



# Tratamiento del síndrome de ovario poliquístico

Jorge Aristizábal Duque

Sub-especialista Medicina de la Reproducción Universidad Montpellier  
Docente Universidad de Antioquia

El síndrome de ovario poliquístico (SOP), es la causa más común de disfunción ovulatoria y de exceso de andrógenos. Además, se relaciona con resistencia tisular al efecto de la insulina, dislipidemia y acumulación de grasa abdominal.

Después de que se establece el diagnóstico, se debe estudiar la condición metabólica y adecuar la evaluación de laboratorio a cada caso. El SOP está asociado a cuatro fenómenos clínicos fundamentales: Enfermedad endometrial, alteraciones estéticas, infertilidad y disfunción metabólica. El espectro clínico del SOP es muy amplio, desde la mujer aparentemente normal que consulta por una infertilidad, hasta aquella que presenta amenorrea, obesidad abdominal, hirsutismo y *acantosis nigricans*.

## La enfermedad endometrial

La disfunción ovulatoria puede ser manifiesta u oculta. La oligomenorrea desde la menarquia es el signo más común del

SOP, aunque puede aparecer tardíamente o intercalarse con períodos de normalidad menstrual. La frecuencia de ovulaciones por año es variable y puede ser modulada por cambios en el índice de masa corporal (IMC). El SOP es prácticamente la única alteración que permite amenorreas con concentraciones de estrógenos circulantes en rangos normales, lo cual aumenta el riesgo de enfermedad endometrial, es decir, hemorragia uterina anormal, hiperplasia y cáncer de endometrio.

La disfunción ovulatoria es el fenómeno más común en SOP pero en algunas casos no hay alteración menstrual evidente, pues presentan ciclos dentro del rango semiológico de 24 a 35 días a pesar de la ausencia de ovulación. No es claro por qué ocurre ese efecto y no se conoce el riesgo de enfermedad endometrial en estos casos.

Cuando hay alteración menstrual crónica asociada a dominancia estrogénica, se debe evitar la enfermedad endometrial. Este es el primer gran objetivo del tratamiento del SOP. Por otro lado, una menstruación impredecible afecta la vida social y produce ansiedad ante el riesgo de embarazo. El primer aspecto que hay que informar a la paciente es la incapacidad para curarla, por lo cual se debe considerar como una enfermedad crónica. Nunca sobra insistir en la importancia que tiene repetirlo: hay que establecer un tratamiento y una vigilancia que tomará años.

El esquema más simple puede ser el uso de progesterona o de un progestágeno periódicamente. No hay consenso acerca del número mínimo de días por mes, pero no debería ser menor de diez. En todo caso, un sangrado regular permite al clínico estar tranquilo con respecto al riesgo de hiperplasia endometrial.

La progesterona natural micronizada se prescribe en dosis de 200 mg/día (Utrogestan®, Geslutin®, Progendo®, Cap de 100 y 200 mg, administrada por vía oral o vaginal). El progestágeno disponible en el plan obligatorio de salud por vía oral es el acetato de medroxiprogesterona, en dosis de 5 mg/día (Tab de 5 mg). La dihidrogesterona (Duphaston®), y el megestrol (Lutenyl®), también se encuentran en el mercado.

Con frecuencia estas mujeres requieren anticoncepción o presentan exceso de andrógenos, por lo cual es mejor usar un anticonceptivo oral combinado (ACO), en esquema estándar y por tiempo indefinido, en tanto no se desee un embarazo. No hay evidencia de que alguna fórmula sea mejor. Es posible usar el endoceptivo con levonorgestrel (Mirena®), o aún progestágenos de depósito (D-provera®, Jadelle®, Implanon®), con el doble propósito de ofrecer anticoncepción y

control endometrial, sin olvidar algunos efectos secundarios, como el manchado o pinta menstrual persistente y el aumento eventual de peso. En vista de los efectos que producen estos medicamentos, hay que usar la mejor estrategia pedagógica para explicar a las pacientes que es necesario evitar la amenorrea del SOP... con una amenorrea inducida por el tratamiento.

Con respecto a la necesidad de exámenes para evaluar la enfermedad endometrial, la biopsia es necesaria cuando la paciente consulta por hemorragia uterina después de los 35 años. Antes de la menopausia no hay relación precisa entre el espesor endometrial medido por ecografía y el riesgo de carcinoma. Queda entonces a juicio del clínico cuando se debe realizar una biopsia ante una situación determinada. La confirmación de una hiperplasia simple puede ser manejada con progestágenos de depósito.

