

GINECOLOGÍA

SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Isabel Gamboa*
Miguel Pérez**

SUMMARY

Polycystic ovary syndrome is the most common endocrinologic and metabolic dysfunction in reproductive- aged women. The diagnosis of this pathology is based on the presence of ovulatory dysfunction, hyperandrogenism and polycystic ovaries. Its ethiology is complex and with multiple factors, therefore its treatment is based on fixing the clinical manifestations of the syndrome and in the case of women who would like to conceive, in inducing ovulation.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovarios poliquísticos no es un trastorno endocrino específico que tiene una sola causa. Es un trastorno complejo, en el que numerosas variantes genéticas, y factores ambientales interactúan, se combinan y contribuyen a la fisiopatología y clínica. Es la disfunción endocrino-metabólica más prevalente en mujeres de edad reproductiva, su incidencia varía según los criterios diagnósticos utilizados entre un 5 a un 15%; con manifestaciones clínicas muy variadas, por lo cual

su definición ha requerido varios consensos y es aún motivo de controversia. En la actualidad no se conocen diferencias en cuanto a la incidencia desde el punto de vista racial; sin embargo existe cierta tendencia a incidir más en mujeres hispanas o México-americanas.

ETIOLOGÍA

El SOPQ presenta una amplia gama de alteraciones endocrino-metabólicas las cuales confluyen para dar origen a todas las manifestaciones tanto clínicas, ultrasonográficas y de

* Médico General

** Médico General

laboratorio, se podría llegar a pensar fácilmente que el problema radica en el hiperandrogenismo o en la secreción sostenida de LH, pero la realidad actual es que la etiología específica e incluso la fisiopatología de la enfermedad es incierta. De lo poco que se conoce se sabe que la etiología es multifactorial, en incluye procesos neurológicos, suprarrenales, ováricos, metabólicos, ambientales y genéticos, la Inter-relación entre ellos aún no se logra aclarar de manera específica, por ende persiste la incertidumbre de su origen.

FISIOPATOLOGÍA

Se puede dividir de acuerdo a las manifestaciones clínicas:

1- Anovulación:

Se define como la falla repetitiva para ovular, la cual es diferente a una falla ovárica. Es la causa más común de Amenorrea durante los años reproductivos de las mujeres. Hay múltiples causas de anovulación, por ejemplo: desórdenes hipotalámicos, hipofisarios, endocrinopatías periféricas. A diferencia del patrón cíclico de concentraciones hormonales que se producen durante el ciclo normal, en el medio endocrino de las mujeres con anovulación crónica existe un “equilibrio fijo” en el cual las concentraciones de esteroides

sexuales y gonadotropinas varían relativamente poco. El mecanismo como tal aún se desconoce; es claramente evidente que la población de folículos antrales está aumentada, pero su desarrollo esta detenido, también es conocido que muchos de estos folículos son esteroidogénicamente activos y son capaces de producir estrógenos y andrógenos. Una de las características más ampliamente comentadas es el desarreglo de la secreción de LH; se ha visto en múltiples estudios que la frecuencia, amplitud y concentración de LH están elevados, además las células de la teca aumentan sus receptores de LH mientras que las células de la granulosa disminuyen los receptores para FSH. Los andrógenos son producidos predominantemente en las células de la teca, las cuales rodean al folículo, el complejo CYP17 alfa es una enzima clave en la producción de andrógenos ováricos. Normalmente estos andrógenos se trasladarían a las células de la granulosa las cuales por medio de la aromatasa convertirían estos andrógenos en estrógenos, pero se ha visto que en las mujeres con SOP la expresión de la CYP17 alfa hidroxilasa, P40scc, receptores de LH y los receptores de andrógenos están aumentados, estos hallazgos reflejan un

aumento en la esteroidogénesis ovárica. El hiperandrogenismo resultante de tales cambios sobre los receptores, es en parte un criterio diagnóstico pero también afecta la foliculogénesis de una manera que se desconoce. Se han estudiado varios moduladores intraováricos participantes en la fisiopatología del SOPQ, algunos son IGFBP-2 y IGFBP-4, se ha visto que estos factores aumentan la secreción del líquido intrafolicular y disminuyen la respuesta hacia el estímulo de la FSH en las células de la granulosa. Se ha involucrado también el papel de la hiperinsulinemia como factor agravante ya que las concentraciones altas de insulina inhiben la respuesta ovárica hacia el estímulo de la FSH. Se conoce que los andrógenos provenientes de las glándulas suprarrenales tienen algo que ver en la patogénesis del SOPQ, se sabe que estos pueden viajar a los ovarios para convertirse en andrógenos metabólicamente más activos, lo cual concuerda con el hecho de que las pacientes portadoras de hiperplasia suprarrenal congénita desarrollan ovarios poliquísticos.

