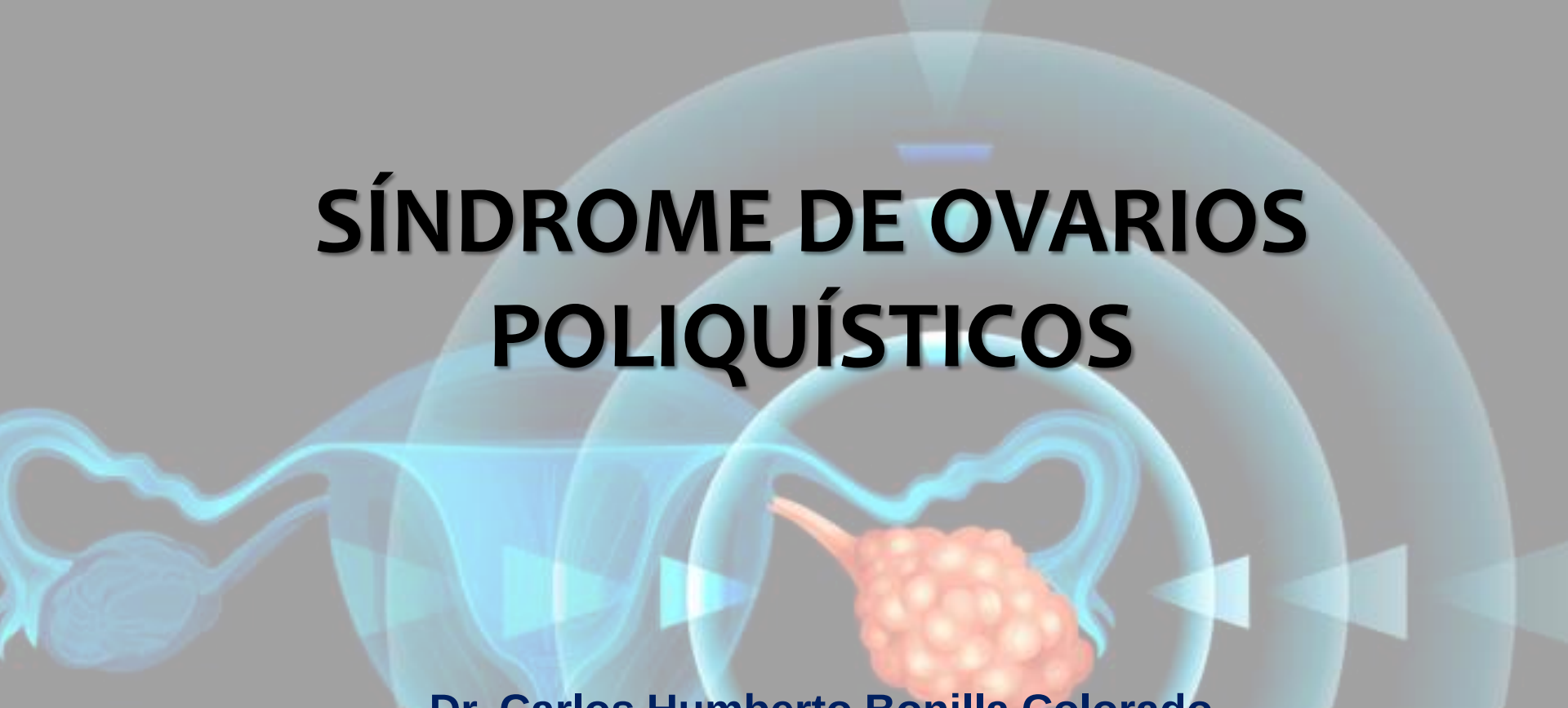
SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS



Dr. Carlos Humberto Bonilla Colorado
Gineco-obstetra
Biólogo de la Reproducción
Hospital Nacional de la mujer "María Isabel Rodríguez"

Junio 2021

Síndrome de ovarios poliquísticos.

- Definición: El Síndrome Ovario Poliquístico (SOP) es la endocrinopatía más frecuente en mujeres en edad reproductiva, caracterizado por oligoanovulación crónica y grados variables de hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico.

  La causa subyacente no se conoce, pero esta relacionado con alteraciones neuroendocrinas y metabólicas con una amplia base genética.

Dunaif A, Givens JR, Haseltine F, Merriam GR (eds) 1992 The Polycystic Ovary Syndrome. Blackwell Scientific, Cambridge, MA.

Síndrome de ovarios poliquísticos.

- Epidemiología:
- Prevalencia de un 22% en mujeres seleccionadas al azar.
- 80% presente en pacientes anovuladoras crónicas.
- 5 a 10% de mujeres en edad reproductiva.
- 50 a 70% de pacientes obesas.
- Una de las tres primeras causas de referencia a la consulta externa en el HNM.
- 45% de la consulta de medicina reproductiva dx. 1ª o 2a

Síndrome de ovarios poliquísticos.

