

Actualización: Síndrome de Ovario Poliquístico

Ovarian Polycystic Syndrome

Vilda Discacciati

Resumen

El síndrome de ovario poliquístico constituye un trastorno endocrino frecuente en las mujeres. Se manifiesta fundamentalmente por alteraciones en el ciclo menstrual y en la fertilidad. Sin embargo, confiere también aumento del riesgo cardiovascular a largo plazo. En el presente artículo el autor revisa la definición, fisiopatología, manifestaciones clínicas, pronóstico y fundamentos del manejo y tratamiento farmacológico del mismo.

Summary

The polycystic ovary syndrome is a common endocrine disorder in women that is manifested primarily by changes in the menstrual cycle and fertility. But also confers increased cardiovascular risk in the long term. In this article the author reviews the definition, pathogenesis, clinical manifestations, prognosis, management and pharmacological treatment of this syndrome.

Palabras clave: Síndrome, ovario poliquístico, fisiopatología, resistencia a insulina, terapéutica, revisión.

Discacciati V. Síndrome de ovario poliquístico. Evid. actual. práct. ambul; 10(6):178-180, Nov-dic.2007.

Introducción

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un trastorno endocrino que afecta aproximadamente al 7% de las mujeres en edad fértil.

Su etiología e historia natural no se conocen con certeza y por lo tanto el diagnóstico y tratamiento de esta entidad es tema de controversias.

El estudio de este síndrome comenzó en 1935 cuando Stein y Leventhal publicaron la primera descripción de este fenómeno complejo, caracterizado por mujeres que presentaban amenorrea, hirsutismo, obesidad y apariencia poliquística de los ovarios. Posteriormente fueron variando las definiciones lo que, en ocasiones genera confusión.

Definición del síndrome

El diagnóstico de SOP suele generar dificultades ya que se presenta con un conjunto de signos y síntomas heterogéneos, que pueden variar en el tiempo.

Por consenso internacional se requiere excluir otras patologías que causen trastornos del ciclo menstrual y exceso de andrógenos, y contar con la presencia de al menos dos de las siguientes condiciones:

- * Anovulación, manifestada por amenorrea u oligomenorrea.
- * Elevación de los andrógenos circulantes (hiperandrogenemia).
- * Manifestaciones clínicas de la hiperandrogenemia (hiperandrogenismo).
- * Ovarios poliquísticos por ecografía (este criterio es la manifestación de un fenómeno funcional, por lo que su ausencia no excluye el diagnóstico). Ver tabla 1.

Si bien las mujeres que presentan este cuadro tienen una alteración en la secreción de hormona folículo estimulante (FSH) y de hormona luteinizante (LH), la concentración fluctuante de las mismas durante el ciclo resta utilidad a la determinación de éstas como elemento diagnóstico.

Tabla 1: criterios diagnósticos de síndrome de ovario poliquístico.

	NIH-NICHD ^a 1990	Rotterdam ^c 2003
Elementos diagnósticos	Oligo u anovulación. Signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo.	Oligo u anovulación. Signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo. Ovarios poliquísticos.
Requisitos diagnósticos	Ambos componentes deben estar presentes, siendo clave el hiperandrogenismo.	Dos de tres criterios deben estar presentes. Todos tienen igual ponderación.
Criterios de exclusión	Hiperplasia adrenal congénita, tumores secretores de andrógenos, síndrome de Cushing.	

^a Abreviatura en Inglés de Instituto Nacional de Salud - Instituto Nacional de la Salud del Niño y Desarrollo Humano.

^c Sociedad europea de embriología y reproducción humana / Sociedad Americana de medicina reproductiva.

Epidemiología

El SOP constituye un trastorno hormonal frecuente. Se estima una prevalencia del 5 a 10%, siendo esta variación dependiente de factores raciales y ambientales.

Fisiopatología

Aunque se postulan factores hereditarios y se investiga un posible origen multigénico, aún no se conoce con exactitud la etiología del SOP. Dentro de los mecanismos propuestos que darían origen a las alteraciones descritas, se postula una falla en los mecanismos de contrarregulación de la secreción de gonadotropinas. Siguiendo esta línea, una alteración en la secreción hipotalámica pulsátil de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) conduciría a un incremento relativo en la secreción hipofosaria de hormona luteinizante (LH) sobre el nivel de hormona folículo estimulante (FSH). Dado que la LH es responsable de convertir precursores androgénicos en testosterona, y que la FSH a su vez se encarga de transformar andrógenos provenientes de la teca ovárica en estrógenos, el efecto neto final del desbalance resulta en un exceso de andrógenos circulantes. Por otro lado, la insulina, que característicamente está aumentada en este síndrome, también tendría un rol en su patogenia. Por un lado actuando sinérgica-

* Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria del Hospital Italiano de Buenos Aires. sergio.terrasa@hospitalitaliano.org.ar

mente con la LH -favoreciendo la producción de andrógenos- y por otro, inhibiendo la síntesis hepática de globulinas transportadoras de hormonas, lo que aumenta la proporción de testosterona libre -andrógeno biológicamente activo- manteniendo los niveles de testosterona total dentro de rangos normales.

