

Trabajos de Revisión

HACIA UNA CONCEPCIÓN UNITARIA DEL SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS

Washington Rodríguez

El síndrome de los ovarios poliquísticos (SOP), así denominado actualmente, fue descrito por Stein y Leventhal hace ya casi tres cuartos de siglo, con un cortejo sintomático caracterizado por oligomenorrea, obesidad e hirsutismo, asociado a la presencia de ovarios poliquísticos. Posteriormente, al publicarse trabajos acerca de la recuperación del ciclo y el logro de embarazos tras la resección en cuña de los ovarios en mujeres con esta patología, comenzó a asumirse la posibilidad de un defecto primariamente ovárico, lo que motivó que se le denominara "enfermedad poliquística del ovario".

Sin embargo, hoy sabemos que esta denominación no es correcta, ya que el cuadro no puede ser acuñado ni por el término "enfermedad" ni por el de "ovarios poliquísticos". En efecto, el término "enfermedad" implicaría la existencia de manifestaciones clínicas características propias o específicas del cuadro, y nada más lejos de la realidad, si se tiene en cuenta la amplia variedad de síntomas y signos que presentan las pacientes, junto a marcadas variaciones individuales. Por otra parte, pueden detectarse por ultrasonografía ovarios de apariencia poliquística en algunas endocrinopatías, como el hiper o hipotiroidismo, hiperprolactinemia, hiperplasia suprarrenal congénita e incluso la amenorrea hipotalámica¹.

En el momento actual, la mayoría de expertos concuerdan en considerar, como punto básico en la definición del cuadro, la existencia de una anomalía en la producción y metabolismo de los andrógenos.

El SOP como endocrinopatía se asocia a ovarios de naturaleza poliquística, hasta en 80% de casos; pero también este tipo de ovarios es detectado por ecografía en 15 a 20% de mujeres normales, alcanzándose la máxima prevalencia (30 a 40%) en la época peripuberal^{2,3}. Dicho en otros términos, mientras que la alteración endocrina se presenta la mayoría de veces asociada a ovarios poliquísticos, el aspecto ecográfico de estos no siempre se asocia a una alteración endocrina. Es decir, el trastorno endocrino es mucho más variable y heterogéneo, mientras que los hallazgos ováricos son más constantes o innatos. Ésta sería la base para el desarrollo de un concepto unitario del síndrome.

FISIOPATOLOGÍA

Se tiene como hipótesis, que hay un factor de susceptibilidad ovárica (genética!), a partir del cual puede llegarse al desarrollo del SOP si actúan determinadas agresiones, entre las que se ha propuesto la disregulación del generador hipotalámico de pulsos de GnRH, el trastorno del eje GH-IGF-1, la hiperactividad de la enzima esteroideogénica P450c17, la obesidad y, más recientemente, la resistencia a la insulina. Es posible que el avance más importante sobre la fisiopatología del SOP y que puede constituir el nexo de unión entre las anomalías intrínsecamente inherentes al eje hipotálamo-hipófisis-ovario y las externas al mismo, haya sido la constatación de que la mayoría de mujeres con SOP presenta una forma única de resistencia a la insulina, que

Profesor Principal del Departamento de Medicina Humana, Facultad de Medicina, UNMSM.



se produce a nivel posreceptor y que es independiente de la resistencia a la insulina asociada a la obesidad⁴. En otras palabras, aún cuando alrededor de 50% de las pacientes con SOP presenta obesidad, lo que puede ser una fuente adicional de resistencia insulínica, ésta no es un prerrequisito para el desarrollo del síndrome, que se caracteriza por una disfunción neuroendocrina-metabólica intrínseca propia.

Sin embargo, a pesar de que en las mujeres con SOP existe una resistencia a la insulina en el tejido adiposo y musculoesquelético en términos de captación de glucosa, el ovario sigue siendo sensible a la insulina en cuanto a la respuesta hormonal⁵. Es más, en las mujeres delgadas con SOP puede no existir resistencia a la insulina y la consiguiente hiperinsulinemia, pero puede tener en cambio un exceso de sensibilidad a la insulina, con una respuesta ovárica androgénica excesiva^{6,7}. Para algunos, éstas constituirían las formas más graves de SOP, sobre la base de que son estas mujeres delgadas, que no necesitan estar obesas (con el aporte correspondiente de hiperinsulinemia) para ser hiperandrogénicas, las que con mayor frecuencia presentan un síndrome de estimulación ovárica, como respuesta al estímulo con gonadotropinas exógenas⁶.

Es interesante recordar, además, que una variante fisiológica de resistencia a la insulina se observa en la época puberal, momento en el que suele comenzar a manifestarse clínicamente el SOP.

