



SINDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS

NUEVOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y ALGUNAS CONSIDERACIONES EN RELACIÓN A SU MANEJO.

CARLOS ENRIQUE ESCOBAR GÓNIMA*

INTRODUCCIÓN

Siete décadas han transcurrido desde las iniciales publicaciones de Stein y Leventhal que dieron origen a la alteración que hoy se conoce como síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) y aún se está distante de una verdadera comprensión de este síndrome que paradójicamente a medida que se encuentran nuevos hallazgos crece en complejidad.

Tres circunstancias aún no superadas contribuyen a cierto grado de confusión en relación al SOP.

Su gran heterogenicidad que se manifiesta en un amplio espectro de presentaciones clínicas, variables en el tiempo, que no permiten un fácil diagnóstico, especialmente en los casos incipientes.

Ausencia de pruebas de laboratorio que permitan de una forma práctica, económica y confiable diferenciarlo de otras situaciones clínicas similares. La complejidad de los aspectos metabólicos asociados y sus relaciones con factores como: raza, genética y estilos de vida.

*Especialista Ginecología y Obstetricia. Profesor Grupo de Ginecología Endocrina. Departamento de Obstetricia y Ginecología. Facultad de Medicina Universidad de Antioquia



Todas estas circunstancias han dificultado la elaboración de una definición completamente satisfactoria, conocer sus aspectos epidemiológicos y construir una completa historia natural del Síndrome.

Este escrito se refiere a la propuesta de definición más aceptada en la actualidad y se amplían algunos aspectos de importancia clínica.

EPIDEMIOLOGÍA

Respecto a la prevalencia existe consenso en reportar su presencia en 5 a 7% de mujeres jóvenes en edad fértil, lo que configura a este síndrome como la alteración endocrina más frecuente en la mujer joven en edad reproductiva.

El carácter familiar del síndrome ha sido reconocido de tiempo atrás. Hogue y colaboradores encuentran que el 67% de las madres y el 87% de las hermanas de mujeres con SOP presentan el síndrome, mientras que Azziz y colaboradores lo encuentran en el 35% de las madres y el 40% de las hermanas de mujeres con SOP. Se piensa que la genética del SOP es polimorfa con un patrón autosómico dominante.

Si bien es cierto que el SOP clásicamente ha sido descrito como una alteración de la mujer que ya ha presentado su menarquia, varios autores han sugerido que el SOP pudiera estar asociado o presentar manifestaciones previas a ella. Buggs y Rosenfield asocian el SOP a: retardo en el crecimiento intrauterino y bajo peso al nacimiento, y durante la infancia a: pubarquia prematura, pubertad precoz, obesidad y aumento del crecimiento por pseudoacromegalia. Todas estas circunstancias requieren futuros estudios para precisar con claridad su relación con el SOP.

Particulares dificultades se presentan para el diagnóstico del SOP en los años inmediatos a la menarquia. En efecto, hoy se reconoce que



luego de la menarquia y durante un período variable en el tiempo, que puede llegar hasta tres años, normalmente ocurren ciclos anovulatorios con presencia de disturbios menstruales y cuadros de oligomenorreas que pueden confundir con un SOP.

En esta época de la vida, al parecer, es menos frecuente la imagen de ovarios poliquísticos a la ultrasonografía, circunstancia que es explicada parcialmente por los límites que existen para las exploraciones ecográficas vía vaginal en estas edades.

Se sugiere que adolescentes con: acné persistente, oligomenorreas recurrentes luego de dos años de ocurrida la menarquia, o aquellas con sobrepeso u obesidad, o antecedentes familiares para Síndrome Metabólico (SM) o Diabetes tipo 2 (DM2), son de alto riesgo y deben ser evaluadas en el tiempo para definir tempranamente el diagnóstico de SOP.

Respecto a los aspectos metabólicos, hecho que le ha conferido singular importancia al SOP en los últimos años, varias consideraciones se pueden mencionar. Mientras la prevalencia de obesidad en la población general es cercana al 30%, en la población de mujeres con SOP es de un 50 a 75%, lo que establece una relación directa entre obesidad y SOP. Sin embargo, bueno es advertir que 30 % de pacientes con SOP son delgadas.