- 5 veces mas riesgo de desarrollo de enfermedad CV
- 3 a 4 veces mas cáncer de mama y endometrio
- 70% de pacientes presentan insulino resistencia e hiperinsulismo.
- Ptes. con SOP tienen de 3 a 7 veces mas probabilidades de desarrollar Diabetes Mellitus tipo 2. (Wild /Legro RS/ Ehrmann DA)
- Norman et al: El 17-54% con PCOS desarrollaran Diabetes Mellitus con o sin alteración de la curva de tolerancia

Síndrome de ovarios poliquísticos.

Etiología.

- Origen multigenético.
- Autosómico dominante.
- Existen algunos hechos observacionales que apoyan esta etiología como:
- Mujeres con ovario poliquístico (SOP) con familiares con Diabetes Mellitus tipo 2 tienen mayor Insulinoresistencia (IR)
- Hermanas de mujeres con SOP tienen 55% alteración de DHEAS sugiriendo origen adrenal.

Síndrome de ovarios poliquísticos.

Genes identificados: Mutaciones receptor estrógeno → ovario

- IRS polimórfico (Insulin Receptor substrate) alteración de la señal post receptor y de actividad tyrosin kinasa insulinica por aumento de la fosforilación de serina.

- Mutación gen TNF ALFA, principal citocina proinflamatoria involucrada en la inmunopatogénesis de diversas EA.

- Polimorfismo del receptor de dopamina 3 que explica la desregulación de GNRH que incrementa también función de LH, que influencia el incremento de la biosíntesis androgénica. Para. CYP450-17OH.

- Mutación del gen que codifica actividad de aromatasas en células de la granulosa y de folistatina que regula FSH.

-Mutacion de locus CYP11,17,19, 21 que incrementan actividad enzimatica en el proceso de steroidogenesis en ambas vias.

- Probablemente existen diversas formas genotípicas o poligénicas para este sindrome..

Síndrome de ovarios poliquísticos.

Características Fisiopatológicas.

- Resistencia a la Insulina (IR) / Hiperinsulinemia (69%)
- Leptinoresistencia /IR (30%)
- Desregulación del generador de pulsos de GnRH.
- Alteraciones funcionales del eje GH – IFG-1
- Desregulación de P450 hidroxilasas-desmolasas

Síndrome de ovarios poliquísticos.

- Disfunción Adrenérgica: Aumento de la SDHEA.
- Factores genéticos y hereditarios.
- Relación FSH/LH invertida a favor de LH: 55%.
- Hiperprolactinemia: 30%.
- Disfunción ovulatoria: 52%.
- Hallazgos ecográficos: 46%.

Poretsky L, Cataldo et al: The insulin-related ovarian regulatory system in health and desease. Endocrinol Rev: 1999; 20(4) : 535-82.

Síndrome de ovarios poliquísticos.

RELACIÓN ENTRE HIPERINSULINEMIA,SOP e HIPERANDROGENISMO
(Presente en un 50-70% de pacientes con SOP)

a) La hiperinsulinemia actúa en distintos procesos metabólicos y enzimáticos que llevan a una mayor producción de andrógenos y mayor porcentaje de andrógenos libres.

b) Aumento de la actividad de 17,20 desmolasa que favorece la formación de andrógenos a partir de la 17-OH-Progesterona (cuya actividad está aumentada por esta enzima) en la teca ovárica y en la corteza suprarrenal.

Síndrome de ovarios poliquísticos.

c) Aumento de la sensibilidad a LH por acción de la insulina en sus receptores a nivel del estroma ovárico y de los folículos. Esta mayor sensibilidad a LH mediada por insulina, aumenta el nivel de secreción de andrógenos a este nivel.

d) Aumento de la sensibilidad a ACTH a nivel de corteza suprarrenal, también mediada por insulina, lleva al aumento de la producción de andrógenos suprarrenales.

Síndrome de ovarios poliquísticos.

En la resistencia insulínica se identifican claramente 3 áreas con problemas:

1- Existe un defecto relativo del páncreas en la secreción de la insulina.

2- El hígado produce una mayor síntesis de glucosa con una menor síntesis de glicógeno.

3- El músculo esquelético es incapaz de capta la glucosa en forma adecuada, fatigándose rápidamente y agravando la situación de resistencia insulínica

¿Es el SOP producto de un proceso inflamatorio?

Reviews

The pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome: What's new?