### **La afección estética**

El exceso de andrógenos no es siempre manifiesto. Hay muchas variables que intervienen en el efecto final, como la función suprarrenal, la disponibilidad de la testosterona libre, la expresión de las enzimas locales, la actividad del receptor de andrógenos y la calidad de la respuesta de la célula. Es conocido que las poblaciones del sudeste asiático tienen una mínima expresión de vello corporal, al contrario de lo que ocurre con las mediterráneas.

El hirsutismo es el signo cardinal de androgenización en el SOP. Es raro encontrar efectos irreversibles de los andrógenos, llamados de virilización, como la calvicie de tipo masculino y cambios en el tono de la voz. El acné comedónico y el exceso de grasa cutánea son expresiones clínicas que no se incluyen como criterios diagnósticos, debido a que son frecuentes en la población general y a que dependen de variables adicionales. Sin embargo, tanto el acné comedónico como el pustuloso son comunes en estas mujeres.

La diferencia entre vello normal e hirsutismo es sutil en la mayoría de los casos. Además, la distribución corporal de vello sexualmente maduro, inducido por andrógenos es muy variable de un caso a otro. Por supuesto, el más importante para las pacientes es el exceso de vello facial, de tal manera que en la decisión de tratamiento cuentan tanto el puntaje total como la apreciación personal.

La calificación de hirsutismo se sigue haciendo con el índice clínico de Ferriman-Gallway, el cual incluye 9 áreas de interés: supralabial,

mentón, tórax, abdomen, dorso, región glútea, distribución del vello púbico, cara interna de brazos y piernas. El puntaje mínimo es 0 y el máximo es 4, de tal manera que oscila entre 0 y 36. Por supuesto, la variación entre observadores es amplia. Se considera hirsutismo a puntajes mayores de 8, lo cual quiere decir que un exceso ligero de vello facial puede ser muy incómodo para una mujer con índice normal o límite.

El SOP se relaciona con moderadas elevaciones sanguíneas de andrógenos, por lo cual a veces es difícil entender la relación con efectos cutáneos tan notables. Es posible que existan mecanismos de amplificación y que esta sensibilidad particular sea una de las razones para que los resultados con los tratamientos sean tan limitados.

La principal fuente de andrógenos es el ovario, aunque en algunos casos hay un exceso de actividad suprarrenal. La base del tratamiento es la alteración de la función ovárica a través de la disminución de las gonadotropinas, principalmente de la LH (Hormona luteinizante, por sus siglas en inglés), por tiempo indeterminado y con el mínimo de efectos secundarios. Los anticonceptivos hormonales son los mejores candidatos, pero se prefiere ACO sobre los progestágenos de depósito, porque el estrógeno induce la producción hepática de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG, por sus siglas en inglés), lo cual ofrece una ventaja adicional al disminuir la disponibilidad de testosterona libre. Sin embargo, la evidencia disponible no confirma el beneficio clínico de ACO sobre el hirsutismo, probablemente por falta de estudios de largo plazo y con suficiente número de casos.

Algunos progestágenos contenidos en ACO compiten por el receptor de andrógenos, de tal manera que podrían actuar en 3 puntos diferentes para un mejor efecto terapéutico. Se podría esperar que los ACO que contengan progestágenos con mejor efecto antiandrogénico, como ciproterona, drospirenona o clormadinona produjeran mejores resultados clínicos pero **no hay evidencia** que confirme esta apreciación. Esto puede ser debido a que no hay estudios de la suficiente calidad disponibles. Por otro lado, progestágenos con alguna acción androgénica pueden ser más eficientes para disminuir la producción de LH, por lo cual es difícil demostrar diferencias.

Hay que recordar que los compuestos con ciproterona (Diane®), tienen un peor índice de Pearl por un menor efecto antigonadotrópico, de tal manera que son seguros sólo en el marco de un SOP. En el único caso en el cual se recomienda el uso de esta fórmula es en el

tratamiento del acné, porque ha demostrado mejores resultados en el corto plazo. Ha sido asociado a síntomas depresivos, disminución de la libido y aumento de las mamas. Se recomienda su uso por tiempo limitado, aunque se puede repetir a través de los años.

