

Síndrome de Ovarios Poliquísticos,

UNA COMPLEJA PATOLOGÍA PARA AFRONTAR CON OPTIMISMO

por Laura Pérez Hernández

Estudiante de 2º de Grado de Medicina. Universidad de Granada.

EL SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS (SOP) ES LA ENDOCRINOPATÍA MÁS FRECUENTE EN MUJERES EN EDAD REPRODUCTIVA (5-10%). SU DIAGNÓSTICO SE REALIZA ANTE LA PRESENCIA DE DOS DE LOS TRES SIGUIENTES CRITERIOS: OLIGO O ANOVULACIÓN, HIPERANDROGENISMO Y OVARIOS POLIQUÍSTICOS.

EN ESTE ARTÍCULO DE REVISIÓN SE EXPLICARÁ LA ETIOLOGÍA DEL SOP, PUES NO SE CONOCE CON EXACTITUD PERO HAY ALGUNAS HIPÓTESIS QUE INTENTAN EXPLICAR SU ORIGEN.

A RAÍZ DE ESTE SÍNDROME PUEDEN APARECER DISTINTAS PATOLOGÍAS ENTRE LAS QUE DESTACAN LA OBESIDAD, EL RIESGO CARDIOVASCULAR O EL ABORTO. EN TODAS ELLAS, LA INSULINA JUEGA UN PAPEL IMPORTANTE.

AUN ASÍ, DISPONEMOS DE UN CONJUNTO DE TÉCNICAS QUE NOS PERMITEN HACER FRENTE A LAS DIFICULTADES DE ESTE SÍNDROME.

PALABRAS CLAVE: SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS, INSULINO-RESISTENCIA, OBESIDAD, RIESGO CARDIOVASCULAR, ABORTO.

POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME IS THE MOST FREQUENT ENDOCRINOPATHY IN REPRODUCTIVE AGE WOMEN (5-10%). THE DIAGNOSIS IS MADE WHEN TWO OUT OF THREE CRITERIA ARE PRESENT: OLIGO OR ANOVULATION, HYPERANDROGENISM AND POLYCYSTIC OVARIES.

IN THIS REVIEW, THE ETIOLOGY WILL BE EXPLAINED. THE CAUSE IS NOT EXACTLY KNOWN, BUT THERE ARE SOME HYPOTHESIS WHICH ATTEMPT TO EXPLAIN THE BEGINNING.

DUE TO THIS SYNDROME, DIFFERENT PATHOLOGIES COULD APPEAR. THESE COULD BE: OBESITY, CARDIOVASCULAR DISEASE OR AN INCREASED RATE OF MISCARRIAGE. IN ALL OF THEM, INSULIN PLAYS AN IMPORTANT ROLE.

EVEN SO, WE HAVE A SET OF TECHNIQUES WHICH ALLOW US TO MANAGE THE EFFECTS OF THIS SYNDROME.

KEYWORDS: POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME, INSULIN-RESISTANCE, OBESITY, CARDIOVASCULAR DISEASE, MISCARRIAGE.

Introducción

El Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP), también conocido como Síndrome de Stein-Leventhal, es el trastorno endocrino más frecuente de la mujer en edad reproductiva, con una prevalencia del 5 al 10%.

Las primeras descripciones de este síndrome se remontan a la tercera década del siglo pasado, cuando los ginecólogos

Stein y Leventhal asociaron los ovarios poliquísticos con otros signos como amenorrea, hirsutismo y obesidad.

Pero los antecedentes históricos más antiguos de estos signos datan del año 1631 con el famoso cuadro “La mujer barbuda” del valenciano José de Ribera. En este lienzo, el pintor español retrata a Magdalena Ventura, una mujer que padecía un evidente hirsutismo, quizá consecuencia de un Síndrome de Ovarios Poliquísticos (1,2).

Definición

Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP) es un trastorno endocrino-metabólico, heterogéneo en su presentación clínica. Tiene un probable origen genético al que hay que sumar la influencia de factores ambientales como la nutrición y la actividad física (4).