Sylwia Bednarska[A–D], Agnieszka Siejka[B–F]

Department of Clinical Endocrinology, Medical University of Lodz, Łódź, Poland

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation;
D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of article

Advances in Clinical and Experimental Medicine, ISSN 1899-5276 (print), ISSN 2451-2680 (online)

Adv Clin Exp Med. 2017;26(2):359–367

Address for correspondence
Sylwia Bednarska
E-mail: friosylvie@op.pl

Funding sources
none declared

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is currently the leading cause of menstrual complications in women. It is characterized by clinical and/or biochemical hyperandrogenism, ovulation abnormalities and the presence of enlarged and/or polycystic ovaries in ultrasound images (12 or more small bubbles located circumfer-

- Correlación directa entre el incremento de marcadores inflamatorios y el desarrollo del SOP
  Ejemplo: PCR, ferritina, leucocitos, TNF alfa, IL-6,18.

- Niveles elevados de PAI-1, acidos grasos libres, influyen en una excesiva fosforilación de residuos de serina conduciendo a un incremento de la RI.

- Resientes estudios han encontrado incremento en los marcadores de sobrecarga de hierro como ferritina y transferrina y el SOP

Desórdenes importantes sobre reproducción, metabolismo y salud en general que se manifiestan en mujeres con ovarios poliquísticos.

Desórdenes reproductivos.

-Ovarios poliquísticos.
- Hiperandrogenismo (hirsutismo, acné, alopecia androgénica).
-Anovulación (amenorrea, oligomenorrea).
-Hipersecreción de LH.
-Riesgo incrementado de pérdida gestacional temprana.
-Preeclampsia, RCIU.

Desórdenes metabólicos.

-Hiperinsulinemia y resistencia a la insulina.
-Afectación de la secreción de insulina por las células B pancreáticas y diabetes tipo 2 (5 veces mas).
-Obesidad. (Principalmente obesidad central).
-Dislipidemias.

Fuente: 21 ST annual conference ESHRE.

Abnormality	Frequency
Infertility	73–75%
Hirsutism	85–90%
Metabolic syndrome:	40%
abdominal obesity	30–70%
diabetes type 2	10%
arterial hypertension	20%
disturbed lipid metabolism	unavailable

Advances in Clinical and Experimental Medicine, ISSN 1899-5276 (print), ISSN 2451-2680 (online)
Adv Clin Exp Med. 2017;26(2):359–367

Síndrome de ovarios poliquísticos.

CRITERIOS DIAGNOSTICOS (Rotterdam)

1-Alteraciones menstruales(64%): Amenorrea, oligomenorrea, HUD.

2- Alteraciones hormonales y metabólicas: Hiperandrogenismo o hirsutismo, resistencia a la insulina/hiperinsulinismo (69%), hiperprolactinemia (30%), dislipidemia.

3- Hallazgos ultrasonográficos (46%)

Excluyendo Hiperplasia suprarenal, tumores productores de andrógenos, Sd. de Cushing.

* The Rotterdam ESHRE/ASRM sponsored. Consensus Workshop groups. May 2,003.

Fenotipos de PCOS basados en Rotterdam

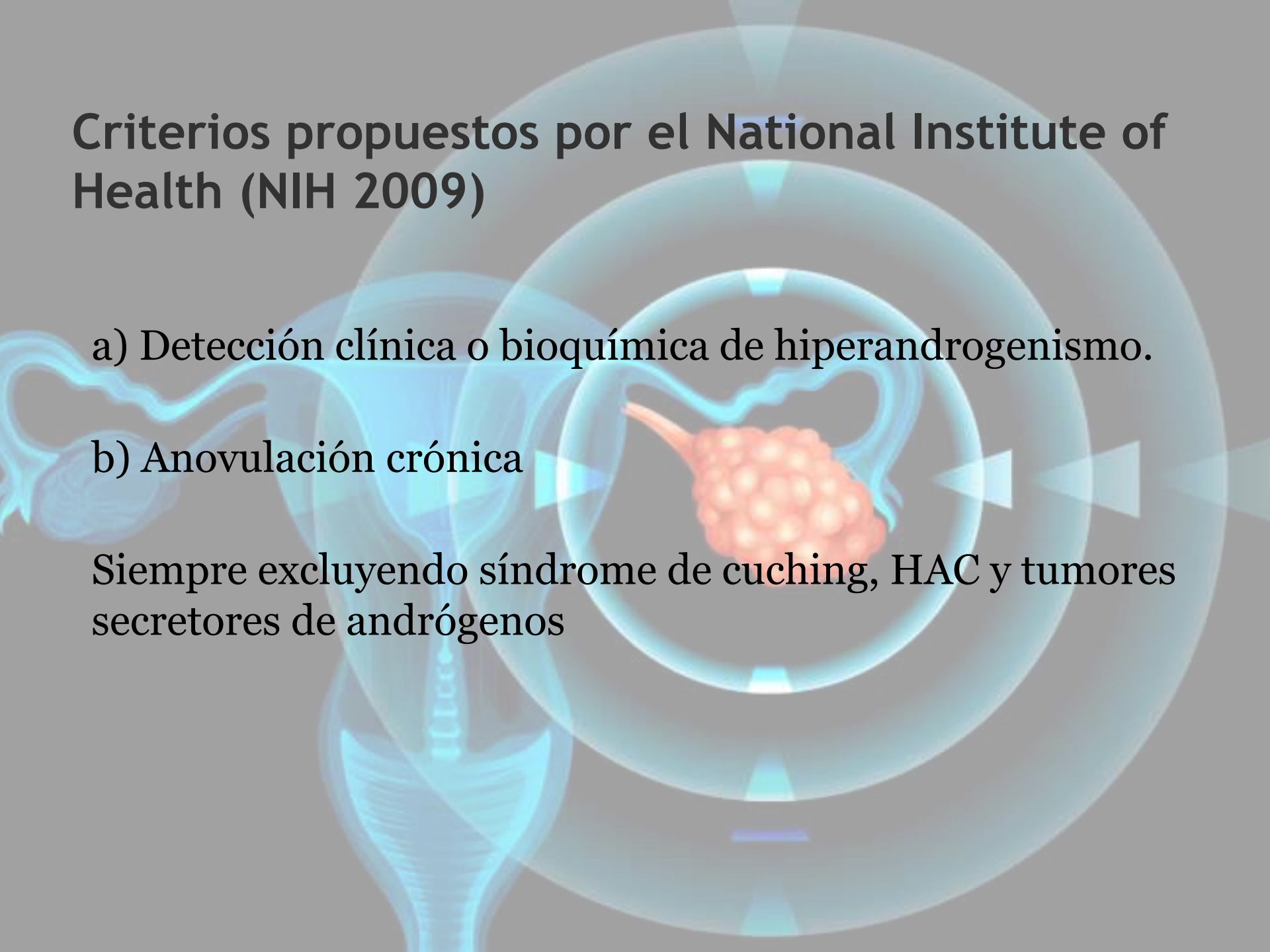
1. Clásico (los tres criterios de Rotterdam)
2. Ausencia del criterio ultrasonográfico
3. Hiperandrogenismo y hallazgos ultrasonográficos de SOP
4. No se encuentran datos de hiperandrogenismo