2. Hiperandrogenismo.

Como se menciono anteriormente, el origen de los andrógenos proviene de las gónadas y las glándulas suprarrenales. Los andrógenos andrenales son

responsables de secretar la mayor cantidad de precursores androgénicos en la circulación, los cuales funcionan como reservorio para andrógenos más potentes o para estrógenos. La dihidroepiandrosterona sulfato (DHEAS) es el esteroide más abundante en la circulación y funciona como precursor de otras hormonas. Las causas de hiperandrogenismo pueden dividirse en factores androgénicos (SOPQ, hiperplasia suprarrenal congénita, tumores secretores de andrógenos) y no androgénicos (irritación crónica de la piel, medicamentos anabólicos, acromegalia)

3. Hiperinsulinemia.

El grado de hiperinsulinemia se correlaciona con el grado de hiperandrogenismo, el exceso de insulina causaría un aumento de los andrógenos, esto es porque la insulina posee un efecto estimulante en el complejo CYP17 alfa, se ha visto también que los receptores insulínicos en el ovario aumentan la producción de andrógenos, estrógenos y progesterona, la adición de cualquier fármaco que aumenta la sensibilidad de la insulina en mujeres obesas disminuiría la producción del complejo CYP17 alfa. Se conoce que las cantidades excesivas de insulina disminuyen la proteína transportadora de andrógenos, por ende la relación

andrógenos libres y unidos a proteínas cambia, aumentando la fracción libre de los andrógenos la cual es metabólicamente activa.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Los primeros en describir el síndrome de ovarios poliquísticos fueron Stein y Leventhal en el año 1935 con un estudio de 7 mujeres con amenorrea, hirsutismo y ovarios de gran tamaño asociado a infertilidad. Posteriormente, en 1990, tras la necesidad de integrar los diversos trastornos endocrinológicos encontrados en estas pacientes se realizó un consenso patrocinado por la National Institute of Health (NIH) de Estados Unidos donde se acordaron como criterios diagnósticos para el SOPQ el hiperandrogenismo y la oligomenorrea o amenorrea. Estos criterios diagnósticos fueron reemplazados por los criterios de Rotterdam en el año 2003 (tabla 1), donde además de el hiperandrogenismo clínico o bioquímico y la amenorrea/ oligomenorrea; se tomaba en

cuenta la apariencia ecográfica de los ovarios. La introducción de estos criterios en la práctica clínica creó un clima controversial, ante la disyuntiva de encontrar pacientes que cumplieran con el criterio ecográfico pero sólo uno de los criterios clínicos anteriormente sugeridos por la NIH; además de existir un grupo importante de mujeres con ovarios poliquísticos ecográficamente pero sin ninguna enfermedad o alteración subyacente. Este clima llevó a la decisión de estudiar la importancia de la presencia de hiperandrogenismo clínico o bioquímico para el diagnóstico del SOPQ, por lo cual recientemente la Androgen Excess Society (AES) sugirió como esencial la presencia de hiperandrogenismo para el diagnóstico de este síndrome. Ante cualquier sospecha de síntomas y signos de hiperandrogenismo se deben descartar otras causas del mismo. Además es común encontrar en estas mujeres, resistencia a la insulina, la cual se manifiesta como hiperinsulinemia, si bien este es un hallazgo importante, no se encuentra como criterio

| | |
|------------------------------------|--|
| Hiperandrogenismo | Clínico o bioquímico definido como un aumento de la testosterona libre o de la proteína ligadora de testosterona |
| Oligomenorrea/ amenorrea | Menos de 8 menstruaciones en 1 año o ausencia total de menstruación |
| Ovarios poliquísticos en ecografía | presencia de 12 o más folículos en cada ovario con una medida entre 2 y 9 mm o un volumen de 10 ml. |