La Resistencia a la insulina (RI) que afecta un 10% a 25% de la población general se presenta en 50 a 75% de mujeres con SOP, especialmente en las obesas, sin embargo, dicha RI no es consecuencia única de obesidad, ya que se ha descrito en mujeres con SOP delgadas (35%).

40% de pacientes afectadas desarrollaran con el tiempo intolerancia a los carbohidratos y 10 % Diabetes tipo II para el final de la cuarta década de vida. 20 a 40 % de pacientes con SOP presentarán durante el embarazo una Diabetes gestacional.



Apridonidze y colaboradores encuentran una frecuencia de 43% de Síndrome metabólico (SM) en mujeres con SOP, dos veces más frecuente que en mujeres de la población general de similar edad.

Para algunos autores el SOP debe ser apreciado como una expresión temprana del SM.

Varios autores han señalado su relación con enfermedad cardiovascular. Dahlgreen y col encuentran que mujeres con SOP durante la cuarta y quinta década de su vida tienen un riesgo tres veces mayor para hipertensión arterial y siete veces para infarto del miocardio, también este síndrome se ha asociado a un perfil lipídico alterado, siendo las alteraciones más tempranas y características una disminución en HDL y aumento en los triglicéridos.

Quedan pendientes estudios a largo plazo que confirmen plenamente las relaciones del SOP con las alteraciones metabólicas mencionadas.

DEFINICIÓN

En mayo del 2003 un consenso de expertos en la ciudad de Róterdam estableció los criterios de diagnóstico que si bien no son plenamente satisfactorios, son los más utilizados en la actualidad.

Criterios Diagnósticos del SOP.

- Oligo o anovulación
- Signos clínicos o hallazgos bioquímicos de hiperandrogenismo
- Ovarios poliquísticos a la ultrasonografía
- Se requieren dos criterios mencionados luego de descartar otras causas de hiperandrogenismo.



Oligo o anovulación

Este criterio hace referencia a uno de los aspectos más predominantes del síndrome como es la disfunción ovulatoria que se expresa en lo fundamental en las mujeres en edad reproductiva por la presencia de oligomenorreas y menos frecuentemente amenorreas. La disfunción ovulatoria vista en el SOP es la denominada anovulación estro-persistente, la cual a diferencia de las anovulaciones hipoestrogénicas por disfunciones hipotalámicas, se presenta con un endometrio proliferado y con una respuesta positiva a la prueba con progestágenos. Se considera positiva una prueba con progestágenos, cuando una mujer con retraso menstrual y luego de descartar embarazo, presenta sangrado posterior a la administración de 10 a 20 mg de medroxiprogesterona por 5 a 10 días o 100 a 200 mg de progesterona micronizada por 7 a 10 días.

Signos clínicos o hallazgos bioquímicos de hiperandrogenismo

Independientemente de si es causa o efecto, un estado alterado en la producción de andrógenos es parte fundamental de la fisiopatología del síndrome. El SOP es la causa más frecuente de hiperandrogenismo de origen ovárico en la mujer en edad reproductiva.

Clínicamente el hiperandrogenismo se manifiesta principalmente por hirsutismo, acné, piel oleosa y alopecia de patrón masculino (androgénica). De estos, el hirsutismo es el más fuertemente asociado a hiperandrogenismo. Sin embargo, es necesario precisar que las manifestaciones fenotípicas no guardan una relación directa con los niveles de andrógenos, ya que circunstancias como: raza y genética intervienen en ello. El ejemplo más ilustrativo es el caso de las mujeres japonesas con SOP. En ellas, aún cuando se encuentran anormalmente elevados los andrógenos, rara vez presentan hirsutismo.



Acerca del hiperandrogenismo bioquímico en el SOP puede señalarse que en la práctica clínica, a diferencia de estudios investigativos, es poco utilizado el estudio de andrógenos séricos y solo se reserva para casos especiales. En el consenso de Róterdam se citan las siguientes limitaciones para su uso clínico. Dificultades inherentes a las diversas metodologías de laboratorio para su medición, la gran variabilidad en los niveles circulantes y la ausencia de estudios poblacionales que permitan definir los rangos de normalidad.