Criterios propuestos por el National Institute of Health (NIH 2009)

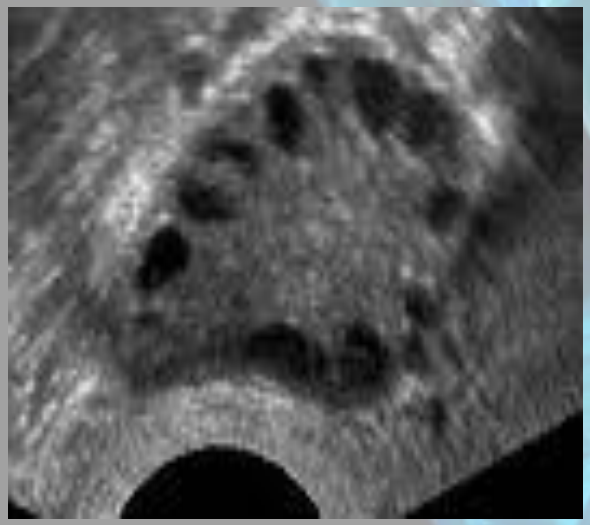
a) Detección clínica o bioquímica de hiperandrogenismo.

b) Anovulación crónica

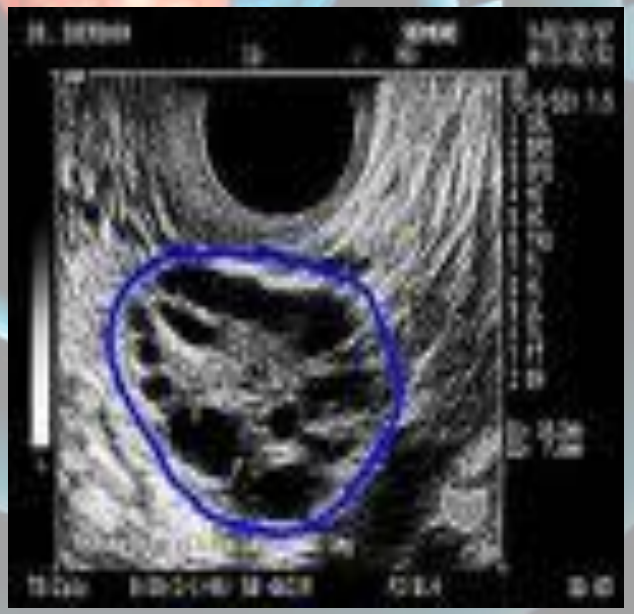
Siempre excluyendo síndrome de cuching, HAC y tumores secretores de andrógenos



Síndrome de ovarios poliquísticos.



- **IMAGENOLOGÍA: Ultrasonografía pélvica, TAC, RM.**



Síndrome de ovarios poliquísticos.