Tabla 1: Criterios diagnósticos de Rotterdam

diagnóstico sugerido por ninguno de los consensos o expertos anteriormente mencionados.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Al tener en cuenta los posibles diagnósticos diferenciales de esta patología, es de gran utilidad tomar en cuenta los criterios diagnósticos anteriormente mencionados y pensar en otras causas que las desencadenen:

1. Hiperandrogenismo: Los andrógenos son producidos tanto por las glándulas suprarrenales como por los ovarios, a través de un eje de retrocontrol en el que están involucradas hormonas producidas por el hipotálamo y la hipófisis. En este caso se deben tomar en cuenta las patologías a nivel central que pueden producir un exceso de hormonas que realicen un retrocontrol positivo en la producción de andrógenos, por ejemplo: la presencia de un prolactinoma, acromegalia o de disfunción hipotalámica. Además, el hiperandrogenismo puede darse por cualquier patología que involucre las glándulas suprarrenales encargadas de la producción mas que todo de andrógenos débiles como la dehidroepiandrosterona (DHEA) y el sulfato de

dehidroepiandrosterona (DHEAS), en este caso se debe tomar en cuenta la hiperplasia suprarrenal congénita no clásica, el síndrome de Cushing y los tumores secretores de andrógenos. En el caso de la producción ovárica de andrógenos, se sabe que el 75% de la testosterona es producida a nivel ovárico (es por esto que la medición de testosterona libre constituye un criterio diagnóstico de importancia); a nivel ovárico un diagnóstico diferencial a considerar es el de fallo ovárico primario, el cual en realidad constituye un diagnóstico de exclusión. Dentro de la evaluación clínica de hiperandrogenismo mediante signos de masculinización o defeminización, la presencia de clitoromegalia rara vez se encuentra relacionado a SOPQ y mas bien debe orientar a otro diagnóstico.

2. Amenorrea/ oligomenorrea: En este caso se deben tomar en cuenta todas las posibles causas de amenorrea, tomando en cuenta que esta en el caso del SOPQ puede estar ligada al mismo estado de hiperandrogenismo característico. Las causas de amenorrea van mas allá de la discusión de esta revisión, pero entre las posibles causas

de amenorrea/ oligomenorrea probables se pueden enumerar la falla ovárica primaria anteriormente mencionada y la presencia de hipotiroidismo.

3. Hiperinsulinemia: Si bien esta entidad no es considerada dentro de los criterios diagnósticos, constituye un hallazgo común en estas mujeres; por lo cual se deben tomar en cuenta los antecedentes personales y familiares de diabetes, así como los de enfermedad cardiovascular y otras causas de hiperinsulinemia como la presencia de un insulinoma y defectos genéticos en la acción de la insulina.

Dentro de la evaluación de la paciente es indispensable una historia clínica detallada donde se describan los antecedentes familiares y personales así como la evolución de la enfermedad. El examen físico debe incluir la búsqueda de hiperandrogenismo clínico y de signos de hiperinsulinemia, siendo la acantosis nigricans un signo importante de señalar.

TRATAMIENTO

Existen varias recomendaciones según el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), cada una con cierto nivel de evidencia (tabla 2). El manejo de la paciente se puede

| | |
|---------|--|
| NIVEL A | Basada en buena y consistente evidencia científica |
| NIVEL B | Basadas en evidencia científica limitada e inconsistente |
| NIVEL C | Basada en consenso y opinión experta |

Tabla 2: Niveles de evidencia

dividir en: 1. el manejo general de todas las pacientes sin importar su deseo de concepción al momento del tratamiento, 2. El manejo de la paciente sin deseo de concepción al momento del tratamiento, 3. El manejo de la paciente con deseos de concepción al momento del tratamiento, 4. El manejo de la paciente con hirsutismo.

MANEJO GENERAL

1. Cambios en el estilo de vida:

El aumento del ejercicio físico y el cambio en la dieta con restricción calórica ha evidenciado una disminución del riesgo de diabetes en estas pacientes (nivel A). Además se ha evidenciado que en pacientes obesas la pérdida de peso tan pequeña como un 5% puede mejorar los trastornos endocrinos característicos de este síndrome.