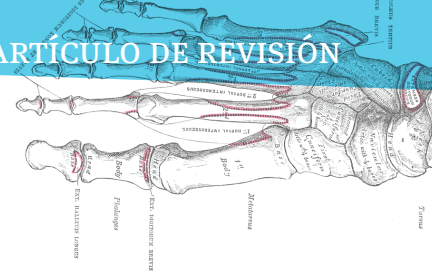
Una de las definiciones que se le dio a este síndrome proviene de una conferencia de expertos organizada en Rotterdam (Países Bajos), en la que se establecieron los Criterios de Rotterdam, 2003. Este consenso determinó que el diagnóstico debe realizarse por la presencia de dos de los tres siguientes criterios (excluyendo enfermedades relacionadas, tales como hiperplasia suprarrenal congénita, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing, disfunción tiroidea) (4).

1. Oligo o anovulación
2. Signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo
3. Ovarios poliquísticos por ecografía

Etiopatogenia

Si bien los principales criterios fueron descritos claramente hace ya varias décadas, su etiología exacta se mantiene aún en discusión. Existen diversas hipótesis que apuntan a múltiples factores entre los cuales destacan:

- Anormalidad en la secreción de gonadotropinas
- Anormalidad en esteroidogénesis
- Insulino-resistencia
- Trastorno autosómico dominante (probablemente oligogénico) (5)



Para entender bien la etiología de este síndrome hay que repasar ciertos conceptos y procesos endocrinos.

- La hormona lútropina (LH u hormona luteinizante) estimula la producción de andrógenos en las células de la teca, que rodean al ovocito.
- La hormona foliculoestimulante o FSH estimula la producción de estrógenos en las células de la granulosa, presentes también en la periferia del ovocito. Para llevar a cabo esta acción, utilizan los andrógenos sintetizados en las células de la teca.

La biosíntesis de los andrógenos es mediada por el citocromo P_{450c-17}, una enzima con actividad 17 α -hidroxilasa y 17,20-desmolasa. Esta enzima es requerida para la formación de androstendiona, que a su vez será convertida en testosterona o aromatizada a estrona. En ciertos estudios se ha sugerido como origen del SOP una alteración en el gen CYP17, lo que provoca una expresión aumentada de la enzima citada anteriormente (6).

En el SOP se observa una concentración proporcionalmente elevada de LH con respecto a la de FSH: relación LH/FSH >2. Por tanto, los ovarios de estas mujeres sintetizan preferiblemente andrógenos. Como la secreción de gonadotropinas depende de los cambios en la frecuencia y amplitud de los pulsos de la GnRH (Hormona Liberadora de Gonadotropinas), se sugiere que un incremento en la frecuencia de estos pulsos explicaría el aumento de secreción de LH. Además, esta frecuencia acelerada de los pulsos puede ser secundaria a los bajos niveles de progesterona resultantes de la oligo-ovulación de estas pacientes (7).

Por otra parte, la resistencia a la insulina daría lugar a una hiperinsulinemia. La

hiperinsulinemia actúa en distintos procesos metabólicos y enzimáticos que llevan a una mayor producción de andrógenos y mayor porcentaje de andrógenos libres. El exceso de insulina conlleva también un aumento de la sensibilidad a la LH en sus receptores a nivel del estroma ovárico y de los folículos, aumentando la producción de andrógenos a este nivel. Por último, la insulina es responsable de una inhibición de la síntesis de la globulina ligadora de hormonas sexuales (SHGB), incrementando la proporción de testosterona libre que es biológicamente activa (5).

Como consecuencia de la hiperandrogenemia, las pacientes presentan acné, aumento del vello o hirsutismo, piel y cabello graso, tendencias compulsivas, cambios antropométricos y alopecia (1).



► Lienzo "La mujer barbuda" del pintor José de Ribera (3)

Patologías asociadas al SOP

Además de las características inherentes a este síndrome, es común la presencia de obesidad central, diabetes mellitus (DM), dislipidemias, hipertensión arterial sistémica, síndrome metabólico, infertilidad y aumento de la incidencia de aborto, entre otras patologías.

Obesidad

Es un hecho reconocido que la prevalencia de obesidad en poblaciones de pacientes con SOP, pese a ser variable, es alta. Las razones de esta asociación aún no son bien conocidas, aunque sí es seguro que la hiperandrogenemia contribuye a ello.

El tejido adiposo subcutáneo tiene distintas formas de distribución, siendo el patrón androgénico el que caracteriza el SOP (1). En la obesidad de tipo androide, el tejido adiposo se acumula a nivel del tronco y de las vísceras abdominales. Esta distribución está ampliamente relacionada con la resistencia a la insulina y con un aumento del riesgo cardiovascular.

