

GINECOLOGÍA

SÍNDROME DE OVARIO POLIQUISTICO

Karla Moreno Monge*

Mayela Aragón González**

SUMMARY

Polycystic Ovary Syndrome is frequent endocrine disease affecting 6-8% women worldwide. It is associated with insulin resistance, hyperandrogenemia and metabolic syndrome, alterations which condition this syndrome to be heterogeneous. Other important pathologies such as ovary and adrenal malignancies can be excluded through proper differential diagnosis, which also allows for an early detection on complications like insulin resistance. This review offers an update with special interest on its physiopathology and diagnosis.

INTRODUCCIÓN

Los hallazgos del Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) datan desde el siglo XIX, sin embargo fue descrito hasta el año 1935 por Stein y Leventhal.^{1,8} Actualmente, es reconocido como uno de los desórdenes endocrinos-metabólicos más comunes entre las mujeres en edad reproductiva, afectando entre el 6 y el 8% de las mujeres alrededor del mundo¹ y es la causa más frecuente de infertilidad oligo-ovulatoria⁸. En la actualidad se ha relacionado el SOP con el Síndrome Metabólico (obesidad,

hipertensión dislipidemia, y anormalidades en el metabolismo de los carbohidratos)¹⁶

FISIOPATOLOGÍA

El SOP presenta dos anormalidades hormonales principales, estas son la elevación de los niveles de la hormona luteinizante (LH) y de la insulina¹⁶. El sinergismo entre ambas hormonas provoca en el ovario atresia folicular con la consecuente incapacidad de la formación de estrógenos, al haber hiperestimulación ovárica por parte de la insulina se provoca

* Microbióloga Química Clínica, Especialista en Química Clínica Laboratorio Clínico Hospital Calderón Guardia, Caja Costarricense del Seguro Social, San José, Costa Rica.

** Microbióloga Química Clínica, Especialista en Química Clínica, Laboratorio Clínico, Hospital México, Caja Costarricense del Seguro Social, San José, Costa Rica.

un hiperandrogenismo¹⁴. El ovario posee receptores para el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1), estos receptores son 40% homólogos a los de la insulina, por lo que en presencia de condiciones patológicas como en la resistencia a la insulina o en la hiperinsulinemia compensatoria hay unión de la insulina (aunque con menos afinidad) a ellos provocando la producción de andrógenos por las células de la teca¹⁶. Además de lo anterior las altas concentraciones de insulina presentes con la resistencia incrementan en los ovarios la producción de andrógenos e insulina esto a su vez, da lugar al decremento de las concentraciones de SHBG (globulina transportadora de hormonas sexuales) y de proteína transportadora de factores de crecimiento insulinoide (IGF-I y II) y aumento de las de andrógenos libres y del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF)^{3,4,9,19}. Por otra parte la hipófisis también tiene receptores para la insulina y bajo el estímulo de ésta hay un aumento en la formación de LH¹⁵. Como consecuencia se favorece la secreción de andrógenos ováricos y el estímulo del apetito^{6,15}.

DIAGNÓSTICO

La definición y por lo tanto el diagnóstico de SOP ha sido controversial. Stein y Leventhal

proveen una primera descripción notando en sus pacientes diferentes grados de engrandecimiento de los ovarios, obesidad, hirsutismo y anovulación crónica.¹ En 1990 expertos conferencistas del Instituto Nacional de Salud de los EE.UU (Criterios del NIH, 1990) proponen que los principales criterios para diagnosticar este síndrome deberían incluir en orden de importancia: i) hiperandrogenismo y/o hiperandrogenemia, ii) disfunción menstrual y iii) la exclusión de otros desórdenes conocidos tales como hiperprolactinemia, desórdenes tiroideos e hiperplasia adrenal congénita⁸. Posteriormente, en la conferencia realizada en el 2003 en Rotterdam (Criterios de Rotterdam, 2003) se recomendó que el SOP debería ser definido con al menos dos de los tres siguientes criterios, i) luego de la exclusión de los desórdenes mencionado anteriormente (oligo y/o anovulación), ii) signos clínicos y bioquímicos de hiperandrogenismo y iii) ovarios poliquísticos.

