

GINECOLOGÍA

CAMBIOS HORMONALES EN EL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

Ronnie Andrés Williams Jiménez*

SUMMARY

Polycystic Ovarian Syndrome is a heterogeneous endocrine disorder in which various metabolic, sexual, and psychological factors influence. A multidimensional and individualized approach is required, involving the patient in the process, in order to make life style changes and to set up a suitable pharmacological treatment, according to their characteristics and needs.

INTRODUCCION

El síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) es un desorden endocrino heterogéneo, de

considerable relevancia clínica, correspondiendo a una de las endocrinopatías más frecuentes, con una prevalencia que varía entre 7% al 8% de mujeres en edad reproductiva, además, es una causa importante de consulta por infertilidad.⁽¹⁾ Este síndrome fue descrito por primera vez en 1935, por Michael L. Leventhal y F. Stein, en una serie de siete pacientes caracterizadas por presentar obesidad, amenorrea, hirsutismo y ovarios poliquísticos.⁽⁷⁾

DESCRIPCIÓN Y DIAGNÓSTICO

El Síndrome de ovarios poliquístico es un desorden complejo, en el que variantes genéticas y factores ambientales, se integran para producir estado anovulatorio persistente durante un periodo considerable. Debido a que existen muchas causas de anovulación, el ovario poliquístico no responde a una sola causa, ya que se trata un desarreglo funcional y no un defecto local específico.⁽⁷⁾ El SOP fue determinado anteriormente en las Guías de Rotterdam, por la presencia de dos de los siguientes criterios: 1) Anovulación crónica u oligoanovulación, 2) Signos

* Médico General
Tel.: 7018-5040 • Email: ronniwilliamsjx@hotmail.com

que sugieran hiperandrogenismo clínico o bioquímico 3) Ovarios poliquísticos detectados por ecografía.⁽³⁾ En el 2006 las guías de la Sociedad de Exceso de Andrógenos (AES), Limitaron El Diagnóstico de los siguientes dos criterios: 1) La Presencia de Hirsutismo y/o Hiperandrogenismo 2) La Presencia de Oligoanovulación y/o presencia de ovarios poliquísticos en el US.⁽⁹⁾

FISIOPATOLOGÍA

El control neuroendocrino del sistema reproductivo está establecido por la secreción de GnRH. En la mujer sana, se secretan pulsos discretos de GnRH, estos son interpretados en la hipófisis con base en la frecuencia y la amplitud para efectuar la síntesis de LH o FSH.⁽¹²⁾ Normalmente los pulsos de GnRH presentan cambios cílicos durante el periodo menstrual, como respuesta a la retroalimentación producida por las hormonas esteroideas. En la fase folicular, el retrocontrol del estradiol sobre el hipotálamo, aumenta la frecuencia de los pulsos de GnRH y disminuye su amplitud. Esto conlleva a un aumento en la esteroidogenesis y aumento de los niveles de estradiol, con la consiguiente liberación de LH, factor que induce la ovulación. Los niveles

de progesterona provenientes del cuerpo lúteo posterior a la ovulación provocan un retrocontrol negativo en la secreción de GnRH inhibiendo la formación de gonadotropinas.⁽¹²⁾ En el SOP, las pacientes presentan concentraciones séricas de LH mayores que las mujeres con ciclos normales, así como niveles de FSH normales o bajos y un índice LH: FSH aumentado. Esto se debe a un aumento en la frecuencia de secreción de los pulsos de GnRH, lo que provoca el aumento de la frecuencia y la amplitud los pulsos de secreción de LH en la hipófisis, en contraste con lo anterior, los niveles de FSH disminuyen provocando el aumento del índice LH: FSH.⁽⁷⁾ En estudios clínicos previos se observó que los niveles fisiológicos de progesterona en el SOP, que generalmente son efectivos para reducir la frecuencia de los pulsos de GnRH/LH en la mujer sana, no redujeron los niveles de LH. Esto indica que en el SOP existe un fallo en el retrocontrol negativo de los esteroides sexuales.⁽¹²⁾ Las altas concentraciones de andrógenos desensibilizan el retrocontrol negativo en de la progesterona en el hipotálamo, esto se ve reflejado en anomalidades de la liberación de gonadotropinas del SOP, con secreción anormal de esteroides por los ovarios o las glándulas adrenales.⁽¹⁰⁾

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El SOP es una condición crónica y heterogénea, que generalmente inicia en la adolescencia y progresá gradualmente, cuyas manifestaciones pueden dividirse en secuelas reproductivas, metabólicas, y psicológicas.

