



# Síndrome de Ovario Poliquístico

Dr. Silder Javier Moncada

Departamento de Ginecoobstetricia

I taller Seminario de Investigación

Mss octubre 2019-2020

UIC-FCM

# Síndrome de Ovario Poliquístico

- En 1844 Chéreau describió la existencia de cambios escleróticos en el ovario humano, aproximadamente 90 años antes de la aparición del trabajo clásico de Stein y Leventhal en 1935, en el que se definió el complejo síndrome caracterizado por oligomenorrea, obesidad e hirsutismo, asociado a la existencia de ovarios de naturaleza poliquística.
- Estos mismos autores describieron por primera vez la eficacia de la resección en cuña de estos ovarios obteniendo la regulación del ciclo de las pacientes e incluso embarazos.

# Síndrome de Ovario Poliquístico

- En el año 1976 se describió la inadecuada secreción de gonadotrofinas en el SOP destacando los niveles elevados de hormona luteinizante (LH) .
- 1980 Burghen describió por primera vez la asociación de este síndrome con la presencia de resistencia a la insulina. Swanson describió por primera vez los hallazgos ecográficos de mujer con ovarios poliquísticos.

# Síndrome de Ovario Poliquístico

- 1985 cuando el diagnóstico ecográfico del ovario poliquístico llegó a ser aceptado.
- En abril de 1990, durante la conferencia sobre SOP, el National Institute of Health (NIH) en Bethesda estableció como criterios diagnósticos del síndrome la disfunción menstrual (oligo/anovulación), la presencia de clínica de hiperandrogenismo (hirsutismo, acné y alopecia androgénica) o niveles de andrógenos elevados en la sangre y la exclusión de otras alteraciones hormonales, como la hiperprolactinemia, la hiperplasia suprarrenal no clásica y los trastornos tiroideos.
- Esta definición no contemplaba en ningún momento la apariencia ecográfica de los ovarios de estas pacientes, aspecto que autores europeos como Balen han remarcado como de gran interés.

# Síndrome de Ovario Poliquístico

- Mayo de 2003 se produjo otro acontecimiento importante que merece ser señalado, ya que en una reunión de expertos que tiene lugar en Rotterdam se establecen unos nuevos criterios diagnósticos para el SOP, que son los vigentes en la actualidad: presencia de oligo y/o anovulación, signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo y ovarios de apariencia eco-gráfica poliquística (se exige por lo menos alguno de estos dos criterios: presencia de 12 o más folículos de 2 a 9 mm de diámetro y volumen ovárico superior a 10 cm<sup>3</sup>).
- se consensuó que la presencia de dos de los tres criterios establecidos sería suficiente para el diagnóstico de SOP.

# Definición

- Es una condición muy frecuente en la mujer, aún pobremente comprendida.
- En general, el SOP se define como un síndrome clínico, no por la presencia de quistes ováricos. Pero en general, los ovarios contienen varios quistes foliculares de 2 a 6 mm y a veces quistes grandes con células atrésicas. Los ovarios pueden estar agrandados, con las cápsulas engrosadas o pueden ser de tamaño normal.

# Síndrome de Ovario Poliquístico

- Este síndrome implica una disfunción anovulatoria u ovulatoria y un exceso de andrógenos de etiología aún no del todo conocida.
- Sin embargo, algunas evidencias sugieren que los pacientes tienen una anomalía funcional del citocromo P450 que afecta a la 17-hidroxilasa (la enzima limitante de la velocidad en la producción de andrógenos); como resultado, aumenta la producción de andrógenos.

# Síndrome de Ovario Poliquístico

- Es la alteración endocrinológica más frecuente que afecta a las mujeres en edad reproductiva.
- Se caracteriza por oligomenorrea, síntomas secundarios al exceso de andrógenos y puede resultar en alteraciones sobre la calidad de vida y en humor depresivo.
- La aparición de los síntomas puede estar condicionada por el medio ambiente y la herencia genética actuando sobre etapas tempranas de la vida.
- Los modelos ex-perimentales sugieren que la exposición durante el desarrollo fetal a andrógenos puede inducir efectos similares al síndrome de ovario poliquístico .

