

Educación Continua

¿Qué es el Síndrome de Ovario Poliquístico?

Max Ruiz-Corella, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica

Ileana Holst-Schumacher, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica y Centro de Investigación en Hematología y Trastornos Afines (CIHATA), Universidad de Costa Rica

Correo electrónico: max.ruizcorella@ucr.ac.cr

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es uno de los desórdenes endocrinos más comunes en mujeres en edad reproductiva, ya que afecta, aproximadamente, al 5-10% de la población femenina ⁽¹⁻¹⁰⁾. Generalmente aparece durante la adolescencia y puede mantenerse a lo largo de toda la vida ⁽¹¹⁾. Las mujeres que presentan esta enfermedad son más propensas a sufrir de síndrome metabólico y todas sus comorbilidades asociadas ⁽¹⁾. Este síndrome se asocia con el 75% de todos los desórdenes anovulatorios que causan infertilidad, con el 90% de las mujeres con oligomenorrea, con más del 90% de aquellas con hirsutismo, y con más del 80% con acné persistente. Su etiología es desconocida, aunque existe evidencia reciente que implica a ciertos factores genéticos ⁽²⁾.

El SOP fue descrito inicialmente en 1935, por Irving Stein y Michael Leventhal, quienes describieron la coexistencia de amenorrea y ovarios aumentados de volumen con múltiples quistes foliculares, además de infertilidad, hirsutismo, escaso desarrollo mamario y obesidad ^(1-4, 12-14). Posteriormente se trató de llegar a un consenso en su definición, sin embargo esto aún no ha sido posible ⁽⁵⁾.

Se han propuesto tres características diagnósticas para este desorden: el hiperandrogenismo, la anovulación crónica y los ovarios poliquísticos en un ultrasonido. Sin embargo, es importante recalcar que existen otras condiciones que también pueden presentar, o mimetizar, algunas de estas características, tales como la hiperplasia adrenal congénita, el síndrome de Cushing, tumores secretores de andrógenos, aumentos de prolactina o insuficiencia de hormona luteinizante (LH) ^(1-3, 12-14).

Existen dos definiciones principales para el SOP. La primera es dada por el criterio del Instituto Nacional de Salud (NIH, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos de América, el cual requiere la presencia de anovulación crónica y además los signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo; por otra parte, está el criterio del Consenso de la Sociedad Europea para la Reproducción Humana y la Embriología (ESHRE, por sus siglas en inglés) y de la Sociedad Americana para la Medicina Reproductiva (ASRM) de 2003, el cual requiere la presencia de al menos dos de las tres características diagnósticas del síndrome, citadas anteriormente ^(1-3, 12, 13, 15).

Función gonadal femenina

Los ovarios son los órganos reproductivos germinales. Se localizan en la pared lateral de la cavidad pélvica superior, y se encuentran unidos al útero por el ligamento ovárico. Cumple dos funciones básicas: la producción de óvulos y la síntesis de esteroides ováricos ⁽¹⁶⁾. Contienen alrededor de 2 a 4 millones de folículos primordiales al nacer, 50% de los cuales ya se encuentran en estado degenerativo; en cada ciclo menstrual, se reúnen varios de estos (aproximadamente 400-500) para su maduración progresiva ^(16, 17). La mayor parte de estos se atrofian, con excepción de uno solo, el folículo de De Graaf, que al final libera el óvulo maduro, en el proceso que se conoce como ovulación. Este folículo de De Graaf tiene una capa interna, la teca interna, una capa externa, la teca externa, y una cavidad central que contiene líquido proveniente del plasma. La capa secretoria del folículo es la capa granulosa ⁽¹⁷⁾.

En una secuencia muy precisa de eventos, que incluyen la estimulación ovárica por la hormona folículo estimulante

...viene de página anterior

(FSH) y LH, los ovarios producen las hormonas esteroideas principales: la progesterona y los estrógenos. La primera es la que permite el mantenimiento del embarazo, mientras que los segundos son los encargados de promover el desarrollo de las características sexuales femeninas y preparan al útero para la implantación del óvulo fecundado; el estradiol es el más común y abundante de los estrógenos ^(16, 17).

La secreción de FSH y LH, en la hipófisis, se encuentra controlada por la hormona liberadora de gonadotropinas, o GnRH, que se sintetiza en el hipotálamo. Existe además una retroalimentación tanto positiva como negativa entre los estrógenos, la progesterona y la producción de FSH y LH ^(14, 17).