La última definición de SOP surge de la reunión de expertos de la Sociedad de Exceso de Andrógenos y Síndrome de Ovario Poliquístico (AE-PCOS Society), en esta se concluye que el SOP es un desorden de exceso de andrógenos en la mujer y que el diagnóstico debe ser establecido con la

evidencia clínica y/o bioquímica de Hiperandrogenismo, y se establecen los siguientes criterios: i) Hiperandrogenismo: hirsutismo y/o hiperandrogenemia, ii) Disfunción ovárica: oligo-anovulación y iii) ovarios poliquísticos por ecografía. Considerando siempre la exclusión de otros desórdenes de andrógenos o enfermedades relacionadas. El que una mujer reciba un diagnóstico de SOP implica un riesgo incrementado de infertilidad, sangrados disfuncionales, carcinoma endometrial, obesidad, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, hipertensión y posiblemente enfermedades cardiovasculares.¹

CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD

Los signos y síntomas usualmente aparecen durante o cerca del inicio de la pubertad (11 y 12 años). Sin embargo, el fenotipo puede cambiar a través del ciclo de vida de la mujer, haciendo que el panorama clínico sea poco predictivo y las posibilidades de un diagnóstico inadecuado aumenten. A continuación se mencionan las características más importantes de este síndrome:

DISFUNCIÓN MENSTRUAL

La disfunción menstrual puede

observarse entre un 75-85% de las mujeres diagnosticadas con SOP, sin embargo, este dato puede ser superior, ya que no todas las afectadas asisten a una consulta médica. La disfunción menstrual puede manifestarse de las siguientes maneras:¹

1. Oligomenorrea: episodios de sangrados vaginales que se presentan en un intervalo de tiempo mayor a 35 días o menos de 10 sangrados por año.
2. Polimenorrea: sangrados vaginales en un período inferior a los 25 días, (se encuentra en un 1.5% de las mujeres con SOP)¹
3. Amenorrea: ciclos mayores a 90 días.

MORFOLOGÍA DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS

Tres criterios morfológicos son utilizados para definir la poliquistosis ovárica: tamaño y volumen del ovario, tamaño y número del folículo y volumen estromal. Es importante destacar que esta característica no es patognomónica de este síndrome, ya que también se pueden observar durante el desarrollo pubertal y en mujeres con amenorrea hipotalámica e hiperprolactinemia.¹

HIPERANDROGENEMIA

El hallazgo de niveles supranormales de andrógenos circulantes se define como hiperandrogenemia.¹ El hiperandrogenismo clínico puede estar manifestado en la forma de crecimiento de vello no deseado (hirsutismo), seborrea y/o acné, alopecia androgénica o calvicie con patrón masculino, alternativamente la experiencia clínica ha indicado que la virilización raramente se presenta en el SOP y que más bien sugiere desórdenes severos de resistencia a la insulina, tumores secretores de andrógenos y abuso de sustancias androgénicas.

ACANTHOSIS NIGRICANS

Se trata de una hiperplasia hiperpigmentada de la piel, la cual aparece predominantemente en el cuello y en pliegues cutáneos como axilas y codos². La importancia de su detección radica en que su presencia correlaciona significativamente con los estados de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia compensatoria¹⁰. Aunque la ausencia de acanthosis nigricans no descarta la existencia de resistencia a la insulina, el encontrarla identifica dentro de las diversas etnias a los subgrupos con mayor severidad

del trastorno y que cursan con los niveles más elevados de insulina¹⁵. Dependiendo de las poblaciones estudiadas aparece ligada a obesidad hasta en el 74% de los casos 9 constituyéndose como un factor de riesgo independiente para DM tipo 2⁷. Aproximadamente el 30% de las pacientes con SOP lo presentan ¹⁶.

CONDICIONES ASOCIADAS A SOP

Obesidad: entre el 50-65% de las pacientes con SOP son obesas. Estas mujeres tienen más probabilidad de presentar manifestaciones de hirsutismo, tener trastornos menstruales, niveles de andrógenos más altos y de necesitar un tratamiento de fertilidad con menos probabilidad de respuesta a dicho tratamiento y más probabilidades de abortar espontáneamente que las mujeres no obesas con el síndrome. Resistencia a la insulina: es definida como el aumento de la glucosa debido a una no funcionalidad de la insulina. La resistencia a la insulina y consecuentemente la hiperinsulinemia se ha encontrado presente entre un 50%-70% de las mujeres con SOP y ha sido correlacionada con altos niveles de andrógenos y anovulación.⁵ La insulina incrementa la producción ovárica de esteroides.⁵ La resistencia a la insulina también

se encuentra en pacientes con Síndrome Metabólico, quienes también pueden presentar obesidad visceral, hipertensión, dislipidemia e intolerancia a la glucosa.¹

Diabetes: diversos estudios sugieren que existe una asociación entre estas dos patologías. Se ha observado que el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 y diabetes gestacional aumenta entre las mujeres con SOP.