# Síndrome de Ovario Poliquístico

- El síndrome de ovario poliquístico (SOP) ocurre en 5 a 10% de las mujeres. En los Estados Unidos, es la causa más común de infertilidad.
- Existen varios fenotipos de SOP, según los criterios de Rotterdam (2003): Obesidad con hiperandrogenismo y poliquistosis, poliquistosis y obesidad sin hirsutismo clínico, obesidad e hirsutismo sin poliquistosis asociada, y finalmente poliquistosis e hiperandrogenismo sin obesidad, por orden de prevalencia

# Síndrome de Ovario Poliquístico

- Es muy difícil establecer la pre-valencia del SOP, ya que depende de los criterios diagnósticos utilizados para su determinación. si tenemos en cuenta los últimos criterios aceptados en rotterdam, en los que se ha destacado el aspecto ecográfico de los ovarios, es fácil suponer que podríamos realizar diagnósticos por «exceso» del síndrome.
- Hay que considerar que los ovarios de apariencia poliquística están presentes en un 15-20% de las mujeres sanas y alcanzan la máxima prevalencia (30-40%) en la época peripuberal, en este grupo de pacientes el diagnóstico queda a expensas de demostrar la existencia de un hiperandrogenismo clínico o analítico.

# Síndrome de Ovario Poliquístico

- Respecto a la sintomatología, no existen pruebas objetivas que determinen sensible y específicamente qué población es o no hirsuta, las evaluaciones en el mejor de los casos son subjetivas y semi cuantitativas y están basadas en sistemas de puntuación no validados en las diferentes comunidades.
- A ello se ha de añadir que existen diferencias étnicas considerables respecto al índice de pilosidad; por ejemplo, resulta muy diferente en poblaciones como la mediterránea, la nórdica o la oriental.

# Síndrome de Ovario Poliquístico

- En 1999 el primer estudio sobre la prevalencia del SOP en Europa, concretamente en la isla griega de Lesbos. estudiaron a un total de 192 mujeres (17-45 años) a las cuales dividieron en cuatro grupos, en el primero incluyeron a 108 mujeres sin hirsutismo ni alteración del ciclo menstrual, en el segundo a 56 pacientes con hirsutismo (Ferriman-gallwey superior a 6) y ciclo normal, en el tercero a 10 mujeres con oligomenorrea sin hirsutismo y en el cuarto a 18 pacientes con oligomenorrea e hirsutismo.
- Calcularon una prevalencia del síndrome en la población estudiada de un 6,7% .

# Síndrome de Ovario Poliquístico

- A diferencia de las mujeres de estados Unidos o Italia, las japonesas con SOP no tienen hirsutismo y son menos obesas.
- La influencia étnica en la prevalencia del SOP se comunicó por primera vez por Weiss en 1987, que observó el doble de prevalencia del síndrome en mujeres hispanas respecto a las afroamericanas en un área concreta de estado unidos. en este sentido, también en el reino unido, utilizando criterios ecográficos, se ha observado una prevalencia del síndrome en un 22% de mujeres caucásicas, frente a un 52% de mujeres asiáticas originarias de la india.
- Todo ello sugiere una predisposición genética para desarrollar el SOP.

# Bases patogenias

La hipótesis patogénica más aceptada en la actualidad indica que, sobre unos ovarios de morfología poliquística, la influencia de «in-sultos» como obesidad, insulinresistencia, estrés y disregulación dopaminérgica sería capaz en algunas pacientes de que se desarrollara el síndrome clínico en toda su expresión , si aceptamos esta teoría está claro que podrán adoptarse medidas «preventivas» en aquellas pacientes con patrones ecográficos compatibles, disminuyendo así la posibilidad de desarrollar el síndrome.

# Modelo genético

- Cooper et al. propusieron un patrón de herencia autosómico dominante para el SOP a finales de la década de los 60 del pasado siglo.
- Más tarde, Givens et al. sugirieron que la enfermedad se transmitía según un modelo de herencia ligado al cromosoma X. Estudios posteriores de segregación en los que se utilizó como fenotipo masculino la alopecia precoz indicaron un modelo de herencia autosómico dominante, este hecho, unido a la alta prevalencia de hiperandrogenismo y alteraciones metabólicas en las familiares de primer grado de las pacientes, apuntaba a una alteración monogénica.

# Síndrome de Ovario Poliquístico

- Las dificultades para encontrar un único gen responsable del cuadro, Junto con los múltiples polimorfismos descritos en diferentes poblaciones hasta la fecha en asociación con la enfermedad y a la demostrada influencia ambiental necesaria para el desarrollo del síndrome, han encuadrado esta entidad dentro del grupo de enfermedades de herencia compleja, de forma similar a otros trastornos metabólicos, como la diabetes mellitus tipo II o la hipertensión arterial.
- Por lo tanto, lo más factible es que la alteración responsable del cuadro no sea una mutación en un gen concreto, sino la interacción de un pequeño número de genes entre sí, junto con una serie de factores ambientales.