Además de estas hormonas, los ovarios también sintetizan andrógenos, entre ellos la androstenediona, la dehidroandrostenediona, la testosterona y la dehidrotestosterona ^(14, 17). En las mujeres, la producción excesiva de estas hormonas provoca un crecimiento excesivo de vello, conocido como hirsutismo, además de pérdida de las características femeninas y, en casos graves, masculinización o virilización ⁽¹⁷⁾.

Características clínicas de una paciente con SOP

Como ya se mencionó, son tres las principales características o signos que definen a este síndrome, las cuales se detallan a continuación:

Hiperandrogenismo

De las características diagnósticas del SOP, ésta es la más constante y prominente, y puede ser evaluada tanto de manera bioquímica como de manera clínica ^(1, 3, 6, 12). Esta última se realiza, de manera subjetiva, evaluando manifestaciones cutáneas relacionadas con un exceso de actividad androgénica, tales como hirsutismo, acné y alopecia (calvicie), estando el primero de los tres presente en aproximadamente el 60% de las mujeres con este síndrome ^(1, 2, 13). Este aspecto físico masculinizado conlleva a la pérdida de la autoestima y a la depresión en muchas mujeres jóvenes ⁽¹⁸⁾.

Bioquímicamente, la hiperandrogenemia se determina comúnmente mediante la medición de testosterona sérica total (T) y de la proteína transportadora de hormona sexual (SHBG), y luego calculando la fracción libre o biodisponible mediante el índice de andrógeno

libres (T/SHBG*100). Las concentraciones séricas de otros andrógenos, como la androstenediona o la dehidroepiandrosterona, usualmente se encuentran elevadas en las pacientes con SOP ^(1, 2, 13).

Sin embargo, existen ciertas desventajas a la hora de hacer las mediciones de estos andrógenos en el laboratorio. Uno de ellas es que los análisis séricos fallan en medir el hiperandrogenismo bioquímico en aproximadamente 20-40% de las pacientes. Además, la mayoría de los ensayos comerciales para testosterona sérica libre no están diseñados o validados para la detección en los intervalos para mujeres. Sumado a esto, el intervalo que se indica como "referencia" para las mujeres es muy amplio, y ha sido demostrado que puede incluir a muchas mujeres hiperandrogénicas ^(1, 2, 13).

Anovulación crónica

El diagnóstico de esta característica es más fácil debido a que los principales signos clínicos, la, aunque pueden variar en duración, usualmente no son ambiguos. La oligomenorrea se presenta en aquellas pacientes con menos de 8 períodos por año, o ciclos que duran más de 35 días, mientras que la amenorrea es la ausencia de menstruación por más de tres meses sin embarazo ^(1, 2). La disfunción ovulatoria se presenta en aproximadamente 80-100% de las pacientes con SOP ⁽¹²⁾.

Cuando se presenta esta característica, es necesario medir los niveles de prolactina y LH, con el fin de excluir enfermedades pituitarias o hipotalámicas, las cuales podrían causar hiperprolactinemia, deficiencia de gonadotropinas –con la consecuente disminución de LH– o ambas ⁽¹⁾.

Ovarios poliquísticos por ultrasonido

La definición de esta característica clínica incluye la presencia de 12 o más folículos, en la fase folicular, que midan entre 2 y 9 mm de diámetro, o bien, volumen ovárico aumentado (>10mL) ^(1, 2, 13, 19). Esta característica se presenta en 75-90% de las mujeres que padecen el síndrome ^(12, 13).

Patogénesis del SOP

Del 60 al 80% de las mujeres con SOP presentan altas concentraciones de testosterona, y aproximadamente el 25% presentan concentraciones elevadas de dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS), lo que lleva a



pensar que la esteroidogénesis incontrolada puede ser la anomalía primaria en este desorden ⁽¹⁾.

El 90-100% de las mujeres con SOP presentan ovarios poliquísticos, y se ha reportado una correlación positiva entre el número de folículos y las concentraciones séricas de testosterona y androstenediona. Los ovarios poliquísticos tienen de dos a seis veces mayor cantidad de folículos primarios, secundarios y antrales que los ovarios normales. El mecanismo por el cual esto sucede se desconoce, aunque existe evidencia que implica una anomalía en el señalamiento de andrógenos, sumado a un polimorfismo en el receptor de andrógenos que afecta la potencia de su actividad ^(1,2).