2. Screening Diabetes Mellitus:

Todas las mujeres con SOPQ deben ser tamizadas por diabetes mellitus ya que estas poseen un riesgo de 2 a 5 veces mas alto de desarrollarla (nivel B) (tabla 3). Las mujeres que se catalogan con intolerancia a los carbohidratos deben ser tomadas en cuenta dentro

del espectro de síndrome metabólico, por lo cual se deben buscar patologías asociadas; en este caso se recomiendan cambios en el estilo de vida además del uso de metformina que se asocia a una disminución de los andrógenos circulantes, mejores tasas de ovulación y de tolerancia a los carbohidratos. La dosis es de 1,5 a 2 g. La profilaxis con metformina aun no tiene suficiente evidencia que la sustente.

3. Screening enfermedad cardiovascular:

Las mujeres con SOPQ deben ser tamizadas por riesgo cardiovascular (nivel B) (tabla 4). El ejercicio periódico y el control de peso han evidenciado una mejoría de la morbilidad y mortalidad en estas pacientes. La dislipidemia es una patología comúnmente asociada a estas pacientes; el uso de estatinas en estas pacientes ha emergido como terapia empírica pero su efecto a largo plazo en la prevención de enfermedad cardiovascular es incierto en este momento.

| |
|--|
| - Glicemia en ayunas mayor de 126 mg/dl (110- 125 mg/dl= intolerancia) |
| - Glucosa postcarga 75g mayor de 200 mg/dl (140- 199 mg/ dl= intolerancia) |

Tabla 3: Diagnóstico de diabetes mellitus

| |
|---|
| - Presión arterial elevada (mayor 140/90 mmHg) |
| - IMC (25-30 sobrepeso, mayor de 30 obesidad) |
| - Circunferencia abdominal mayor de 35 pulgadas |
| - Perfil glicémico (Colesterol total mayor de 200 mg/ dl, HDL menor de 50 mg/dl, LDL mayor 150 mg/dl) |

Tabla 4: Tamizaje para enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico

Paciente sin deseo de concepción: En estas pacientes la meta del tratamiento es la mejoría del desarreglo menstrual.

1. Anticonceptivos orales

combinados (ACO): Los anticonceptivos de dosis bajas son los más utilizados para el tratamiento a largo plazo y constituyen la terapia de primera línea en estas pacientes (nivel C). No existe en la actualidad una combinación que sea más recomendada por su efectividad que otra. El uso de ACO se recomienda aún en pacientes con riesgo cardiovascular y de diabetes ya que en realidad no existe evidencia concreta que

demuestre un aumento en este riesgo.

2. **Progestinas:** Están asociados con patrones anormales de sangrado en más del 50% de las usuarias. En realidad los efectos a largo plazo de medroxiprogesteronayacetato de medroxiprogesterona depot no han sido concluyentes en cuanto al tratamiento del hirsutismo.

PACIENTE CON DESEO DE CONCEBIR

En estas pacientes se busca la inducción de la ovulación para lograr el embarazo deseado. Todas las drogas que inducen la ovulación están asociadas a embarazo múltiple y sus riesgos neonatales y obstétricos asociados así como a los desordenes hipertensivos relacionados; y estos riesgos podrían estar aumentados en pacientes con SOPQ.

1. **Citrato de clomifeno:** Es el tratamiento de primera línea para la inducción de la ovulación en estas mujeres (nivel A). La dosis es de 50 a 100 mg por día por 5 días, iniciando del día 2 a 5 de la menstruación; la cual puede ser inducida con progestinas si fuese necesario. Del 20-40% de las mujeres tendrán un embarazo a los 6 meses

de iniciado su uso. Se recomienda una exposición máxima de 12 ciclos en una paciente. Todas las demás terapias mencionadas a partir de este punto son de segunda línea y solo se utilizaran en caso de que el clomifeno haya fallado.