MANIFESTACIONES REPRODUCTIVAS

Disfunción ovárica: Generalmente se manifiesta con oligoamenorrea (menos de 8 periodos menstruales por año o ciclos mayores a 35 días) o amenorrea (ausencia de menstruación sin embarazo por un periodo de 3 meses), como resultado de una anovulación crónica. La presencia de ciclos regulares no excluye el diagnóstico de anovulación crónica, sin que exista evidencia de concentraciones de progesterona sérica en la fase lútea consistente con ovulación reciente.⁽¹⁰⁾

Hiperandrogenismo: Consiste en el hallazgo de concentraciones elevadas de andrógenos circulantes. La testosterona es el andrógeno más importante producido por el ovario y es la base de la hiperandrogenemia. Los niveles de esta hormona generalmente están elevados en las mujeres con SOP.⁽⁷⁾ Es importante recalcar, que para el

diagnóstico clínico, la medida de los niveles de testosterona sérica libre o total es innecesario, ya que en la mayoría de los casos, el hirsutismo y los signos de virilización son evidentes.⁽⁷⁾ El Hiperandrogenismo Clínico, se puede presentar como hirsutismo, acné, y alopecia androgénica, estas reflejan el efecto androgénico en la unidad pilosebácea. El hirsutismo es el indicador clínico más obvio de exceso de andrógenos y puede evaluarse su extensión por medio de la escala de Ferriman-Gallwey. Sin embargo en la práctica clínica es más práctico investigar sobre la frecuencia de remoción de vello de la paciente.⁽⁷⁾ La infertilidad es un problema que se encuentra frecuentemente en estas pacientes (90% -95% de las mujeres que asisten a clínicas de fertilidad), sin embargo, el 60% de las mujeres con SOP son fértiles.⁽⁹⁾

Diagnóstico Ultrasonográfico: Los criterios para realizar el diagnóstico de SOP por medio del ultrasonido son: 1) la presencia de 12 o más folículos de tamaño de 2-9mm de diámetro 2) volumen ovárico aumentado (>10 mL).⁽¹⁰⁾ En Adolescentes, el uso del ultrasonido transabdominal con criterios de Rotterdam modificados (volumen >10 mL y >10 folículos por sección) es de gran utilidad clínica, incluso en adolescentes obesas.⁽¹⁴⁾

MANIFESTACIONES METABÓLICAS

Resistencia a la insulina: Es La alteración metabólica más importante en el síndrome de ovario poliquístico. Con una morbilidad elevada ya que puede progresar a intolerancia a la glucosa en las mujeres con SOP, así como después de la edad de los 40 años, se presenta un elevado riesgo de progresar hacia Diabetes Mellitus.⁽¹¹⁾ Además, Se ha observado un aumento en la prevalencia de SOP en mujeres con diabetes mellitus gestacional previa, así como un mayor riesgo de padecer DMG en pacientes con SOP comparado con la población en general.⁽²⁾ En un estudio reciente, se dio un seguimiento a la prueba de tolerancia a la glucosa en pacientes con SOP en un periodo de 2-4 años con 78 pacientes con tolerancia normal a la glucosa inicial de las cuales 11.5% avanzaron a intolerancia a la glucosa y de estas 33% progresaron a Diabetes.⁽⁴⁾ La hiperinsulinemia, también ejerce efecto en la esteroidogenesis humana. El ovario presenta una sensibilidad conservada para la insulina en pacientes con SOP. Por medio de los receptores de insulina y el factor de crecimiento similar a insulina (IGF-1), la insulina sérica estimula la producción de andrógenos en las células de la teca lo que conlleva

un aumento en la producción de andrógenos en el SOP.⁽¹⁾

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Es importante descartar otras causas de anovulación, como la hiperprolactinemia (niveles de prolactina >20-20 μ g/L)⁽¹⁰⁾ y verificar la función tiroidea. Además, en los casos que cursen con hirsutismo y amenorrea, se debe descartar hiperplasia suprarrenal congénita, (niveles de 17-hydroxyprogesterona <200 ng/dl) y el síndrome de Cushing, que puede estar presente hasta en un 5.8% de las pacientes con SOP.⁽¹³⁾ La Amenorrea Hipotalámica, es otra condición importante a descartar, ya que al igual que el SOP cursa con amenorrea e hirsutismo. En este caso se produce la supresión de hormona liberadora de gonadotropina, esto resulta en una disminución tanto de FSH como LH y estradiol.⁽¹³⁾ Esta condición presenta un déficit de gonadotropinas (LH < 2 UI/L) por el contrario en el SOP estos valores se encuentran normales.⁽¹⁰⁾