En mujeres anovulatorias con SOP, el crecimiento de los folículos antrales se detiene cuando el folículo mide menos de 10 mm de diámetro, que es la etapa justo antes de que emerja el folículo dominante. Este arresto folicular se asocia con una estimulación excesiva de células foliculares por parte de la insulina, LH, o ambas, sumado a un ambiente hiperandrogénico ⁽¹⁻³⁾. La insulina aumenta la respuesta de las células de la granulosa a la LH, y, en los ovarios de mujeres hiperinsulinémicas con SOP, los folículos en arresto muestran signos de luteinización prematura ⁽¹⁾. Además, la insulina inhibe la síntesis hepática de SHBG, con lo que se incrementa la proporción de testosterona libre en estas pacientes ⁽¹⁴⁾.

Las células de la capa granulosa de los folículos de las pacientes con SOP parecen ser además insulino resistentes. Asimismo, el metabolismo de glucosa estimulado por insulina está dañado, mientras que la esteroidogénesis estimulada por la insulina es normal, lo que sugiere que la deficiencia en la movilización energética dentro del folículo contribuye a la anovulación ⁽¹⁾.

Las mujeres con SOP presentan, además de una secreción excesiva de LH, una secreción normal o adecuada de FSH, lo que conlleva una relación FSH/LH anormal en algunas pacientes, especialmente aquellas que tienen peso normal. Esto sugiere la presencia de un defecto del eje hipotalámico-pituitario, lo que también se sustenta por la evidencia existente de sensibilidad pituitaria aumentada a la estimulación con el factor liberador de corticotropina (CRF), que resulta en una respuesta excesiva a la ACTH y al cortisol en estas mujeres. Sin embargo, las altas concentraciones de andrógenos desensibilizan al hipotálamo a la retroalimentación negativa por la progesterona, lo que sugiere que las anomalías en la liberación de gonadotropinas son secundarias a una liberación anormal de esteroides por los ovarios o las glándulas adrenales ^(1,4,14).

Las pacientes con SOP presentan un nivel de resistencia periférica a la insulina que se asemeja mucho al de las

mujeres con diabetes mellitus tipo 2, el cual se caracteriza por una disminución de aproximadamente 35-40% del consumo de glucosa mediado por insulina ⁽¹⁾.

La resistencia a la insulina podría contribuir al hiperandrogenismo y a las anomalías en las gonadotropinas a través de varios mecanismos. Altas concentraciones de insulina disminuyen los valores circulantes de SHBG, lo que incrementa la biodisponibilidad de la testosterona, y también podría servir como un cofactor que estimula la biosíntesis adrenal y ovárica de andrógenos. Sumado a lo anterior, la insulina podría también actuar directamente en el hipotálamo, en la glándula pituitaria, o en ambos, para regular la liberación de gonadotropinas ^(1,7,14).

La resistencia a la insulina en este desorden se caracteriza por una sensibilidad tejido-específica, en la cual algunos tejidos, como el músculo esquelético, son altamente resistentes, mientras otros, como las glándulas adrenales o los ovarios, son altamente sensibles. En los tejidos afectados, las vías metabólicas son generalmente resistentes a esta hormona, mientras que las vías mitogénicas o esteroidogénicas no lo son ⁽¹⁾.

Causas y factores de riesgo del SOP

La causa de este síndrome se mantiene desconocida, aunque, como en la mayoría de las enfermedades heterogéneas, tanto los factores genéticos como ambientales se encuentran implicados ^(1,2). El análisis genético se dificulta debido a la baja fecundidad de las mujeres afectadas, ausencia de un fenotipo masculino, ausencia de un modelo animal, cambios fenotípicos reproductivos relacionados con la edad y variación en los criterios diagnósticos ^(1,3).

La obesidad es una característica común a la mayoría de mujeres con SOP, y tiene un efecto importante en la manifestación del síndrome ^(1,2). El exceso de peso, y principalmente la obesidad tronco-abdominal, exacerba la resistencia a la insulina y el hiperandrogenismo, y con esto aumenta la severidad de los síntomas ^(2,8,19).

Existe evidencia, aunque escasa, de que este síndrome puede ser causado por factores en el ambiente que mimeticen las hormonas. Por ejemplo, la exposición a un exceso de andrógenos en primates no humanos y ovejas preñadas predispone a las crías hembras a desarrollar un síndrome similar al SOP. Esto es, por supuesto, más difícil de evaluar en humanos; sin embargo, las hijas de mujeres con desórdenes adrenales congénitos virilizantes poseen una masculinización de las funciones neuroendocrinas similares al SOP ⁽¹⁾.

Aunque la genética del SOP permanece incierta, existe un componente familiar importante. El origen genético