El grupo de los ACO constituye el medicamento básico para el SOP, debido a que puede controlar tanto el riesgo de enfermedad endometrial como los efectos androgénicos. Para esos objetivos cualquier fórmula puede ser usada. El medicamento disponible en el plan obligatorio de salud es la combinación de etinil estradiol 0.03 mg y levonorgestrel 0.15 mg por comprimido, 21 comprimidos en ciclos de 28 días.

En vista de que los resultados son lentos y mediocres, hay que informar a la paciente sobre la necesidad de un tratamiento prolongado, con el argumento de que al menos hay que disminuir la progresión del fenómeno, aunque, como ya se dijo, no hay evidencia que respalde esta afirmación. Además, hay que insistir en la importancia de los tratamientos cosméticos, de los cuales el viejo y económico rasurado sigue siendo el de mejor costo beneficio. La despigmentación y la depilación son recomendadas. El uso de la depilación con láser es costoso y poco efectivo en el largo plazo y no debe ser realizado antes del tratamiento hormonal. Hay que aclarar que el rasurado no aumenta ni el espesor ni la densidad de los vellos.

Otros medicamentos pueden ser agregados a ACO cuando se considere necesario. No hay un criterio definido para usarlos pero se propone no hacerlo desde el principio, aunque la decisión puede depender del grado de hirsutismo. Los productos de mayor uso son la espironolactona y la ciproterona; en menor medida el finasteride, la flutamida y la eflornitina. El tiempo de uso es de 6 meses a 2 años, dependiendo de la respuesta y los efectos secundarios.

La espironolactona (Aldactone®), es un antagonista de la aldosterona, diurético ahorrador de potasio y competidor por el receptor de andrógenos. Como molécula esteroidea tiene efecto progestacional, lo cual explicaría las alteraciones menstruales que se presentan cuando se prescribe sin ACO. Su efecto agonista inicial puede generar exacerbación momentánea del acné. Se propone en dosis de 50 a 200 mg/día, en una o 2 tomas y en forma continua, si bien se prefiere evitar las dosis nocturnas y no usar dosis altas inicialmente. Tiene como ventaja teórica que cubriría el lapso de una semana libre de ACO.

Ciproterona es un progestágeno con acción competitiva por el receptor de andrógenos. Se dispone de comprimidos de 10 y de 50 mg

(Androcur®). A dosis altas puede ejercer efecto anti glucocorticoide. Se ha relacionado con síntomas depresivos y aumento de peso. Debido a que produce alteraciones menstruales se prescribe como “terapia progestacional reversa”, es decir, se toma solo los primeros 10 días del ciclo de ACO, en dosis de 10 o de 50 mg/día.

Finasteride es un inhibidor de la 5 $\alpha$ -reductasa, enzima necesaria para la conversión celular a dihidrotestosterona. Este efecto es mayor sobre la isoenzima tipo 2 predominante en próstata, aunque tiene algún efecto en el folículo piloso, donde predomina la isoenzima de tipo 1. Se dispone de comprimidos de 1 mg (Propecia®), y de 5 mg (Proscar®), para una dosis diaria equivalente. El nuevo dutasteride podría ser más útil, pero la información actual es limitada. La flutamida (Eulexin®), afecta la unión del andrógeno al receptor y su principal uso es en el carcinoma de próstata. Hay informes con pequeños grupos que muestran utilidad en el tratamiento del hirsutismo a dosis de 250 mg/día.

Todos los medicamentos antiandrogénicos tienen potencial teratogénico, por lo que es perentoria la necesidad de anticoncepción segura y un consentimiento informado. Además, todos pueden afectar la libido y el estado de ánimo, y producir síntomas mamarios.

Eflornitina (Vaniqa®), es un inhibidor de la ornitina decarboxilasa, enzima necesaria para la producción de proteínas constitutivas del vello. Su uso está autorizado únicamente en forma de crema tópica para el vello facial, por períodos de 6 meses.

En los casos de intolerancia a los ACO, puede usarse análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRh, por sus siglas en inglés), como el acetato de leuprolide (Luprón®), o la goserelina (Zoladex®), en dosis de depósito mensual o trimestral, acompañados de terapia hormonal de reemplazo con estrógeno y progestágeno. Los efectos secundarios son menores pero el costo es elevado. No hay evidencia sólida sobre su efecto en el hirsutismo.

Ni la destrucción parcial del estroma ovárico o *drilling* de ovarios, ni los sensibilizadores a la insulina, como la metformina, están recomendados actualmente en el tratamiento del hirsutismo.