De los diferentes andrógenos potencialmente evaluables la Testosterona libre y/o el Índice de Andrógenos Libres (IAL), son los métodos más sensibles para valorar el hiperandrogenismo. Respecto a la primera, se recomienda que su medición sea por la técnica de precipitación de sulfato de amonio. Las pruebas rápidas, caso del radioinmunoensayo no son recomendadas por los expertos.

El IAL puede alcanzar una sensibilidad superior al 90% para la detección de hiperandrogenemia.

$$\text{IAL} = \text{Total}(\text{nmol/L}) \times 100 / \text{SHBG} (\text{nmol/L}) .$$

Valores superiores a 4,5 se consideran alterados.

Ovarios poliquísticos a la ecografía

Poliquistosis ovárica no es sinónimo de SOP ya que muchas circunstancias se asocian a la presencia de poliquistosis ovárica: Estados de hiperprolactinemia, Síndrome de Cushing, Hiperplasia suprarrenal, especialmente la de aparición tardía, mujeres en terapias con anovuladores e incluso hasta un 20% de mujeres aparentemente normales con ciclos menstruales regulares, han sido descritas de presentar imagen ovárica de poliquistosis. Es por lo anterior que aún cuando se reconoce la importancia de la imagen ecográfica como un importante criterio de diagnóstico, el consenso de Róterdam señala la im-



portancia de una adecuada ecografía, preferentemente transvaginal, especialmente en mujeres obesas y donde los criterios con mayor sensibilidad y especificidad par el diagnóstico de SOP requieren encontrar: 12 o más folículos con un diámetro entre 2 y 9 mm al menos en un ovario y/o un incremento en el volumen ovárico (mayor de 10ml).

Preferentemente la ecografía debe realizarse en fase proliferativa temprana y en mujeres con oligomenorrea o amenorrea, 3 a 5 días posteriores a una prueba progestágena positiva.

La presencia de un folículo mayor de 10mm (preovulatorio) o un cuerpo lúteo obligan a repetir la ecografía en próximos ciclos.

La mujer que al momento de la ecografía esté en terapia con anovuladores orales no es evaluable para un adecuado diagnóstico ecográfico.

Otras características no contempladas en los criterios de diagnóstico

Resistencia a la Insulina. (RI)

Como ya se señaló 50 a 75 % de mujeres con SOP presentan RI, la cual si bien es más frecuente en obesas, no es explicada exclusivamente por esta condición ya que también se presenta en mujeres con SOP delgadas (35%).

Existen varias pruebas de laboratorio para medir la RI, siendo la denominada técnica del clamp de glucosa descrito por De Fronzo y col, la que mayor sensibilidad y especificidad presente. Sin embargo, los costos de esta prueba y su complejidad la hacen poco útil en la práctica clínica. Otras pruebas presentan una muy amplia variabilidad para su interpretación. Precisamente en razón de estas dificultades, los expertos en Róterdam recomiendan no realizar estudios de RI. Por lo tanto, debe sospecharse RI en aquellas mujeres que presen-



ten las siguientes condiciones: obesidad centrípeta, acantosis nigricans o pacientes con oligomenorreas o amenorreas muy persistentes.

Evaluación de Hormona luteinizante (LH; de la sigla en inglés)

El trastorno en la secreción de gonadotropinas es una de las principales alteraciones descritas en el síndrome. Durante algún tiempo se creyó que una relación LH/FSH mayor de 2 era suficiente criterio para realizar el diagnóstico de SOP. En la actualidad se reconoce que si bien existe una secreción amplificada tanto en la frecuencia como en la amplitud de los pulsos de LH, presenta una muy amplia variabilidad y es influenciada por circunstancias como: ovulaciones recientes y especialmente la obesidad. De hecho, dicha relación frecuentemente es normal o baja en mujeres obesas con SOP, precisamente el grupo más numeroso del síndrome. En la actualidad no se recomienda como criterio diagnóstico de rutina y queda como un recurso diagnóstico especialmente en mujeres delgadas con SOP.