- Los ovarios poliquísticos no necesitan estar presentes por USG para hacer el diagnóstico del Síndrome
- Por el contrario, su sola presencia NO establece el diagnóstico.
- Criterios ultrasonográficos:46%

1. Imagen característica (Collar de perla).
2. Hiperplasia estromal.
3. Volumen ovárico mayor de 10 mm.

Entre 8 y25% de mujeres sin criterios SOP tienen imagen Ultrasonograficos del sindrome.

Síndrome de ovarios poliquísticos.

DIAGNOSTICO DE LABORATORIO.

- Química sanguínea: Glucosa en ayunas, insulina, perfiles de lípidos (colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos), hemograma, CTG.

- Pruebas de función hepática.

- Pruebas hormonales: FSH, LH, prolactina, TSH, andrógenos totales, y andrógenos libres, DHEA.S, 17 hidroxiprogesterona, cortisol.

Síndrome de ovarios poliquísticos.

•Indicar glicemia en ayunas. Si es > 126 mg/dl Diagnosticar Diabetes

•Si la concentración de glucosa se encuentra entre 100- 125 mg/dl a las 2 horas después de una sobrecarga de glucosa de 75 gr:

- Interpretación de la respuesta de la glucosa a las 2 horas:
  - –Normal: Menor de 140 mg/dl
  - –Alterada: 141-199 mg/dl (Indicar curva de tolerancia a la glucosa)
  - –Diabetes mellitus: Mayor de 200 mg/dl

  Interpretación de la respuesta de la insulina a las 2 horas:
  - –Resistencia muy probable a la insulina: 10-15 U/ml
  - –Resistencia a la insulina: 15-30 U/ml
  - –Resistencia intensa a la insulina: Mayor de 30 U/ml

Síndrome de ovarios poliquísticos.

Elementos de laboratorio sugerentes de resistencia insulínica

Glicemia > 110 mg/dl	HOMA-RI > 2,6 (I x G / 405) HOMA – RI> 67 (I x G / 22.5)
Triglicéridos > 150 mg/dl	QUICKI < 0,357
Colesterol de HDL < 50 mg/dl	Mffm < 6,3 mg/kg/min/µU/mL
Cintura > 89 cm	Insulina basal > 12,5 U/mL
Presión arterial > 130/85 mm Hg	glucosa/insulina>4.5

* ATP III

Síndrome de ovarios poliquísticos.

MANEJO

1. Paciente con deseo de fertilidad: Tratamiento para la anovulación (Inductores, progestágenos) y los trastornos endocrinos y metabólicos.
2. Pacientes sin deseo de fertilidad: Tratamiento para los trastornos menstruales (ACO, progestágenos) endocrinos y metabólicos.

Síndrome de ovarios poliquísticos.

TRATAMIENTO:

- Medidas generales. Cambios en los estilos de vida:
  - control del peso (dieta y ejercicio).
- Evitar hábitos de riesgo: Tabaquismo, alcoholismo, otras drogas.
- Evitar fármacos que tengan que ver con la fisiopatología del SOP.

Síndrome de ovarios poliquísticos.

DIETA Y EJERCICIO

- La reducción de peso, disminuye la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia.
- Después de 4-12 semanas se observa mejoría en los parámetros endocrinos y metabólicos

Síndrome de ovarios poliquísticos.

- Se duplican los niveles de SHGB y IGFBP-1
- Se restauran los ciclos ovulatorios 30% de los casos
- El ejercicio se asocia a un aumento del nivel sérico de IGFBP y una disminución del 20% del nivel sérico de IGF-1

Síndrome de ovarios poliquísticos.

TRASTORNOS ENDOCRINOS Y METABOLICOS

- RESISTENCIA A LA INSULINA / HIPERINSULINISMO.
- Drogas insulino-sensibilizantes.

- Metformina. Efectos:

a) Estimula la acción de la insulina en el hígado.

b) Reduce la salida de glucosa del hígado.

c) Disminuye la absorción intestinal de glucosa.

Síndrome de ovarios poliquísticos.

d) Aumenta el ingreso de la glucosa a los tejidos periféricos como el músculo y adipocitos.
e) No estimula la secreción de insulina ni disminuye la glucosa en pacientes no diabéticos.
f) Disminuye los triglicéridos y el LDL.
g) Disminución variable del peso corporal
h) Necesita que la función de células B del páncreas este conservada.

- Dosis: 1500 a 2225 mg. por dia.
- Tiempo de empleo: variable de acuerdo a cada pte.

Puede usarse durante el embarazo.