# Síndrome de Ovario Poliquístico

- Como hemos visto, el hiperandrogenismo ovárico y el SOP presentan frecuentemente asociación familiar; hasta el momento hemos revisado los principales hallazgos alcanzados en cuanto a las bases genéticas del síndrome, esfuerzos que se han centrado en genes relacionados con dos de las principales características del SOP, el hiperandrogenismo y el síndrome metabólico.
- Los resultados anteriormente descritos sugieren una base poligénica para el SOP en la cual diversas variantes genéticas, tanto favorecedoras como protectoras, interactúan entre sí y con el medio ambiente para dar lugar a este síndrome.

# Síndrome de Ovario Poliquístico

- En este escenario, cierto grado de hiperandrogenismo en la mujer disminuiría la tasa de embarazos, aumentaría los períodos entre los mismos y provocaría que estos se produjeran en mujeres de mayor edad, favoreciendo de este modo la supervivencia materna e infantil, además de incrementar la agresividad, el estado de alerta y el tono muscular en esta misma situación.
- La presencia de un fenotipo insulínresistente y proinflamatorio favorecería la acumulación de nutrientes en situaciones de ayuno, el aporte de glucosa al cerebro, el aumento del tono simpático y la disfunción endotelial y, secundariamente, de las cifras tensionales un estado procoagulador podría proteger frente al trauma y la hemorragia

# Síndrome de Ovario Poliquístico

Además, el estado inflamatorio y la liberación de citocinas actuarían como mecanismo de defensa ante la infección. Por lo tanto, quizás las variantes genómicas asociadas con el hiperandrogenismo, la insulinresistencia y la inflamación se hayan seleccionado a lo largo de la evolución.

# Fisiopatología

Implica una disfunción intrínseca ovárica que está fuertemente influenciada por factores externos, como alteraciones del eje hipotálamo hipofisis ovárico, la hiperinsulinemia o factores ambientales.

# Síndrome de Ovario Poliquístico

- El SOP se caracteriza por una secreción inapropiada de gonadotropinas, una concentración sérica media de LH anormalmente elevada y una FSH normal o en el límite inferior de la normalidad de ello resulta una elevación de la relación cociente LH/FSH, criterio comúnmente usado como diagnóstico dada la secreción pulsátil de dichas hormonas y la variabilidad de resultados según la técnica empleada para su determinación, esta relación puede variar considerablemente hasta encontrarse normal en un porcentaje variable de pacientes con este síndrome.

# Síndrome de Ovario Poliquístico

La FSH proporciona el estímulo inicial para el desarrollo folicular y también promueve la conversión en las células de la granulosa de los andrógenos en estrógenos estimulando las enzimas con actividad aromatasa, la LH también tiene su papel en la fase folicular al inducir la producción de andrógenos por la teca e iniciar la maduración del ovocito a mitad de ciclo; en la fase lútea estimula la producción de progesterona.

# Síndrome de Ovario Poliquístico

- Se ha observado un incremento significativo de la frecuencia y de la amplitud de la secreción pulsátil de la LH en mujeres con SOP, así como una pérdida de la aminoración nocturna de esta pulsatilidad. en pacientes sometidas a inducción de ovulación para técnicas de reproducción asistida se observó un pico de LH espontáneo y prematuro 12 h antes de su administración .
- Algunos autores han asociado la hipersecreción de LH durante la fase folicular con una maduración prematura del ovocito, y esta alteración de la cronología de la maduración del ovocito con la alta tasa de esterilidad y aborto de las pacientes con SOP en estas pacientes también se ha observado, ante la administración exógena de GNRH a dosis bajas, una hipersensibilidad de la secreción de LH y, paralelamente, una reacción escasa o nula sobre la liberación de FSH.

# Síndrome de Ovario Poliquístico

- Aunque este fenómeno no siempre se produce, en algunos casos la disfunción ovárica ocurre de forma independiente a la anomalía de las gonadotropinas la frecuencia de la pulsatilidad de la LH podría encontrarse determinada fisiológicamente por la frecuencia de pulsatilidad de la GNRH hipotalámica.
- Mientras la pulsatilidad de GNRH es baja, la secreción de FSH predomina; cuando la pulsatilidad es alta, predomina la secreción de LH.
- Por tanto, la hiper pulsatilidad de la LH podría ser secundaria a una hiper pulsatilidad de la GNRH.