ETIOPATOGENIA

La hiperinsulinemia resultante de resistencia periférica a la insulina y/o el aumento de la sensibilidad ovárica a esta hormona, desempeñan un papel patogénico esencial en el SOP, por los siguientes mecanismos⁷: a) acción sobre el hígado, reduciendo la producción de SHBG (globulina fijadora de hormonas sexuales) y de IGF1-BP (proteína fijadora de IGF1), con lo que aumentan las concentraciones circulantes de andrógenos y de IGF1 libres—este último actúa, a su vez, estimulando la producción de andrógenos por la teca interna y el estroma ováricos—; y, b), acción directa sobre el ovario a través de receptores propios, ejerciendo una acción estimulante sobre la producción de andrógenos a través del aumento de actividad de la P450c17. Más discutibles resultan las acciones di-

rectas de la insulina sobre la producción androgénica suprarrenal y la dinámica de secreción de LH.

Sea cual fuere el mecanismo exacto, lo cierto es que los fármacos sensibilizantes a la acción de la insulina (metformina, troglitazona) son capaces de mejorar no sólo la alteración metabólica hidrocarbonada y lipídica de perfil aterogénico, sino también el perfil hormonal androgénico y recuperar el ciclo menstrual en la mujer con SOP⁸. Los estudios iniciales a corto plazo y con un reducido número de pacientes, requieren confirmación mediante ensayos clínicos adecuados a largo plazo, capaces de diferenciar además el beneficio atribuible directamente al fármaco o a la reducción de peso que puede comportar su administración y de dar respuesta a interrogantes como los potenciales efectos secundarios y teratogénicos de este tipo de terapéutica. su aplicabilidad en mujeres con SOP delgadas o que no desean el embarazo y su potencial aplicación como coadyuvante a los tratamientos inductores de la ovulación.

Este nuevo concepto patogénico en el SOP tiene implicancias de riesgo a largo plazo considerables. En estas pacientes existe un incremento significativo en la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 y diabetes gestacional y de intolerancia a la glucosa, hipertensión arterial, déficit de la fibrinólisis e infarto de miocardio⁷. Dada la magnitud de estos problemas y la prevalencia del SOP (5 a 10% de mujeres en edad reproductiva), esto se constituye en un tema de salud pública entre la población femenina.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

El SOP se caracteriza por haber anovulación crónica (con su expresión clínica en forma de oligomenorrea y/o infertilidad) asociada a hiperandrogenismo, evidenciado por el exceso de andrógenos ováricos y/o suprarrenales circulantes o por la presencia de hirsutismo y/o acné⁹. El cuadro suele tener inicio en la perimenarquía y representa la forma más frecuente de anovulación crónica hiperandrogénica.

En la Tabla I se presenta los hallazgos clínicos según el orden de frecuencia.

Sin embargo, en ocasiones hay casos que suelen mostrar variaciones clínicas de las más diversas¹⁰.

**Tabla 1.** Síndrome de ovarios poliquísticos

Hallazgos clínicos	%
• Infertilidad	78
• Hirsutismo	56
• Oligoamenorrea o amenorrea	52
• Obesidad	47
• Acné	39
• Hemorragia disfuncional	25
• Dismenorrea	21
• Cuerpo lúteo por cirugía	18
• Virilización	16
• Temperatura basal bifásica	12
• Ciclos menstruales (cambios mínimos)	11

² Rodríguez GW, recopilación de 110 casos en 16 años, del HINERM

Así se diagnostica SOP en mujeres que no son obesas, que no tienen amenorrea o hirsutismo y los cambios del ciclo menstrual son mínimos, o mujeres no hirsutas pero infértiles. En otros casos, al inicio hay menstruaciones regulares. Hay el concepto erróneo de considerar a la mujer con SOP como desfeminizada; mas bien, suelen sorprender evidencias clínicas de buen estímulo estrogénico en el moco cervical o un endometrio hiperplásico. Aun más, y particularmente en los casos con hipertecosis, se describe buen desarrollo mamario. En otros casos se asocia con galactorrea e hiperprolactinemia, hipertensión arterial o diabetes mellitus.

En resumen, el cuadro clínico del SOP es variable, puede oscilar de casos con cambios mínimos en el ciclo menstrual a cuadros con amenorrea y menorragias, o de las formas sin hirsutismo a cuadros de franca virilización.

HALLAZGOS BIOQUÍMICOS

En el SOP se detecta secreción aumentada de androstenediona y/o testosterona, antes que dehidroepiandrosterona-sulfato (DHEA-S) de procedencia evidentemente suprarrenal. Se interpola actualmente la medición de metabolitos androgénicos que maximizan el diagnóstico. Ver Tabla 2.