Nestler y Cols, Gueck: Fertility/Sterility. 1996- 2002.; 75; 46-52

frontiers in Pharmacology

REVIEW
published: 08 June 2017
doi: 10.3389/fphar.2017.00341

Check for updates

Polycystic Ovary Syndrome: Insights into the Therapeutic Approach with Inositols

Maria A. Sortino[1], Salvatore Salomone[1], Michele O. Carruba[2] and Filippo Drago[1]*

[1] Pharmacology Section, Department of Biomedical and Biotechnological Sciences, School of Medicine, Catania University, Catania, Italy, [2] Center for the Study and Research on Obesity, Department of Medical Biotechnology and Translational Medicine, University of Milan, Milan, Italy

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is characterized by hormonal abnormalities that cause menstrual irregularity and reduce ovulation rate and fertility, associated to insulin resistance. Myo-inositol (*cis*-1,2,3,5-*trans*-4,6-cyclohexanehexol, MI) and D-chiro-inositol (*cis*-1,2,4-*trans*-3,5,6-cyclohexanehexol, DCI) represent promising treatments for PCOS, having shown some therapeutic benefits without substantial side effects. Because the use of inositols for treating PCOS is widespread, a deep understanding

Otros tratamientos promisorios

Inositol: perteneciente a los alcoholes encontrado tanto de manera libre como formando parte de la membrana celular, varios estudios han demostrado su intervención en el metabolismo de los lípidos, de la insulina, glucosa y fundamentalmente en reproducción en pacientes con síndrome de ovario poliquístico estabilizando o reduciendo los niveles de GNRH, LH, testosterona, prolactina, reduciendo la IR.

A nivel ovarico incrementando la maduración folicular y la ovulación.

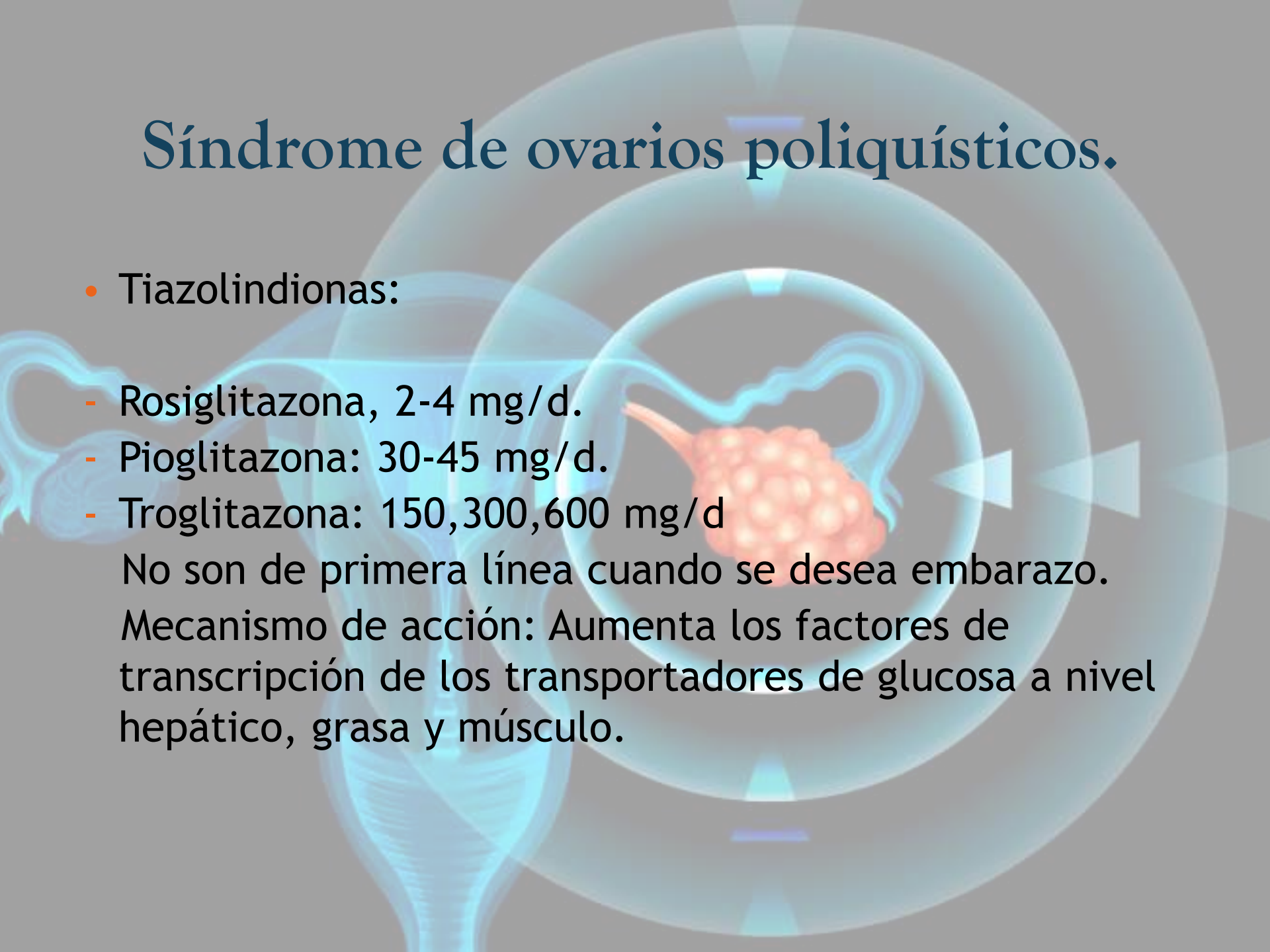
Síndrome de ovarios poliquísticos.