Por lo tanto, asume gran importancia el diagnóstico de obesidad central a través de la utilización de medidas antropométricas como, por ejemplo, la circunferencia de la cintura, la relación cintura-cadera, el índice de conicidad y la relación cintura-estatura (8).

Obesidad e insulino-resistencia

Tanto el SOP como la obesidad se asocian con la resistencia a la insulina (IR). Ésta puede definirse como una condición en la que una concentración normal de insulina produce un efecto biológico atenuado en relación a la homeostasis glucídica, pues disminuye la capacidad de esta hormona para ejercer sus acciones en los tejidos diana típicos, como el músculo, el hígado o el tejido adiposo.

Se han descrito tres tipos principales de IR, que afectan a receptores de la insulina o a las señales involucradas antes o después del receptor. El más frecuente en el SOP se debe a una alteración en los mecanismos post-receptor (1).

Para comprender los efectos de la IR debemos repasar ciertos conceptos.

Los receptores de la familia IRS están ampliamente distribuidos por el cerebro. Pues la insulina, junto con la leptina (ambas consideradas hormonas adiposas), llega al sistema nervioso central actuando en el núcleo arcuato del hipotálamo. Allí inhiben la secreción del neuropéptido Y y generan sensación de saciedad. Por el contrario, en una situación de ayuno, disminuye la lipogénesis, disminuye la secreción de

leptina e insulina que no llegan al hipotálamo y se libera NPY que genera sensación de hambre (1).

Para estudiar los efectos de la resistencia a la insulina en el cerebro, se llevó a cabo un estudio realizado con cepas de ratones conocidos como NIRKO (Neuronal Insulin Receptor Knock-Out). Estos ratones, que presentaban una deleción específica en el receptor de la insulina del cerebro, mostraron una mayor ingesta de comida, desarrollando una obesidad sensible a la dieta, con aumento de grasa corporal y altos niveles de leptina.

En estos ratones se observaron también alteraciones en su fertilidad. Estas secuelas se atribuyen a la desregularización hipotalámica en la secreción de LH. Las neuronas del núcleo arcuato del hipotálamo – que secretan GnRH – expresan el receptor de la insulina, y al no existir éste, se afecta la liberación de GnRH, y por tanto, de LH, lo que lleva a una disminución de la fertilidad (1).

Alteraciones cardiovasculares

Aquellas pacientes que presentan SOP tienen un mayor riesgo relativo de enfermedad coronaria.

Se han realizado estudios que han demostrado que en mujeres con SOP se produce un aumento del tiempo de relajación isovolumétrica, índices de disfunción diastólica precoz de ventrículo izquierdo y una menor fracción de eyección en comparación con mujeres del mismo peso pero sin SOP. Se encontró además una relación significativa entre la hiperinsulinemia y el tiempo de relajación isovolumétrica aumentado en el grupo con SOP.

Otras de las razones que contribuyen al riesgo de enfermedad coronaria es la calcificación arterial, siendo de nuevo el exceso de insulina el protagonista. La insulino-resistencia es el mediador de un aumento del espesor de la capa íntima y media de las arterias carótidas, pues aumenta los niveles de endotelina 1. El grosor de la pared de estos vasos se considera un marcador de enfermedad aterosclerótica temprana y por ende, es un predictor de futuros eventos cardiovasculares (5).

Dislipidemia

Es la anormalidad metabólica más común presente en mujeres con SOP, con una prevalencia del 70%. Se caracteriza por un aumento de triglicéridos, altos niveles de LDL y bajos de HDL. Estas alteraciones están relacionadas con la insulino-resistencia. Además, a una temprana y prolongada presencia de dislipidemia se le atribuye un incremento del riesgo cardiovascular (5).

Síndrome metabólico

Este síndrome se caracteriza por la presencia de insulino-resistencia e hiperinsulinemia compensadora, ambas asociadas a trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono. A lo anterior hay que añadir cifras elevadas de presión arterial, alteraciones lipídicas que dan lugar a obesidad y un incremento de la morbimortalidad debido a problemas ateroscleróticos (4).

Se sabe que aproximadamente un 40% de las mujeres con SOP tienen síndrome metabólico, pero es más frecuente que existan sus componentes individuales y no el síndrome completo (5).