## La infertilidad

El SOP puede generar infertilidad por la disfunción ovulatoria, pero también se ha relacionado con una mayor frecuencia de abortos tempranos y complicaciones gestacionales.

En vista de que, por alguna razón, existe la creencia generalizada que todas las mujeres con diagnóstico de SOP suponen que son infértiles, se les debe tranquilizar con el argumento de que la mayoría no lo son y que, por lo tanto, deben usar métodos anticonceptivos mientras que no estén buscando un embarazo. El SOP es la principal causa de infertilidad por disfunción ovulatoria, pero el pronóstico con los tratamientos disponibles es muy bueno.

EL otro aspecto fundamental es el relacionado con el IMC aumentado. En aquellas mujeres con sobrepeso u obesidad la pérdida de peso puede mejorar la disfunción ovárica y disminuir los riesgos de complicaciones en el embarazo, de tal manera que no se debería establecer ninguna terapia para la infertilidad en tanto no se logre una pérdida significativa de peso.

Las mujeres con SOP que deseen buscar embarazo deben intentarlo durante un tiempo prudente, de al menos 6 meses, antes de pensar en terapias para la inducción de la ovulación. En el SOP excepcionalmente hay ausencia permanente de ovulación espontánea, de manera que aquellas que presenten amenorreas más prolongadas y constantes exigirán una atención más temprana.

Cuando hay que intervenir, el fármaco original y con mejor relación costo beneficio en SOP es el citrato de clomifeno (Omifin®, tab de 50 mg), uno de los moduladores selectivos del receptor de estrógenos. Se toma durante 5 días después de una menstruación natural o inducida por progestágenos, en dosis progresivas de 25 a 150 mg hasta que se obtenga la ovulación, a partir de lo cual se puede continuar varios meses. El principal riesgo de la inducción farmacológica de la ovulación es el embarazo múltiple.

Si no hay respuesta a dosis máxima de clomifeno o no hay embarazo después de algunos meses de ciclos ovulatorios, se puede agregar metformina en dosis de 1700 mg/día (Glucophage®, tab 850 mg). Se ha usado también inhibidores de aromatasas, como el letrozol (Femara®, comp de 2.5 mg), en esquema semejante al del clomifeno. Finalmente, queda la opción de las gonadotropinas parenterales, las cuales deben ser prescritas y vigiladas por personal especializado.

Una opción interesante es la práctica de la primera terapia efectiva utilizada para tratar la infertilidad asociada con la anovulación del SOP: la llamada resección en cuña de los ovarios, la cual ha sido reemplazada por la destrucción térmica parcial del estroma ovárico a través de un una punta de electrodo monopolar (*Drilling* de ovarios),

realizada por vía laparoscópica. Se ha encontrado que un importante número de pacientes recupera los ciclos ovulatorios y obtiene embarazos. Se limita su uso a los casos rebeldes, a las parejas que no aceptan el elevado riesgo de embarazo múltiple y como medida oportunista en aquellas que requieren de una laparoscopia en el marco del tratamiento de la infertilidad. Se ha criticado que podría generar adherencias locales y un daño en el capital folicular.

## Alteraciones metabólicas

Cerca de la mitad de las mujeres con SOP presentan exceso de peso con acumulación de grasa abdominal lo cual las expone a mayor frecuencia de síndrome metabólico. La resistencia a la insulina es una disfunción tan estrechamente ligada al SOP, que está presente incluso en muchas pacientes con peso normal.

El síndrome metabólico es el principal problema para la salud a largo plazo en las mujeres con SOP. Se recomienda la vigilancia periódica de la presión arterial, la glucemia y los lípidos, aún en aquellas con IMC normal. Como es sabido el tratamiento depende del control del peso y del uso de medicamentos sensibilizadores a la insulina.

El exceso de peso es el problema más difícil de controlar. La primera tarea que se debe asumir es la de convencer a la paciente de que no es posible el aumento de la grasa corporal sin sobrealimentación. El criterio personal de lo que se considera nutrición normal siempre estará errado, aunque insistan en su permanente sorpresa porque “comen muy poquito”. En este punto el médico debe mantenerse firme e intransigente, así genere algún grado de conflicto. No hay que olvidar que comer en exceso es un fenómeno adictivo de muy difícil control.