- Tiazolindionas:

- Rosiglitazona, 2-4 mg/d.
- Pioglitazona: 30-45 mg/d.
- Troglitazona: 150,300,600 mg/d

  No son de primera línea cuando se desea embarazo.

  Mecanismo de acción: Aumenta los factores de transcripción de los transportadores de glucosa a nivel hepático, grasa y músculo.



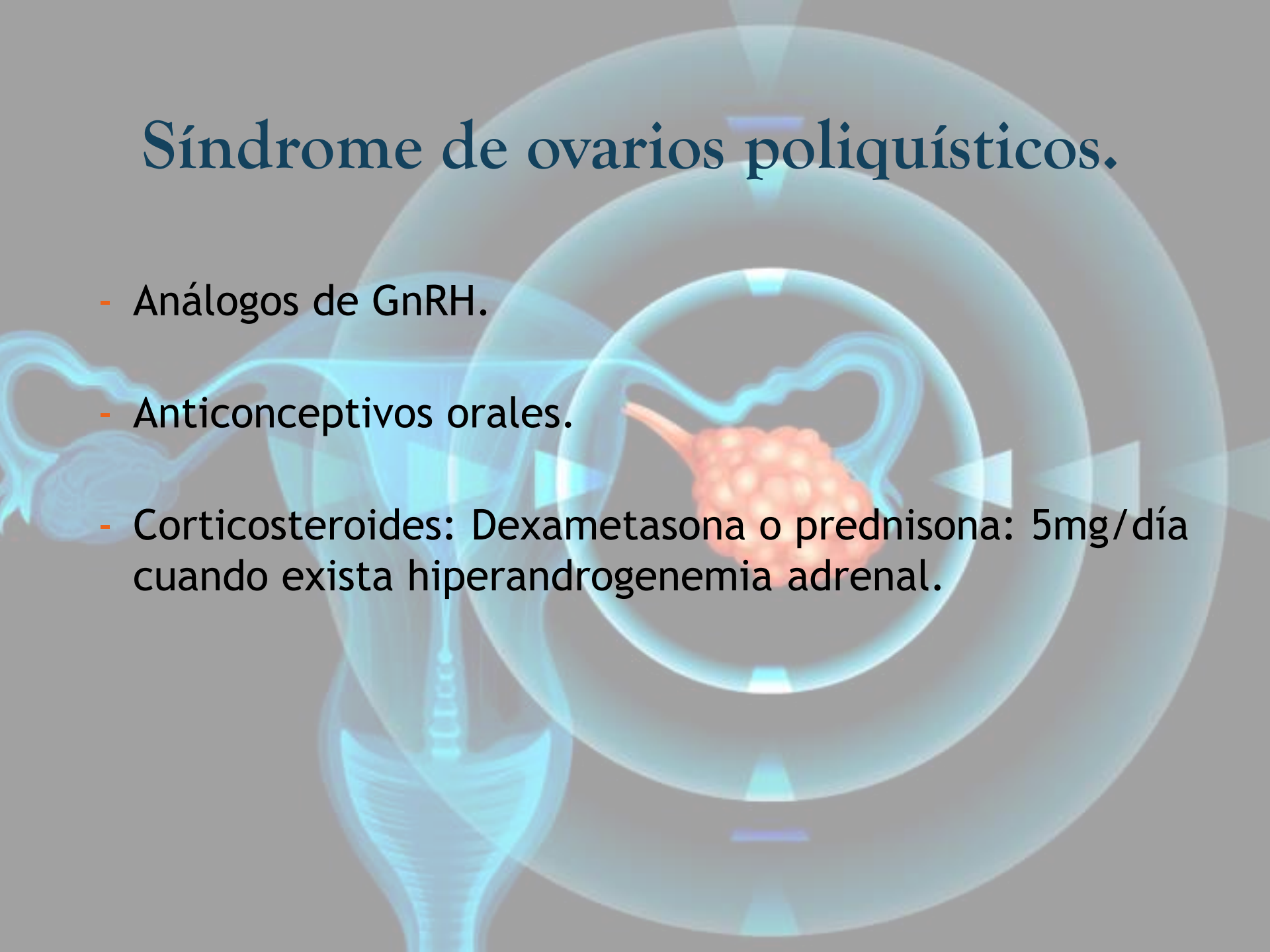
Síndrome de ovarios poliquísticos.

- Tratamiento del hiperandrogenismo.