GENÉTICA

El Síndrome de Ovario Poliquístico es un desorden metabólico complejo en términos de herencia y genética.¹³ Estudios familiares han demostrado que este síndrome es significativamente más común entre miembros de una familia que en la población en general, la mayoría de estos estudios sugieren un rasgo de herencia.¹¹ A la fecha, se han realizado esfuerzos para identificar genes que influyan en la susceptibilidad del SOP, los genes candidatos se encuentran regulando cuatro pasos sintéticos importantes: 1-Biosíntesis y acción esteroidea; 2- Acción gonadotrófica; 3-regulación en el peso y la energía; y 4- Acción de la insulina.⁸ Posteriormente se ha introducido en este estudio genes involucrados en la enfermedad cardiovascular mediada por inflamación, hipercoagulabilidad

o presión sanguínea.⁸ Sin embargo, no ha emergido algún gen o grupo de genes que sea de importancia y muchos de los resultados positivos no han sido confirmados con más estudios.⁸ Goodarzi y colaboradores indican que el estudio de la etiología genética del SOP ha sido obstaculizado por varias limitaciones:

- Sólo existe una o dos variantes genotipadas en cada gen, lo que indica una incompleta cobertura de los genes candidatos, especialmente los genes grandes;
- Incompleta caracterización del fenotipo en los miembros familiares;
- Inhabilidad para asignar un fenotipo PCOS a jóvenes en edad prepubertal, mujeres posmenopáusicas y hombres.
- Inclusión posible de pacientes con hiperplasia adrenal no clásica;
- Carencia apropiada de controles;
- Falta de claridad en la composición étnica;
- Variedad de criterios usados en el diagnóstico en diferentes estudios (en parte debido a la carencia universal de un criterio aceptado); y
- Número pequeño de sujetos en muchos estudios, por lo que es probable que muchos estudios de bajo poder estadístico generen falsos negativos y que estudios pequeños produzcan resultados positivos falsos.⁸

MODELOS PROPUESTOS

Luque y colaboradores¹³ proponen una hipótesis que trata de unificar los resultados obtenidos a la fecha. Ellos postulan que la interacción de factores ambientales que predisponen a la obesidad (dieta y ejercicio) con variantes genómicas relacionadas con hiperandrogenismo, resistencia a la insulina e inflamación resulta en el fenotipo de PCOS. El rol central del síndrome se encuentra en la desregulación de la síntesis androgénica ovárica resultando en una actividad incrementada de enzimas esteroiogénicas. Este ambiente hiperandrogénico conduce a una atresia folicular y anovulación, y a la ausencia de un incremento de los niveles de progesterona durante la fase lútea del ciclo menstrual, por lo tanto hay un incremento en la frecuencia y amplitud de los pulsos de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). Esto último favorece en incrementar los niveles de LH, estimulando la síntesis de andrógenos y su secreción en células de la teca. El hiperinsulinismo endógeno, resultado de una resistencia a la insulina inherente a este síndrome, favorece la síntesis de andrógenos e inhibe la producción de SHBG por el hígado, incrementado los niveles

de andrógenos libre circulantes. Las citoquinas inflamatorias provenientes del tejido adiposo estimulan la síntesis androgénica ovárica y adrenal y la resistencia a la insulina.

CONCLUSIONES

El Síndrome de Ovario Poliquístico es una entidad frecuente entre las mujeres en edad reproductiva. Se ha asociado a desórdenes metabólicos tales como resistencia a la insulina y síndrome metabólico, así como a trastornos endocrinos que pueden ocasionar infertilidad. Un adecuado diagnóstico basado en pruebas bioquímicas e imágenes de ultrasonido que excluyan otras patologías con signos y síntomas similares, permite al médico tratante ofrecer un adecuado tratamiento que evite la manifestación complicaciones relacionadas.