La segunda tarea es aclarar que no se buscan disminuciones bruscas y rápidas, sino un cambio paulatino que se pueda mantener toda la vida. No se trata de una “dieta” sino del tan estereotipado argumento del cambio en el estilo de vida, lo cual requiere del apoyo de un grupo especializado, pues muy pocas mujeres lo logran solas y un terapeuta aislado es con frecuencia insuficiente para alcanzar semejante objetivo.

La tercera tarea es la de evitar propuestas alternativas aisladas, como la práctica del ejercicio físico o el consumo de alimentos “sanos” como las frutas, pues no sólo no sirven para disminuir de peso, sino que son usados como argumentos para no hacer lo único verdaderamente importante: comer menos.

El único medicamento aprobado actualmente como adyuvante en la disminución de peso es el Orlistat (Xenical®), un inhibidor de la lipasa pancreática. Una cápsula de 120 mg con cada comida principal disminuye un 30% del total de grasa ingerida. Se ha encontrado una pérdida moderada de peso después de un año de uso, pero hay que tener en cuenta efectos secundarios muy incómodos como la flatulencia, la esteatorrea y la incontinencia fecal. La absorción de vitaminas liposolubles disminuye, por lo que deben tomarse suplementos con vitaminas A, D y E. No debe prescribirse en pacientes con colecistectomía. Hay que recordar que por sus efectos indeseables y nocivos, la Sibutramina fue retirada del mercado.

La pérdida de autoestima ligada a la imagen corporal genera cambios emocionales. Se ha propuesto el uso de antidepresivos como adyuvantes, pues tienen la ventaja adicional del efecto anorexígeno.

Cuando hay fracaso terapéutico en los casos de obesidad severa y mórbida queda el recurso de la cirugía bariátrica, la cual requiere de un equipo especializado que vigile a estas pacientes por tiempo prolongado. Los resultados a largo plazo respaldan la técnica combinada de reducción gástrica y técnicas de malabsorción intestinal. Las técnicas de reducción gástrica aislada no son recomendadas. Se debe tener presente que se trata siempre de un recurso extremo, pues se ha presentado abuso en la práctica.

La metformina sólo debe ser prescrita en los casos demostrados de intolerancia a los carbohidratos o diabetes. No se considera suficiente criterio para su prescripción la obesidad, la presencia de acantosis *ni-gigans* ni un índice de insulina-glucosa en ayunas alterado. No ha demostrado utilidad para el tratamiento de la obesidad ni del hirsutismo, pero puede ser usada en los casos de resistencia al citrato de clomifeno en la inducción de la ovulación, por períodos cortos.

## Conclusión

El SOP es la afección endocrina más frecuente en la mujer. Sus causas no son claras pero se debe considerar como una enfermedad crónica con expresión múltiple.

La necesidad de tratamiento depende de la situación clínica y de los intereses de cada paciente. Hay que recordar que no hay diferencias en el diagnóstico ni en el tratamiento en las adolescentes con SOP.

El objetivo es el mejor grado de bienestar con los menores efectos secundarios y adversos, pues algunos de los medicamentos se prescribirán por tiempo prolongado.

La disminución de peso es el único tratamiento que puede controlar globalmente todos los trastornos relacionados con SOP y es, por lo tanto, el pilar fundamental en el manejo de las pacientes con sobrepeso y obesidad.

Los ACO constituyen el otro fundamento básico en el tratamiento del SOP. Los progestágenos, la metformina, la espirolactona, el citrato de clomifeno y el orlistat son los otros medicamentos más útiles cuando están indicados.

## Referencias Bibliográficas

1. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, Dchiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD003053. DOI: 10.1002/14651858.CD003053.pub4.
2. Costello MF, Shrestha B, Eden J, Sjoblom P, Johnson N, Moran LJ. Insulin-sensitising drugs versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism, acne and risk of diabetes, cardiovascular disease, and endometrial cancer in polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD005552. DOI: 10.1002/14651858.CD005552.pub2.
3. Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Garner SE. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD004425. DOI: 10.1002/14651858.CD004425.pub4.
4. American Association of Clinical Endocrinologists. Position statement on metabolic and cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome. *Endocr Pract.* 2005;11(no. 2) 127
5. M.S.M. Lanham, D.I. Lebovic, S.E. Domino. Contemporary medical therapy for polycystic ovary syndrome. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* (2006) 95, 236–241

6. HT Teede, A Deeks and L Moran. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Medicine* 2010, 8:41
7. Kathleen M. Hoeger. Role of lifestyle modification in the management of polycystic ovary syndrome. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. Vol. 20, No. 2, pp. 293–310, 2006