administración de anticonceptivos orales junto con Espironolactona tiene un mejor resultado por efecto sinérgico. El Cloruro de Eflornitina, un agente inhibidor de la enzima ornitina descarboxilasa de uso tópico, ha demostrado tener efecto positivo en el hirsutismo facial, sin embargo aun no existen estudios a largo plazo, por eso no es recomendado de manera rutinaria.<sup>2</sup>

### Trastornos del ciclo menstrual y anovulación.

Estos trastornos son manejados con anticonceptivos orales combinados o ciclos de progestágenos. Un punto muy interesante y controversial es sobre la inducción de la ovulación, ya que se ha demostrado que con la disminución leve de peso (aproximadamente 5-7% del peso total), la ovulación se corrige en algunos casos.<sup>1</sup> En los casos en los que la pérdida de peso no fue suficiente y se recurre a inductores de ovulación, el agente de primera elección es el Citrato de Clomifeno, las guías actuales, mencionan que se pueden dar 6 ciclos con una tasa de efectividad de 56% o un tratamiento de 9 ciclos con una tasa de 73%.<sup>7</sup> Las mujeres refractarias al tratamiento con Citrato de Clomifeno (anovulación a pesar de 5 días consecutivos de 150 mg del medicamento) son candidatas a perforación ovárica laparoscópica, que tiene una tasa similar de éxito, pero mediante estudios retrospectivos y comparativos entre pacientes que solo recibieron Citrato de Clomifeno, Metformina, ambos y la perforación ovárica laparoscópica, esta última tiene el inconveniente de haber demostrado aumentar la incidencia de trastornos hipertensivos durante el embarazo al igual que Diabetes Gestacional.<sup>11</sup>

### Resistencia a la Insulina

El tratamiento de primera línea es disminuir peso mediante una dieta baja en carbohidratos y no en grasas. Aunque se pueden utilizar terapias farmacológicas en estadios avanzados de resistencia a la insulina o Diabetes Mellitus, siendo la Metformina junto con la Pioglitazona los medicamentos más utilizados.<sup>1</sup> Se ha demostrado la acción de la Metformina como agente sensibilizador a la insulina, teniendo mejoría en la concentración sérica de la glucosa en ayuno y tiene efectos positivos secundarios a su acción en la presión arterial y el perfil lipídico.<sup>4</sup>

Con base en los meta-análisis realizados donde se estudian los efectos de la Metformina en pacientes con SOP, siendo el más importante el Pregnancy in Polycystic Ovary Syndrome Trial, realizado en 2003 donde se incluyeron 626 mujeres con este padecimiento, se llegó a la conclusión que la terapia inicial debe de ser con dosis pequeñas, tomando 500 mg diario con la comida más abundante por una semana, posteriormente aumentar la dosis a dos veces al día en el desayuno y la cena por otra semana, después subir la dosis a 1 gr durante solo el desayuno por otra semana y por último subir la dosis también en la cena a 1 gr. Se contraindica su uso en pacientes con problemas renales o creatinina sérica > 1.4 mg/dl, disfunción hepática o insuficiencia cardíaca congestiva.<sup>6</sup>

La Pioglitazona ha demostrado mejorar la utilización de insulina por parte del hígado, músculo esquelético y tejido adiposo, también disminuye la síntesis de esteroides provenientes de los ovarios y en estudios recientes, se encontró que tiene efectos benéficos sobre el funcionamiento de las células  $\beta$  pancreáticas además de disminuir las concentraciones del IPAI-1.

## Pronóstico

El pronóstico de manera general para todas las mujeres que padecen de SOP es bastante prometedor con tratamiento, ya que con los avances en el conocimiento de la fisiopatología, el uso de terapias combinadas y el advenimiento de nuevos tratamientos, arrojan tasas de mejoría de las manifestaciones clínicas y estéticas de hasta un 90 a 95%; incluso el otro 5 al 10% de la población, consideradas casos refractarios a tratamiento, tienen opciones terapéuticas que aún están en estudio para conocer su utilidad y efectos tanto benéficos como secundarios.