RESUMEN

El Síndrome de Ovario Poliquístico es un trastorno endocrino frecuente que afecta del 6-8 % de las mujeres alrededor del mundo. Se asocia con insulino-resistencia, hiperandrogenemia y síndrome metabólico, que son las alteraciones que condicionan que la causa sea heterogénea. Un diagnóstico adecuado de este síndrome permite la exclusión

de otras patologías importantes como neoplasias ováricas y adrenales, además de permitir la prevención por su nexo con la resistencia a la insulina. La presente revisión ofrece una actualización del tema, haciendo énfasis en la fisiopatología y su diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Azzis R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kanarakis E, Escobar-Morreale H, Futterweit W, Janssen O, Legro R, Norman R, Taylor A, Witchel S. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report- Fertility and Sterility 2009; 91 (2): 456-488.
2. Balen A, Rajkowska M. Polycystic ovary syndrome-a systemic disorder? Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2003;17: 263-74.
3. Blumel BE, Flores MA, Gonzáles JA, Arraztoa JA. ¿Es el HOMA un instrumento adecuado para diagnóstico de insulino resistencia en pacientes con SOP? Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología. 2005;70(5):346-351
4. Carvajal RO, Herrera CR, Porcile AR. Espectro fenotípico del síndrome de ovario poliquístico. Revista Chilena de Ginecología y Obstetricia 2010;75(2):124-132.
5. Diamanti-Kandarakis E; Argyrakopoulou G; Economou F; Kanaraki E; Koutsilieris M. Defects in insulin signaling pathways in ovarias steroidogenesis and other tissues in polycystic ovary syndrome (PCOS). Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. 2008; 109: 242-246.
6. Fog SP, Madsbad ST, Nilas LI. The insulln-resistant phenotype of polycystic ovary syndrome. Fertility and Sterility August 2010;3(94):1052-1058.
7. Gilkison C, Stuart CA. Assessment of patients with acanthosis nigricans skin lesions for hiperinsulinemia, insulin resistance and diabetes risk. Nurse Pract 1992; 17: 26-8.
8. Goodarzi M, Azziz R. Diagnosis, epidemiology, and genetics of the polycystic ovary syndrome. Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism. 2006; 20 (2): 193-205.
9. Hernández VM, Rosas MH, Zárate A. Atención de la Resistencia a la insulina en el síndrome de ovarios poliquísticos. Ginecol Obstet Mex 2010;78(11):612-616
10. Hud JA Jr, Cohen JB. Prevalence and significance of acanthosis nigricans in an adult obese population. Arch Dermatol 1992; 128: 941-4.
11. Jones MR, Wilson S.G, Mullin B-H, Mead R- Watts G-F, Stuckey BGA- Polymorphism of the follistatin gene in polycystic ovary syndrome. Mollecular Human Reproduction.2007.
12. Katz AS, Goff DC, Feidman SR. Acanthosis nigricans in Obese patients: presentations and implications for prevention of atherosclerotic vascular disease.

- Dermatol Online J 2000; 6: 25-8.
13. Luque-Ramírez M; San Millán JL; Escobar-Morreale H. Genomic variants in polycystic ovary syndrome. *Clinica Chimica Acta*. 2006; 366: 14-26.
 14. Poretsky L. Insulin resistance and hyperandrogenism: Update 1994. *Endoc Rev* 1994; 2: 26-35.
 15. Poretsky L, Grigorescu F, Seibel M, Moses AC, Flier JS. Distribution and characterization of insulin and insulin-like growth 1 receptors in normal human ovary. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985; 61:355-62.
 16. Poretsky L. Piper B. Insulin resistance hypersecretion of LH and dual defect hypothesis for the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecology* 1994; 84-613.
 17. Rendon MI, Cruz PD Jr, Sonheimer RD, Bergstresser PR. Acanthosis Nigricans: A cutaneous marker of tissue resistance to insulin. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 461-9.
 18. Varthakavi PK, Patel KL, Wadhwa SL, Shopkar U, Sengupta RA, Merchant PC, Mahtalia SD, Nihalani KD. A Study of insulin Resistance in Subjects with Acanthosis Nigricans. *J Assoc Physicians India* 2001; 49: 705-12.
 19. Venkatan AM, Dunaif IF, Corbould AN. Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome: Progress and Paradoxes. *Endojournals. Org*. 2011; Mayo.