Infertilidad y aumento de incidencia de aborto

En el ciclo ovulatorio, el endometrio sufre diversos cambios fisiológicos: inicialmente los niveles de estrógenos se elevan produciendo un estímulo en la proliferación endometrial. Tras la ovulación, se inicia la fase secretora, en la que la progesterona actúa sobre la síntesis del receptor del estradiol, inhibiendo la proliferación y disminuyendo la mitosis. Unos días después de la ovulación y bajo la influencia de la progesterona, el endometrio se vuelve receptivo para la implantación.

Cuando no hay ovulación, la progesterona no se eleva y sus efectos no se producen, no tiene lugar la transformación secretora y el endometrio está continuamente expuesto al efecto mitogénico de los estrógenos, produciéndose un crecimiento anormal del endometrio y patrones impredecibles de sangrado.

En el proceso fisiológico de la implantación, intervienen un conjunto de factores como la aparición de pinópodos, el aumento de glicodelina A, presencia de moléculas de adhesión como integrinas, citocinas y factores de crecimiento relacionadas con la receptividad endometrial y una adecuada implantación. Algunos de ellos se encuentran alterados en las mujeres con SOP. Por ejemplo, se ha observado una ausencia o aparición tardía de la integrina o una secreción reducida de glicodelina A por acción de los andrógenos. Esta última, la glicodelina, es una glicoproteína con propiedades inmunosupresoras y capaz de inhibir la unión del embrión con otro espermatozoide (6,9).

Estos cambios podrían relacionarse con una baja tasa de implantación o una alta incidencia de aborto.

Por otra parte, la insulina cumple un papel importante en los diferentes cambios que sufre el endometrio a lo largo del ciclo, pues los niveles de ésta influyen en los niveles del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), factor de

crecimiento similar a la insulina 2 (IGF-2) y proteína ligadora del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGFBP-1). Todos ellos son importantes en la proliferación, desarrollo e implantación a nivel del endometrio.

En las pacientes con SOP, tanto la insulina como el IGF, inhiben la decidualización endometrial. Además, algunos autores sostienen que la hiperinsulinemia tiene efectos adversos sobre la función endometrial afectando a la ventana de implantación por disminución en la expresión de la glicodelina y de la IGFBP-1, fundamental en el anclaje del embrión.

Como resultado de todo esto, existe una incidencia de aborto entre el 30-50% de las pacientes con SOP que quedan embarazadas. A su vez, el 30% de las pacientes que abortan habitualmente tienen SOP (6).

Opciones terapéuticas

En primer lugar, los tratamientos dirigidos a las mujeres con SOP no solo deberían atender a la disfunción ovulatoria y el hiperandrogenismo, sino que también tendrían que considerar las comorbilidades del Síndrome Metabólico que conlleva esta enfermedad.

Por otra parte, el enfoque terapéutico variará en función del deseo reproductivo de la paciente.

a) Tratamiento de SOP en pacientes sin deseos de fertilidad

Cuando la paciente no presenta deseo reproductivo a corto o medio plazo, el tratamiento se centra en restaurar los ciclos menstruales y corregir los efectos hiperandrogénicos sobre la piel y el folículo pilosebáceo (4).

1. Anticonceptivos

La primera opción para el tratamiento del SOP son los anticonceptivos orales. La combinación de estrógenos y progesterona disminuye la secreción de gonadotropinas y la secreción ovárica de andrógenos, incrementa la SHBG disminuyendo la testosterona libre, inhibe la producción adrenal de andrógenos y bloquea los receptores androgénicos.

Sin embargo, hay que tener presente que el uso de anticonceptivos no constituye una terapia curativa. Por ello, al suspender el tratamiento, aparecerá de nuevo el hiperandrogenismo y la anovulación.

Mientras algunos autores consideran que es una terapia que puede mantenerse de forma continuada, otros advierten sobre el incremento de la resistencia a la insulina, disminución de la tolerancia a la glucosa y aumento del riesgo cardiovascular como complicación a largo plazo.

2. Antiandrógenos

Algunos de ellos son la espironolactona, un antagonista de la aldosterona, utilizado como diurético en el tratamiento de la hipertensión arterial ya que inhibe al citocromo P450c-17, necesario para la síntesis de andrógenos a nivel ovárico y suprarrenal. La flutamida es un potente antiandrógeno cuyo mecanismo de acción fundamental es la inhibición competitiva de los andrógenos en su receptor periférico.

Otros son el acetato de ciproterona que inhibe el receptor de la dihidrotestosterona o la drospirenona que es un derivado de la 17 α espironolactona.

b) Tratamiento de SOP en pacientes con deseos de fertilidad (4).