# Síndrome de Ovario Poliquístico

- La hiperinsulinemia incrementa las isoformas glicosiladas de la LH, de mayor bioactividad, mayor afinidad por el receptor, mayor actividad esteroideogénica y estimuladora de la producción de AMP cíclico in vitro.

# Síndrome de Ovario Poliquístico

La hiperpulsatilidad de la GNRH podría ser secundaria :

A. Hiperestrogenismo: el estradiol parece que modula la liberación de gnrH en el sistema portal hipotálamo-hipofisario.

B. defecto de sensibilidad hipotalámica al retrocontrol esteroideo, en especial de la progesterona.

C. Anomalía en los neuromediadores del sistema nervioso central.

D. Anomalía en la retroalimentación hipotálamo-hipofisaria por moléculas no esteroideas, como la insulina, tema ya comentado y controvertido todavía

# Síndrome de Ovario Poliquístico

Entre un 20 y un 30% de los casos de SOP se acompañan de hiperprolactinemia moderada, pero sin alcanzar niveles suficientes para justificar la anovulación.

La etiología de esta hiperprolactinemia no ha sido aclarada, podría ser secundaria al hiperestrogenismo relativo característico de estas pacientes o a las alteraciones en neurotransmisores del sistema nervioso central, esencialmente la vía dopaminérgica.

# OVARIO

- En el ovario normal la teca interna posee mayoritariamente receptores para la LH, que estimula la producción de andrógenos, la granulosa tiene, sobre todo, receptores para la FSH, máximos en la fase folicular hasta que el folículo está maduro, la FSH ejerce un efecto estimulante sobre el crecimiento folicular; induce la actividad aromatasa que convertirá los andrógenos tecales en estrógenos.
- El estradiol tiene la propiedad de amplificar todos los efectos de la FSH, particularmente sobre la multiplicación celular, el aumento del número de receptores para la FSH y la estimulación de la actividad aromatasa.

# OVARIO

- Si la actividad aromatasa de la granulosa es insuficiente, los andrógenos se convertirán en derivados  $5-\alpha$  reducidos no transformables que causarán a su vez la inhibición de la transformación enzimática y precipitarán la atresia folicular a través de la activación de los receptores androgénicos de la granulosa.

# Síndrome de Ovario Poliquístico

- También existe una disminución de la actividad aromatasa en las células de la granulosa que parece vinculada a la ausencia de maduración folicular y podría ser consecuencia, al menos en parte, de la concentración local baja de FSH, ya que es reversible bajo el efecto de la misma.
- Esta disminución de la actividad aromatasa implica una reducción de la conversión de los andrógenos tecales a estradiol y, como resultado, un hiperandrogenismo circulante y, sobre todo, un microambiente ovárico de dominio androgénico que constituye un factor más para el mantenimiento de la inhibición de la actividad aromatasa y de la detención de la maduración folicular.

# Síndrome de Ovario Poliquístico

- Otra característica observada en pacientes con SOP es un cierto grado de insulinoresistencia cuando se las compara con pacientes control de su mismo peso. en el ovario se encuentran presentes algunos receptores para la insulina y el igF-1.
- Si bien la insulina ejerce sus efectos metabólicos mediante sus propios receptores, sus efectos sobre el crecimiento celular se podrían ejercer, al menos en parte, por medio de los receptores de la igF-1 a los cuales ésta se une con una afinidad más débil.

# Síndrome de Ovario Poliquístico

- La secreción de andrógenos de células tecales cultivadas en presencia o no de LH aparece ampliada por el aporte de insulina o de igF. en estados de hiperinsulinismo observados en algunas formas de SOP, concentraciones elevadas de insulina, así como tasas elevadas de igF-1 total o libre podrían asociarse sinérgicamente a la LH para hiperestimular la producción androgénica de las células de estroma y de la teca.

# Bibliografía

- Síndrome de ovario poliquístico/coordinadores, M. A. Checa Vizcaíno, J. J. espinós gómez, R. Matorras Weining. — Buenos Aires ; Madrid : Médica Panamericana, [2005]x, 182 p. : il. ; 24 cmisBn 84-7903-599-4
- Síndrome de ovario poliquístico. Checa Vizcaíno, Miguel ángel. Espinós Gómez, Juan José. Matorras Weining Roberto.618.11-00