ABORDAJE TERAPÉUTICO

El SOP es un síndrome heterogéneo que requiere un amplio abordaje, siendo el factor clave apoyar a los pacientes para que se involucren en el

tratamiento, con el objetivo de reducir sus morbilidades.⁽¹⁰⁾

Modificación de los estilos de vida: Debe de ser el primer abordaje terapéutico por medio de cambios como dieta y ejercicio, debido a la fuerte relación que tiene el sobrepeso con la hiperandrogenemia, la resistencia a la insulina, las anomalías menstruales y la infertilidad.⁽¹⁰⁾ Una pérdida de peso del 2% al 5% o más puede restaurar la ovulación efectivamente, reducir la resistencia a la insulina, así como las concentraciones de testosterona y el estímulo androgénico en la piel.⁽⁹⁾⁽¹³⁾

Sensibilizadores de insulina: Si la pérdida de peso no es suficiente, el siguiente paso es el uso de sensibilizadores como la metformina como terapia concomitante.⁽⁹⁾⁽⁶⁾

Metformina: es una biguanida de segunda generación, que produce una disminución de la glicemia, al reducir la producción de glucosa hepática y ampliar su utilización en los tejidos periféricos.⁽⁶⁾ La metformina incrementa la sensibilidad a la insulina y disminuye los niveles de insulina circulante, además, reduce la producción de andrógenos y aumenta la concentración de estradiol en el SOP. Igualmente, es beneficiosa para reducir el riesgo de diabetes en mujeres obesas con SOP, así como reducir el riesgo cardiovascular en mujeres

que presenten intolerancia a la glucosa.⁽⁵⁾⁽⁶⁾

Tiazoledionas: Los fármacos como la rosiglitazona, pioglitazona y troglitazona han demostrado ser eficaces en mejorar la resistencia a la insulina el hirsutismo, el sobrepeso y el hiperandrogenismo.⁽⁹⁾ Sin embargo su uso se ha limitado, ya que inhibe la aromatasa disminuyendo la producción de estrógenos. Al mismo tiempo la troglitazona se retiró del mercado por sus efectos adversos y se ha asociado riesgo cardiovascular con el uso de rosiglitazona.⁽¹⁾

Citrato de Clomifeno: Es la terapia farmacéutica de primera línea para el tratamiento de la anovulación en mujeres con SO⁽¹³⁾. Este fármaco es un regulador selectivo del receptor de estrógenos que antagoniza la retroalimentación negativa, producida por los estrógenos endógenos en el eje hipotálamo-hipófisis, de manera que reduce la secreción de LH y aumenta la secreción de FSH estimulando el crecimiento folicular y desencadenando la ovulación.⁽¹⁰⁾ La ovulación ocurre en un 60%-85% de los pacientes tratados con un índice de embarazo del 30%-50% después de 6 ciclos ovulatorios.⁽¹³⁾ Esta discrepancia se produce por las propiedades antiestrogénicas que posee el clomifeno, ya que este, adelgaza el epitelio de la pared del endometrio

dificultando la implantación.⁽¹⁾

La evidencia sugiere, que tanto el citrato de clomifeno como la metformina son mejores que el placebo para inducir la ovulación y las tasas de embarazo. El citrato de clomifeno es más efectivo que la metformina para inducir la ovulación en pacientes obesas. Asimismo, se ha demostrado que el uso de la combinación de citrato de clomifeno asociado a metformina es más efectivo en el tratamiento de la infertilidad.⁽⁸⁾ La terapia de citrato de clomifeno, produce un incremento del riesgo de embarazos múltiples en un 4%-10%, con una mayor incidencia en mujeres obesas que requieren dosis más altas de medicamento.⁽¹⁾ La dosis usual es de 50 mg diarios, 5 días tras el comienzo de la menstruación (espontánea o inducida por progestágenos) y se continúa por 5 días posterior a la menstruación.⁽³⁾

Anticonceptivos orales: se utilizan para controlar las manifestaciones hiperandrogénicas como el hirsutismo y la alopecia. Estos fármacos suprimen la secreción de gonadotropina, por lo tanto, disminuyen la producción de andrógenos. Se utilizan preparados de dosis bajas de etinilestradiol con una progestina como desogestrel, norgestimato o drospirenona.⁽¹³⁾ La administración de Anticonceptivos orales durante

los 2 meses previos al inicio de la terapia con clomifeno, puede mejorar los índices de ovulación y la probabilidad de embarazo al mejorar el hiperandrogenismo preexistente.