La obesidad por sí misma no constituye un factor determinante del SOP, aunque puede exacerbar el desarreglo metabólico.

Presentación clínica

Las primeras manifestaciones suelen iniciarse desde la menarca, si bien también pueden aparecer más adelante como resultado de un incremento abrupto del peso. La pubertad prematura podría ser un factor premonitor de este síndrome. Clínicamente, la anovulación crónica se manifiesta con oligomenorrea o amenorrea, sangrados uterinos disfuncionales y/o disminución en la fertilidad.

La hiperandrogenemia, a su vez puede expresarse con hirsutismo, acné y alopecia androgenética.

La acantosis nigricans, cuando esta presente, constituye un marcador de hiperinsulinemia.

Pronóstico

El diagnóstico de SOP tiene implicancias, fundamentalmente por provocar alteraciones en la fertilidad y por el aumento potencial del riesgo cardiovascular a largo plazo.

El SOP representa una de las principales causas de anovulación e infertilidad y se asocia también con pérdida de embarazos y complicaciones durante el mismo.

Una revisión sistemática demostró que las mujeres afectadas tienen mayor riesgo de desarrollar diabetes gestacional (OR 2,94; IC95% 1,70 a 5,08), hipertensión inducida por el embarazo (OR 3,67; IC95% 1,98 a 6,81), pre-eclampsia (OR 3,47; IC95% 1,95 a 6,17) y nacidos pretérmino (OR 1,75; IC95% 1,16 a 2,62)^{1,2}. La obesidad parecería ser un factor de riesgo independiente.

Si bien, la resistencia a la insulina y la obesidad no siempre están presentes en las pacientes con SOP, son factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y cáncer. Ver tabla 2.

De esta manera las consecuencias del SOP exceden al aparato reproductivo, aumentando las probabilidades de desarrollar enfermedad cardiovascular y cáncer. El SOP parecería ser una forma de síndrome metabólico expresada en el sexo femenino.

Tabla 2: factores pronósticos asociados al síndrome de ovario poliquístico (SOP).

	Características
Obesidad	Presente en el 30% de los SOP. Aumento de la adiposidad visceral y patrón centrípeto (perímetro de cintura mayor a 88cm). Asociada a hiperandrogenismo, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y dislipemia.
Intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2	30 al 40% de las mujeres de 40 años con SOP presentan intolerancia a la glucosa; 10% presentan diabetes tipo 2. La resistencia a la insulina no es el factor determinante del desarrollo de diabetes tipo II.
Enfermedad cardiovascular	Mayor predisposición a desarrollar enfermedad macrovascular y trombosis. La hiperandrogenemia y la resistencia a insulina resultan en un perfil lipídico desfavorable (colesterol HDL bajo, colesterol LDL y triglicéridos elevados).
Cáncer	Aumenta la prevalencia de hiperplasia y carcinoma de endometrio, relacionados ambos al estímulo estrogénico sin oposición progestacional.
Apnea del sueño obstructiva	Parecería estar incrementada independientemente de la obesidad.

Tratamiento

Existen pocos trabajos que demuestren que el tratamiento del SOP otorgue beneficios sobre las complicaciones a largo plazo. El tratamiento de estas pacientes debe ser individualizado y dirigido a los síntomas predominantes.

Hirsutismo y acné

Los anticonceptivos orales (ACO) constituyen la primera línea terapéutica³. Por un lado, el componente estrogénico de los mismos inhibe la secreción de LH y la síntesis de andrógenos en la teca y; por otro lado, estimulan la síntesis de proteínas ligadoras de hormonas sexuales en el hígado, disminuyendo la fracción libre de testosterona. Aquellos que tienen en su composición progestágenos como el norgestimato y desogestrel, son los menos androgénicos.

La drospirenona, progestágeno análogo a la espironolactona con actividad antiandrogénica y antiminerlocorticoidea, también puede ser combinado con etinilestradiol. Este tratamiento mejora el hirsutismo y protege al endometrio aunque se le cuestiona un potencial efecto sobre la resistencia a la insulina, la intolerancia a la glucosa, la reactividad vascular y la coagulabilidad⁴.

La ciproterona, un antiandrógeno de uso frecuente, trata efectivamente el hirsutismo y el acné. Actúa ligándose al receptor androgénico, compitiendo con la testosterona y su derivado biológicamente activo, la⁵ adihidrotestosterona. No está dis-

ponible en todos los países.

La espironolactona, en dosis de 100 a 200 mg por día, posee un moderado efecto antiandrogénico y pareciera actuar de manera sinérgica a los ACO⁵.

La flutamida es un potente antiandrógeno no esteroide y es efectivo contra el hirsutismo, aunque puede producir disfunción hepática, por lo que su uso es limitado⁶.