2. **Gonadotropinas:** La terapia con dosis bajas proporciona un riesgo menor de hiperestimulación ovárica con una tasa adecuada de ovulación.
3. **Drilling ovárico:** Este es un procedimiento de segunda línea que consiste en la punción selectiva de los ovarios (4 a 10 punciones) con láser o asa de diatermia por vía laparoscópica, lo cual resulta en una disminución en las hormonas masculinizantes. Estos beneficios parecen ser transitorios y muchas veces se recomienda la terapia coadyuvante con clomifeno para lograr la concepción.

PACIENTES CON HIRSUTISMO

El tratamiento de primera línea para el hirsutismo no está totalmente establecido. Además muchas veces los resultados no son tan efectivos como la mujer desea.

1. **ACO:** Ninguno ha sido aprobado para el tratamiento

del hirsutismo; sin embargo, los que contienen drospirenona parecen tener un ligero beneficio en estas mujeres. También se ha probado la combinación de un ACO sin drospirenona con espironolactona.

2. **Anti androgénicos:** Son antagonistas de la unión de la testosterona y otros andrógenos con su receptor. Son levemente beneficiosos y deben ser utilizados con anticoncepción por su riesgo de teratogenicidad.
3. **Espironolactona:** Además de ser un antagonista de la aldosterona, esta droga se une al receptor androgénico, por lo que funciona como un antagonista competitivo. La dosis utilizada es de 25- 100 mg BID, siempre se deben monitorizar los niveles de potasio, por el riesgo de hiperkalemia que esta droga supone, sobretudo en mujeres con daño renal.
4. **Eflornitina:** Es un inhibidor de la enzima ornitina descarboxilasa, de uso tópico. Se utiliza para las pacientes con clínica de hirsutismo a nivel facial. Se aplica dos veces al día en las áreas faciales afectadas. Este tratamiento ya ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA). (nivel A)

RESUMEN

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOPQ) es la disfunción endocrino- metabólica mas frecuente en mujeres de edad reproductiva. El diagnóstico de esta patología se basa en la presencia de anovulación, hiperandrogenismo y ovarios poliquísticos. La etiología del SOPQ es compleja y multifactorial; por lo cual el tratamiento se basa en tratar las manifestaciones clínicas y la inducción de la ovulación en el momento que se desee la concepción.

BIBLIOGRAFÍA

1. Allahbadia, Merchant. Polycystic ovary syndrome and impact on health. Middle East Fertility Society Journal 2011. 16, 19-37.
2. Bentley- Lewis, Seely, Dunaif. Ovarian Hypertension: Polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am* 40 2011. 433- 449.
3. Escobar, Alpañés, Alvarez, Luque. Hiperandrogenismo y síndrome de ovario poliquístico. *Medicine* 2012; 11(15) 895- 903.
4. Gardner, Sheback. Female Reproductive endocrinology and infertility. *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology* 2011; 445-450.
5. Kosova, Urbanek. Genetics of the polycystic ovary syndrome. *Molecular and celular Endocrinology* 373 2013; 29- 38.
6. Oliveira, Sampaio, Teixeira, Castro- Correia, Fontoura, Medina. Polycystic ovary syndrome: challenges in adolescence. *Endocrinol Nutr* 2010; 57 (7): 328-336.
7. Ordoñez, Ambas, Cerezo. Síndrome del ovario poliquístico en atención primaria. *FMC*, 2011; 18(7); 432-6.
8. Rivas, Vasquez, Arredondo. Diagnóstico y manejo del síndrome de ovario poliquístico: una perspectiva dermatológica. *Rev Asoc Colomb Dermatol* 2010, 18; 78- 90.
9. Silva. Síndrome de ovario poliquístico e infertilidad. *Rev Med Clin Condes* 2010; 21(3); 387- 396.
10. The American College of Obstetrician and Gynecologist- Women's Health Care Physicians. ACOG Practice Bulletin: Clinical Management Guidelines for Obstetrician- Gynecologists Polycystic Ovary Syndrome. *Obstetrics and Gynecology* 2009 vol114(4); 936-949.
11. Vause, Cheung. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Can* 2010; 32 (5): 495- 502.
12. Wright Bates, Propst. Polycystic ovary syndrome Management options. *Obstet Gynecol Clin N Am* 39 2012; 495- 506.