TRATAMIENTO

En la actualidad no existe un tratamiento curativo para el síndrome por lo cual las opciones terapéuticas se orientan a: tratar los trastornos menstruales, los problemas fenotípicos, restaurar la ovulación en casos de infertilidad e intentar, en cuanto sea posible, prevenir a largo plazo alteraciones metabólicas asociadas al síndrome.

A continuación se mencionan algunos aspectos en relación al tratamiento.

Ejercicio aeróbico y Dieta

El ejercicio aeróbico que por definición utiliza la degradación aeróbica de la glucosa sin acumulación de ácido láctico y sin deudas de O₂, no solo es coadyuvante importante con una adecuada dieta en la reducción de peso. Este tipo de ejercicio, independiente de la re-



ducción de peso, se configura como la recomendación más importante de atención primaria para controlar la hiperinsulinemia resultante de la RI. Este ejercicio ingresa glucosa a las células por mecanismos independientes de la insulina al facilitar la expresión de proteínas transportadoras de ella, especialmente GLUT 4. El impacto de dicho ejercicio en la sensibilidad a la insulina se presenta hasta por un lapso de tiempo de 48 horas posterior a él, de donde se extrae la conclusión de que el ejercicio debe realizarse 3 veces por semana. Caminar por un período de 30 a 45 minutos tres veces por semana es el más recomendado.

Respecto a la dieta, no existe una en particular y específica para el SOP. Por las dificultades que presentan estas mujeres para obtener reducción de peso, especialmente a largo plazo, deben ser controladas por nutricionistas.

La Metformina que de una forma creciente se prescribe en mujeres con SOP, no es una terapia para la reducción de peso, sin embargo, puede ser un coadyuvante.

Los beneficios de la dieta en la prevención y control del SOP requieren mayores estudios, sin embargo, varios autores han reportado reiniciación de ciclos ovulatorios con reducciones entre un 5 a 7% del peso y mejoría en algunos parámetros metabólicos, lo cual tendría una muy importante utilidad a largo plazo en mujeres con riesgo de SM.

Terapias Farmacológicas

Si bien es cierto que recientes informes (Hardiman) no validan suficientemente las relaciones entre persistentes oligomenorreas u amenorreas con la presencia a largo plazo de carcinoma de endometrio, lo cierto del caso es que la anovulación crónica, la obesidad y el hiperinsulinismo han sido asociados a esta patología y por lo tanto es deseable provocar descamaciones periódicas del endometrio.



La administración periódica de progestágenos es la terapéutica más socorrida en mujeres que por alguna razón no son tributarias de las terapias con anovuladores orales. En nuestro medio la medroxiprogesterona 5 a 10 Mg a partir de día 22 del ciclo por 5 días, es una de las terapias más socorridas.

Trastornos fenotípicos

El hirsutismo y el acné son las manifestaciones del síndrome que mayor impacto presentan en la calidad de vida especialmente en las adolescentes y mujeres jóvenes. En estos casos y específicamente en casos leves, el uso de los anovulatorios orales es la base del tratamiento; con ellos también se obtendrá descamación periódica del endometrio.

Los beneficios de la administración de los anovulatorios orales en la mujer con SOP son consecuencia de sus efectos especialmente en el metabolismo de los andrógenos.

El Etilnil estradiol, presente en todos ellos, estimula la síntesis hepática de la proteína transportadora de hormonas sexuales (SHBG) frecuentemente disminuida en el SOP. Al aumentar su producción, se disminuyen los niveles de andrógenos libres que son los biológicamente activos.

La asociación del Etilnil estradiol con cualquier progestina, disminuye los niveles de las gonadotropinas, evitando así las acciones de la LH anormalmente elevada en la estimulación de la síntesis de andrógenos en la teca del ovario.

La administración de anovulatorios con una progestina con acciones antiandrogénicas, caso de la ciproterona, clormadinona, podrían tener mayor utilidad en casos de acné severo o hirsutismo leve a moderado.