⁽³⁾ Los antiandrogénicos como la espironolactona también se han utilizado en el tratamiento del hirsutismo, sin embargo, son sumamente teratógenos ya que causan pseudohermafroditismo en fetos masculinos por lo tanto su uso es limitado.⁽¹³⁾

Gonadotropinas: En los pacientes que no logran concebir después de tres ciclos de terapia con clomifeno, se puede iniciar el tratamiento con gonadotropina exógena. Con la administración de FSH humana recombinante se logra el inicio y mantenimiento del crecimiento monofolicular, provocando una tasa de ovulación de un 70% y un índice de embarazo de un 30%. Debido al riesgo de producir embarazos múltiples (36%), se utilizan protocolos de inducción con dosis bajas de 75 UI por día, con un aumento de la dosis del 50% al séptimo día, para promover el crecimiento de un solo folículo maduro.⁽¹⁾⁽³⁾

Manejo quirúrgico: La perforación ovárica ha obtenido resultados similares en inducir la ovulación comparado con la terapia con gonadotropinas, asociado a menor riesgo de embarazo múltiple, sin embargo en la actualidad se utiliza poco

debido, a los efectos colaterales que pueden tener estos procedimientos.⁽¹⁾

RESUMEN

El Síndrome de Ovario Poliquístico, es un desorden endocrino heterogéneo, en el que influyen diversos factores metabólicos, sexuales y psicológicos, en el que se requiere un abordaje multidimensional e individualizado, implicando a la paciente en el proceso, con el objetivo de modificar el estilo de vida de la misma, así como un tratamiento farmacológico adecuado acorde a sus características y necesidades.

BIBLIOGRAFÍA

- Araki, t., & Elias, R. (2011). Achieving Succesfull Pregnancy in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinology and metabolism clinics*, 40, 865-894.
- Ashrafi, M., & Sheikhan, f. (2014). Gestational diabetes mellitus risk factors in women with polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *European Journal of Obstetrics & Gynecology and*, 181, 195-199.
- Aubuchon, M., & Burney, r. (2012). Esterilidad y Tecnicas de Reproduccion Asistida. En J. Berek, Berek y Novak Ginecología (15 ed., págs. 1152-1157). Philadelphia: Wolters kluwer Health, Lippincott Williams & Wilkins.
- Celik, C., & tasdemir, n. (2014). Progression to impaired glucose tolerance or type 2 diabetes mellitus in polycystic ovary Syndrome: a controlled follow -up study. *Fertility and Sterility*, 101, 1123-1128.
- Daranteu, L., & Lefevre, P. (210). Should physicians prescribe metformin to women with polycystic ovary syndrome PCOS? *Annales d' Endocrinologie*, 71, 25-27.
- Fernandez, D., & Felipe, S. (2007). Uso de la Metformina en pacientes con el sindrome del ovario poliquistico. *Acta Medica Costarricense*, 140-146.
- Fritz, M.: (2011). Chronic Anovulation and Polycystic Ovary Syndrome. En M. :. Fritz, Ginecología Endocrinologica e infertilidad (Octava ed., págs. 501-518). philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & wilkins.
- Miss, M., & Teede, H. (2012). Status of clomiphene citrate and metformin for infertility in PCOS. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 23, 533-433.
- Nandi, A., & Chen, z. (2014). Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 43, 123-147.
- Norman, R., & Dellawy, D. (2007). Polycystic ovary syndrome. *Lancet*, 370, 685-697.
- Peigne, M. (2014). Long Term Complications of polycystic Ovary Syndrome. *Annales d' Endocrinologie*, 75, 194-199.
- Roland, A., & Moenter, S. (2014). Reproductive neuroendocrine dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 35, 494-511.
- Setji, T., & Brown, A. (2014). Polycystic Ovary Syndrome: Update on Diagnosis and treatment. *The American Journal Of Medicine*, 127, 912-919.
- Youngster, M., & Ward, V. (2014). Utility of ultrasound in the diagnosis of Polycystic ovary Syndrome in adolescents. *Fertility and Sterility*, 1-7.