## Áreas de Controversia

Uno de los aspectos que causan más controversia en el manejo de estas pacientes es si se debe o no estandarizar el rastreo de intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina, ya que no todas las pacientes presentan estas alteraciones, sin embargo la Academia Americana de Diabetes reconoce al SOP como un factor de riesgo para presentar Diabetes Mellitus tipo II y posteriormente Síndrome Metabólico. Otros autores creen que se deben considerar otros factores para dicho rastreo como lo son: el peso corporal, historia previa de Diabetes Gestacional o tener familiares de primera línea

con Diabetes Mellitus tipo II al igual que ser Latino o Afroamericano.<sup>2</sup>

## Conclusiones

El SOP es un padecimiento relativamente frecuente en la mujer en edad fértil, cuya repercusión tiene efectos sociales, psicológicos y biológicos. El diagnóstico correcto y oportuno del padecimiento corrige las alteraciones estéticas y biológicas limitando las secuelas y los riesgos asociados a la historia natural de la enfermedad. A pesar de que aún no existe una definición concreta y universal, los últimos consensos internacionales comienzan a establecer un concepto uniforme para ser utilizado de manera rutinaria. Por último, las nuevas líneas de tratamiento están demostrando excelentes resultados en el manejo de la sintomatología.

## Referencias

1. Vilda Discacciati. Ovarian Polycystic Syndrome. *Evid Actual Pract Ambul* 2007; 10(6):178-180.
2. Ehrmann D. A. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352:1223-36.
3. Revised 2003 Consensus on Diagnostic Criteria and long term health risks related to Polycystic Ovary Syndrome. *Hum Reprod* 2004; 19:41-7.
4. Guerra Gallardo, Cuixart Maria, et al. Síndrome del Ovario Poliquístico. *Guías Clínicas* 2006; 6 (22).
5. Homburg R, Armar N, et al. Influence of serum Luteinizing Hormone concentrations on Ovulation, conception, and early pregnancy loss in Polycystic Ovary Syndrome. *BMJ* 1998; 297:1024-1026.
6. Nestler J. E. Metformin for the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med*. 2008; 358: 47-54.
7. Legro R. Clomiphene, Metformin or Both For Infertility in The Polycystic Ovary Syndrome. *T N Engl J Med*. 2007; 356: 551-66.
8. Iturra A. Síndrome de Ovario Poliquístico: la evaluación ultrasonográfica en la práctica diaria. *Rev Chil Ultrasonog* 2008; 11:18-21.
9. Vivas C. Síndrome de Ovario Poliquístico, Endometrio y Riesgo de Aborto. *Rev Col Gineol Obst* 2005; 4: 303-309.
10. Builes A., Díaz I., et al. Caracterización Clínica y Bioquímica de la Mujer con Síndrome de Ovario Poliquístico. *Rev Col Gineol Obst* 2006; 57: 36-44.

11. Ott J, Kurz C., et al. Pregnancy outcome in women with Polycystic Ovary Syndrome comparing the effects of laparoscopic ovarian drilling and clomiphene citrate stimulation in women pre-treated with metformin: a retrospective study. *Rep Bio Endocrinol* 2010, 8:45 doi: 10.1186/1477-7827 – 8- 45.
12. Sathyapalan T., Atkin S. Mediators of Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome in Relation to Adiposity. Hindawi Publishing Corporation. 2010 doi: 1155/2010/758656.
13. Alexander C., Tangchitnob E., et al. Polycystic Ovary Syndrome: A Major Unrecognized Cardiovascular Risk Factor in Women. *Review Obstet Ginecol* 2009; 2(4): 232-239 doi: 10.3909 / riog0094.
14. Ciccone M., Favale S., et al. Anteroposterior diameter of the infrarenal abdominal aorta is higher in women with polycystic ovary syndrome. *Vascular Health and Risk Management* 2009; 5 561-566.