La elección de uno u otro anovulatorio, en vista de que son preferibles las terapias por un tiempo relativamente prolongado, deben contemplar: grado de aceptación y costos.

La administración de antiandrógenos; espironolactona, ciproterona, flutamida cuya acción principal es por interacción con el receptor de andrógenos o el finasteride que actúa como un bloqueador de la síntesis de la enzima 5 alfa reductasa en la unidad pilosebácea, evitando el paso de Testosterona a Dihidrotestosterona, están indicados en casos severos de acné e hirsutismo moderado a severo.

Metformina

Es la terapéutica farmacológica más novedosa. Las acciones benéficas de esta biguanida en el SOP son consecuencia de las siguientes acciones.

- Incrementa la sensibilidad de las células musculares a la insulina facilitando el ingreso de glucosa a ellas.
- Reduce la producción de glucosa por el hígado.
- Reduce la absorción de carbohidratos, colesterol y sales biliares por el intestino.
- Con su utilización hay una disminución en los niveles de Testosterona libre, lo cual es explicado parcialmente por un incremento en la síntesis de proteínas transportadoras de andrógenos.
- Al parecer tiene una acción directa sobre los niveles anormalmente elevados de LH.
- Su administración ha demostrado beneficios especialmente en casos de infertilidad.

Al respecto es necesario aclarar, que si bien la prevalencia de infertilidad en mujeres con SOP no es conocida y que por lo tanto, mujeres con SOP y vida sexual activa deben planificar, en casos de infer-



tilidad por anovulación crónica el SOP es la causa más frecuente de este tipo de infertilidad (75%) y en ellas la metformina ofrece posibilidades terapéuticas que al parecer son superiores al citrato de clomifeno.

La metformina por períodos de tres a seis meses restaura la ovulación en 60% de los casos y en combinación con el clomifeno produce tasa de ovulación en un 66% de los casos.

La dosis usual, la cual debe ser alcanzada progresivamente para evitar sus efectos gastrointestinales: pirosis, dolor abdominal, distensión y flatulencia 1,5 gr a 2 gr día en dos a tres dosis.

En general es una droga bien tolerada, no induce hipoglucemia y su efecto más deletéreo, la acidosis láctica, es más frecuente con dosis elevadas o en pacientes con alcoholismo, insuficiencia respiratoria o insuficiencia renal.

Drilling Ovárico (LOD de la sigla en inglés)

Este procedimiento, punción múltiple ovárica por laparoscopia, consiste en la punción de la superficie de los ovarios (3 a 10 punciones por ovario) con una profundidad entre 5 a 7 mm y pasar una forma de energía en cada punción. Posiblemente este procedimiento al destruir estroma ovárico disminuye la producción de andrógenos por dicho estroma. La importancia de esta terapéutica es su larga acción.

Por los riesgos de producir adherencias o inducir una menopausia antes del tiempo esperado, debe ser considerada como una terapéutica de segunda línea, especialmente en casos de infertilidad. Surge como una posibilidad terapéutica, aún no estudiada suficientemente, en mujeres con SOP mayores de treinta años que no desean otro tipo de terapias.



BIBLIOGRAFÍA

Apridonidze T; Essah P, Luorno M and Nestler J. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with Polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol.* 2005; 90: 1929-1995.

Buggs Co. Rosenfield R. Polycystic Ovary Syndrome in Adolescence. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 34 (2005) 677-705.

Goodarzi M; Koreman S. The importance of insuline resistance in polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility.* Vol 80.No 2, August 2003; 255-258.

Homburg R and Lambalk C. Polycystic ovary syndrome in adolescence- a therapeutic conundrum. *Human Reproduction.* Vol 19 no 5. 2004. 1039-1041

Mc Carthy E, Walker S, McLachlan K, Boyle J and Permezel M. Metformin in Obstetric and Gynecologic Practice: A Review. *CME Review article. Obstetrical and Gynecological Survey.* Vol 59 N 2. 2004. 118-126.

Ovalle F and Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertility and sterility* vol 77. 6 June 2001.095-1105.

Reviser 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovaruy síndrome. *Fertility and Sterility.* Vol 81. 1. January 2004. 19-25.