1. Tratamiento de primera línea

El tratamiento de primera línea más recomendado es la inducción de la ovulación con citrato de clomifeno, pues presenta escasos efectos adversos.

Algunos especialistas aconsejan complementar el tratamiento con metformina, pues ésta mejora la sensibilidad a la insulina en el tejido periférico y en el hígado, disminuye la producción basal de glucosa hepática, reduce los niveles de insulina y testosterona y aumenta los niveles de globulina ligadora de hormonas esteroideas

2. Tratamiento de segunda línea

En este caso, para inducir la ovulación, se administran gonadotropinas exógenas, pues un incremento transitorio de FSH permite el mantenimiento y el crecimiento folicular. Deben administrarse durante un período suficiente como para generar un número limitado de folículos en desarrollo.

3. Tratamiento de tercera línea

La intervención de tercera línea es la fertilización in vitro. Esta opción es más razonable cuando hay además daño tubárico, endometriosis severa, factor masculino y la necesidad de diagnóstico genético preimplantatorio.

síndrome, como la obesidad o alteraciones cardiovasculares. Además, estas pacientes tienen una alta incidencia de aborto, debido a defectos en la implantación en el endometrio.

Hay gran cantidad de enfermedades que pueden aparecer a raíz del SOP, pero debemos tener en cuenta que no todas las mujeres que presenten este síndrome tienen que sufrir todas ellas.

Con respecto a la terapia, existen diversos tratamientos que inhiben los efectos negativos del SOP. Los problemas de infertilidad y aborto han sido superados con éxito gracias a las técnicas citadas anteriormente.

Sin embargo, hay otros síntomas como la obesidad o la diabetes mellitus tipo 2 cuya aparición o agravación podemos evitar. Es recomendable que todas estas mujeres lleven una vida sana que incluya ejercicio físico y una dieta saludable.

Por último, hay que indicar que es preferible un reconocimiento temprano del SOP para reducir la incidencia y la severidad de las secuelas.

Bibliografía

1. Vigil P, del Río VM, Cortés M. Síndrome del ovario poliquístico [Internet]. Disponible en: <http://www.teenstar.cl/articulos/18.pdf>
2. ArteHistoria.jcyl.es [Internet]. Disponible en: <http://www.artehistoria.jcyl.es/v2/obras/10774.htm>
3. "La mujer barbuda" de José de Ribera [Internet]. Disponible en: <http://arteparaninnos.blogspot.com.es/2012/10/la-mujer-barbuda-de-jose-de-ribera.html>
4. Fasgo.org.ar [Internet]. Disponible en: <http://www.fasgo.org.ar/archivos/consensos/ginecocong.pdf>
5. Arizaga HC. Clínica UNR. Síndrome ovario poliquístico. [Internet]. 2007. Disponible en: <http://www.clinica-unr.com.ar/Downloads/Mono%20-%20SOP.pdf>
6. Pérez MS, Cerrone G, Benencia H, Márquez N, De Piano E, Frechtel G. Polimorfismos en los genes CYP11a y CYP17 y etiología del hiperandrogenismo en pacientes con poliquistosis ovárica [Internet]. 2008. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0025-76802008000200004&script=sci_arttext
7. Carlos Arturo Vivas M. Síndrome de ovario poliquístico, endometrio y riesgo de aborto. [Internet]. 2005. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0034-74342005000400006&script=sci_arttext
8. Costa EC, Mafaldo Soares E, Araujo Moura Lemos T, de Oliveira Maranhao T, Dantas Azevedo G. Índices de Obesidad Central y Factores de Riesgo Cardiovascular en el Síndrome de Ovarios Poliquísticos [Internet]. 2010. Disponible en: http://www.scielo.br/pdf/abc/v94n5/es_aop02510.pdf
9. William J, Foster D. Williams Textbook of Endocrinology. Saunders. 12 edition. 2011 ■

Conclusiones

El Síndrome de Ovarios Poliquísticos es un trastorno endocrino que afecta a un alto porcentaje de mujeres. Se caracteriza por oligo o anovulación, hiperandrogenismo y ovarios poliquísticos. Las causas de aparición no se conocen con exactitud. Parece tener un origen genético junto con otros factores como anomalías en la secreción de gonadotropinas, en la esteroidogénesis o resistencia a la insulina. Ésta es responsable de ciertos síntomas y patologías asociadas a este