Tabla 2. Valores hormonales y bioquímicos en el SOP

	Rango	N
• Testosterona libre	(pg/mL)	0,3-3,2
• DHT	(ng/dL)	10-25
• Androstenediona	(ng/mL)	0,9-2,8
• 3 α -androstenediol	(ng/dL)	3-10
• DHEA-S	(μ g/dL)	80-340
• LH	(U/L)	0,6-6,2
• FSH	(U/L)	3,3-8,8
• Insulina	(μ mol/L)	18-210
• Glucosa	(mmol/L)	3,9-6,1
• Colesterol total	(mmol/L)	< 5,7
• HDL colesterol	(mmol/L)	> 1,03
• LDL colesterol	(mmol/L)	< 3,9
• Triglicéridos	(mmol/L)	< 1,71

Los niveles de LH circulante por lo común son elevados, con FSH normal o bajo y relación LH/FSH aumentada. Otro hallazgo a considerar es la hipertrigliceridemia.

También ayudan al diagnóstico los exámenes ultrasonográficos de ovarios.

MANEJO TERAPÉUTICO

El manejo varía según la edad y condición civil de la paciente. Se dispone de las siguientes alternativas:

- tratamiento supresivo, usando:
 - anticonceptivos orales a dosis baja,
 - progestágenos del tipo medroxiprogesterona,
 - corticoides (prednisona o dexametasona) si hay componente suprarrenal,
 - agonistas de GnRH, ketoconazol, o
 - agonistas de dopamina (si hay galactorrea).
- Antiandrógenos, como la espironolactona o ciproterona.
- Fármacos sensibilizantes a la insulina, como la metformina o la troglitazona¹¹.
- Para corregir la infertilidad, se emplea dosis bajas de clomifeno, gonadotropinas (hMG-hCG o rFSH-hCG) o con ayuda de la resección cuneiforme.



LA CONCEPCIÓN UNITARIA DEL SOP

Los importantes avances a los que hemos asistido en estos últimos años en relación a la etiopatogenia y fisiopatología del SOP han sido posibles gracias a los esfuerzos colaborativos para una de las entidades que más se ha acercado a diferentes disciplinas médicas, tanto en el terreno clínico como en la investigación. Esto contrasta con la visión unilateral con la que tradicionalmente los médicos han abordado el problema, considerando tan sólo los aspectos concernientes a su especialidad.

Los dermatólogos han visto una alteración consistente en un exceso de pelo y/o acné, los ginecólogos el problema menstrual o de fertilidad, los internistas la obesidad o un pseudocushing, los pediatras o el endocrinólogo la adrenarquia prematura o el exceso de peso. Con frecuencia, esta visión "miope" del cuadro ha resultado en una valoración y tratamiento poco adecuados de las mujeres afectadas.

A la vista de los conocimientos actuales, el mensaje para los diferentes especialistas que afronten el tratamiento de estas pacientes está claro: se trata de un síndrome endocrinometabólico con implicaciones multisistémicas, que se manifiesta generalmente en las etapas iniciales de la vida adulta por signos y síntomas de índole ginecológica y que se asocia a potenciales complicaciones graves a largo plazo. Sólo bajo esta concepción unitaria del problema y con una adecua-

da colaboración interdisciplinaria en la práctica clínica diaria será posible el adecuado control, aplicación de medidas preventivas y eventual tratamiento de las pacientes con SOP.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ciadir AA, Khatim MS, Mowafi RS. Implications of ultrasonically diagnosed polycystic ovaries. I. Correlations with basal hormonal profiles. *Human Reprod* 1992; 7: 453-7.
2. Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1.807-1.892.
3. Bridges NA, Cooke A, Healy MJR, Hindmarsh PC, Brook CGD. Standards for ovarian volume in childhood and puberty. *Fertil Steril* 1993; 60: 456-60.
4. Dunaif A. Hyperandrogenic anovulation (PCOS), a unique disorder of insulin action associated with an increased risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1995; 98: S33-S39.
5. Willis D, Mason H, Gilling-Smith C, Franks S. Modulation by insulin of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone actions in human granulosa cells of normal and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 302-9.
6. Ben-Shlomo I, Homurg R, Shalev F. Hyperandrogenic anovulation (the polycystic ovary syndrome)-back to the ovary? *Human Reprod Update* 1998; 4: 296-300.
7. Hopkinson ZEC, Sattar N, Fleming R, Greer IA. Polycystic ovarian syndrome: the metabolic syndrome comes to gynecology. *BMJ* 1998; 317: 329-32.
8. Sattar N, Hopkinson ZEC, Greer IA. Insulin-sensitizing agents in polycystic-ovary syndrome. *Lancet* 1998; 351: 305-7.
9. Guzick D. Polycystic ovary syndrome: symptomatology, pathophysiology, and epidemiology. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: S89-S93.
10. Rodríguez GW. El diagnóstico clínico y hallazgos bioquímicos en el síndrome de ovarios poliquísticos. En: *Revisión de Endocrinología. Programa de Educación Médica Continua. Colegio Médico del Perú*. 1985: 219-23.
11. Rodríguez CW. Troglitazona y el síndrome de ovarios poliquísticos. En: *III Congreso Internacional de Endocrinología y VIII Congreso Peruano de Endocrinología*. 2000. Libro de resúmenes. Abst. 80, pp 161-2.