Trastorno de ciclo menstrual

Debido al riesgo incrementado de hiperplasia y cáncer de endometrio cuando la anovulación crónica ocurre por períodos prolongados (un año o más) se recomienda su evaluación periódica a través de ecografía transvaginal⁷.

Para contrarrestar el desbalance hormonal y en oposición al efecto estrogénico, se pueden indicar tratamientos con progestona cíclica, o ACO⁸.

La inducción de la ovulación es un tema aún en discusión. Los cambios en el peso también influyen en la síntesis de andrógenos y en la función ovulatoria. Existen algunos trabajos publicados que demuestran que la disminución de insulina circulante aumenta la probabilidad de ovulación, favoreciendo la restauración del ciclo menstrual y la fertilidad⁹.

Resistencia a insulina

El descenso de peso es el factor más importante en este aspecto¹⁰.

Las terapias farmacológicas son efectivas en la enfermedad metabólica establecida, pero aún no se sabe si pueden prevenirla. Tanto la metformina como la pioglitazona se utilizan para disminuir la resistencia a la insulina. La metformina influye sobre la esteroideogénesis ovárica e inhibe la producción de la glucosa hepática.

Esto reduce los niveles de insulina circulantes, así como la producción androgénica en la teca ovárica. Sin embargo, existe gran variación en los estudios publicados hasta el momento, con respecto al efecto sobre los cambios en el peso corporal, sobre las dosis de metformina y sobre los puntos finales¹¹. Dado que la metformina mejora los niveles basales de insulina, la presión arterial y los niveles de LDL-colesterol, se cuestiona que estos efectos sean sólo debidos a la metformina, o si se asocian a la pérdida de peso. La metformina también tiene un efecto beneficioso sobre los abortos recurrentes y sobre la diabetes gestacional.

La troglitazona, droga retirada del mercado por su hepatotoxicidad, también parecería tener efectos beneficiosos sobre la resistencia a la insulina, el hiperandrogenismo y la intolerancia a la glucosa. El tratamiento con esta droga se asoció con mejoramiento de la función pancreática, una mayor tasa de ovulación y una disminución de la testosterona libre siempre en mujeres obesas con SOP¹¹.

La pioglitazona tendría efectos similares a la troglitazona. Sin embargo, estas últimas drogas no deberían usarse indiscriminadamente en la práctica clínica por sus implicancias en el embarazo y la rosiglitazona por el riesgo cardiovascular potencial que podría ocasionar.

Recomendaciones generales

El descenso de peso y la práctica regular de actividad física son factores clave en el tratamiento del SOP, en función de sus implicancias en el riesgo cardiovascular a largo plazo. Es importante explicar la importancia de este punto a las pacientes, quienes consultan en general por alguno de los síntomas (trastornos de ciclo, acné o hirsutismo) y se encuentran en una etapa de su ciclo vital durante la cual no figura en la agenda la preocupación por el riesgo cardiovascular. Las pacientes con oligomenorrea o amenorrea prolongada que no desean embarazarse se benefician de los anticonceptivos orales ya que éstos reducen el riesgo de cáncer de endometrio en un 56% a cuatro años y en un 67% luego de ocho años. En el caso de las pacientes obesas y con antecedentes familiares de diabetes tipo 2, estaría indicado realizar una prueba de tolerancia oral a la glucosa e iniciar un programa de descenso de peso. En las pacientes que desean embarazarse estaría indicado el tratamiento farmacológico para inducir la ovulación, generalmente resorte del especialista^{12,13}.

Recibido el 06/11/2007, aceptado el 27/12/07.

Referencias

1. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999;22:141-6.
2. Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:165-9.
3. Maitra N, Kulier R, Bloemenkamp KW, Helmerhorst FM, Gulmezoglu AM. Progestogens in combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3):CD004861.
4. Muderris II, Bayram F, Guven M. Treatment of hirsutism with lowest-dose flutamide (62.5 mg/day). *Gynecol Endocrinol* 2000;14:38-41.
5. Moghetti P, Tosi F, Tosti A, et al. Comparison of spironolactone, flutamide, and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:89-94.
6. Gambineri A, Pelusi C, Genghini S, et al. Effect of flutamide and metformin administered alone or in combination in dieting obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60: 241-9.
7. Schlesselman JJ. Risk of endometrial cancer in relation to use of combined oral contraceptives: a practitioner's guide to meta-analysis. *Hum Reprod*. 1997;12:1851-1863.
8. Diamanti-Kandarakis E, Baillargeon JP, Luorno MJ, Jakubowicz DJ, Nestler JE. A modern medical quandary: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and oral contraceptive pills. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:1927- 1932
9. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:1876-80.
10. Gallo MF, Grimes DA, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination estrogen-progestin contraceptives and body weight: systematic review of randomized controlled trials. *Obstet Gynecol*. 2004; 103 :359-373.
11. Lord J, Flight I, Norman R. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 327:951-53.
12. Lord JM, Flight IHK, Norman RJ. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;3:CD003053
13. Ehrmann D. Medical Progress: Polycystic Ovary Syndrome. *NEJM* 2005; 352:1223-1236.