- Ciproterona: Inhibe la unión a receptor DHT, inhibe secreción de gonadotropina.
- Espironolactona: Inhibe la unión del receptor DHT, disminuye la biosíntesis de T y aumenta la síntesis de estrógenos.
- Otros fármacos: flutamida, finasteride, drosperinona, bromocriptina, cimetidina, ketoconazole, diaxoxide.

Síndrome de ovarios poliquísticos.

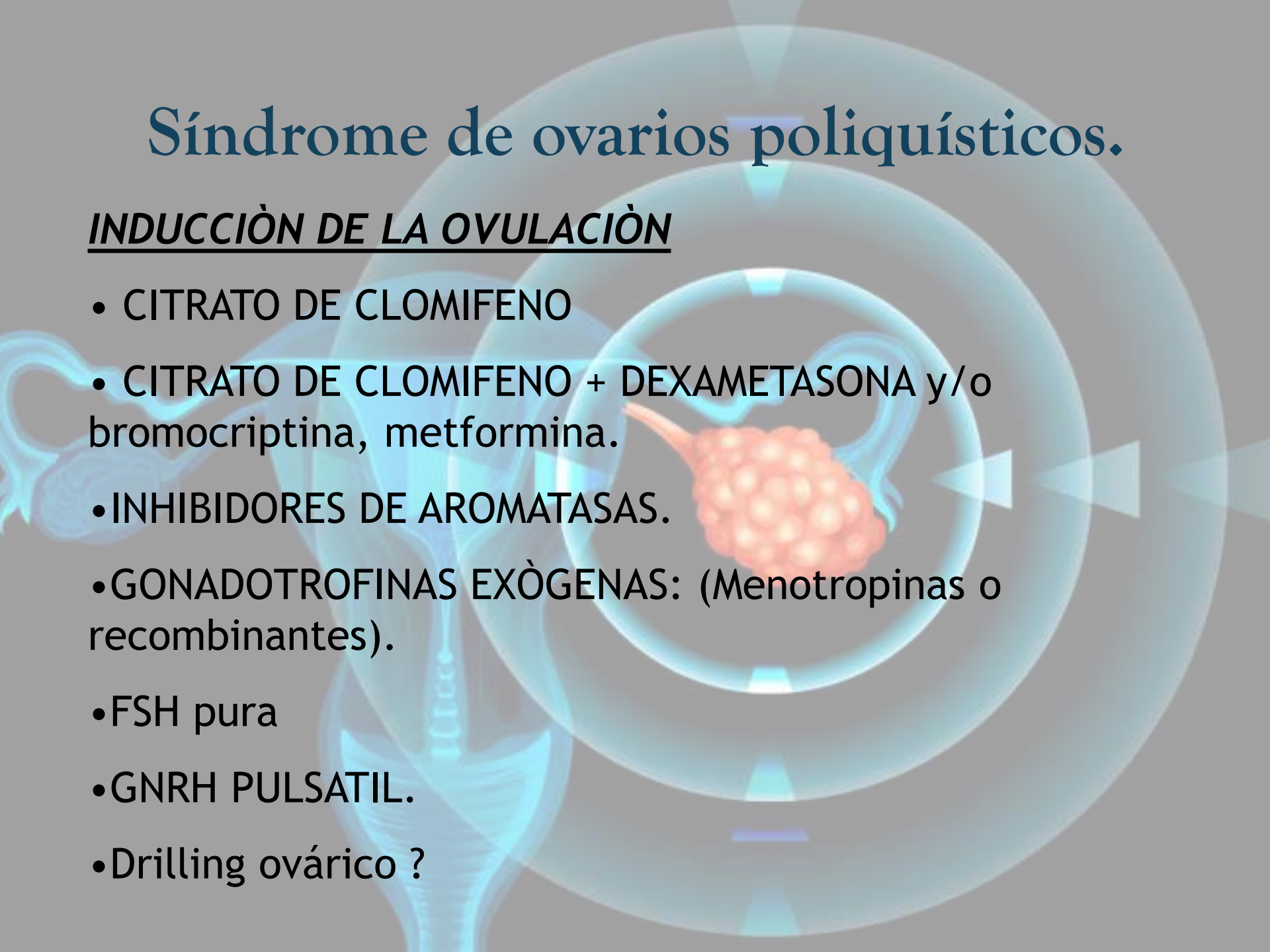
- Análogos de GnRH.
- Anticonceptivos orales.
- Corticosteroides: Dexametasona o prednisona: 5mg/día cuando exista hiperandrogenemia adrenal.



Síndrome de ovarios poliquísticos.

INDUCCIÒN DE LA OVULACIÒN

- CITRATO DE CLOMIFENO
- CITRATO DE CLOMIFENO + DEXAMETASONA y/o bromocriptina, metformina.
- INHIBIDORES DE AROMATASAS.
- GONADOTROFINAS EXÒGENAS: (Menotropinas o recombinantes).
- FSH pura
- GNRH PULSATIL.
- Drilling ovárico ?

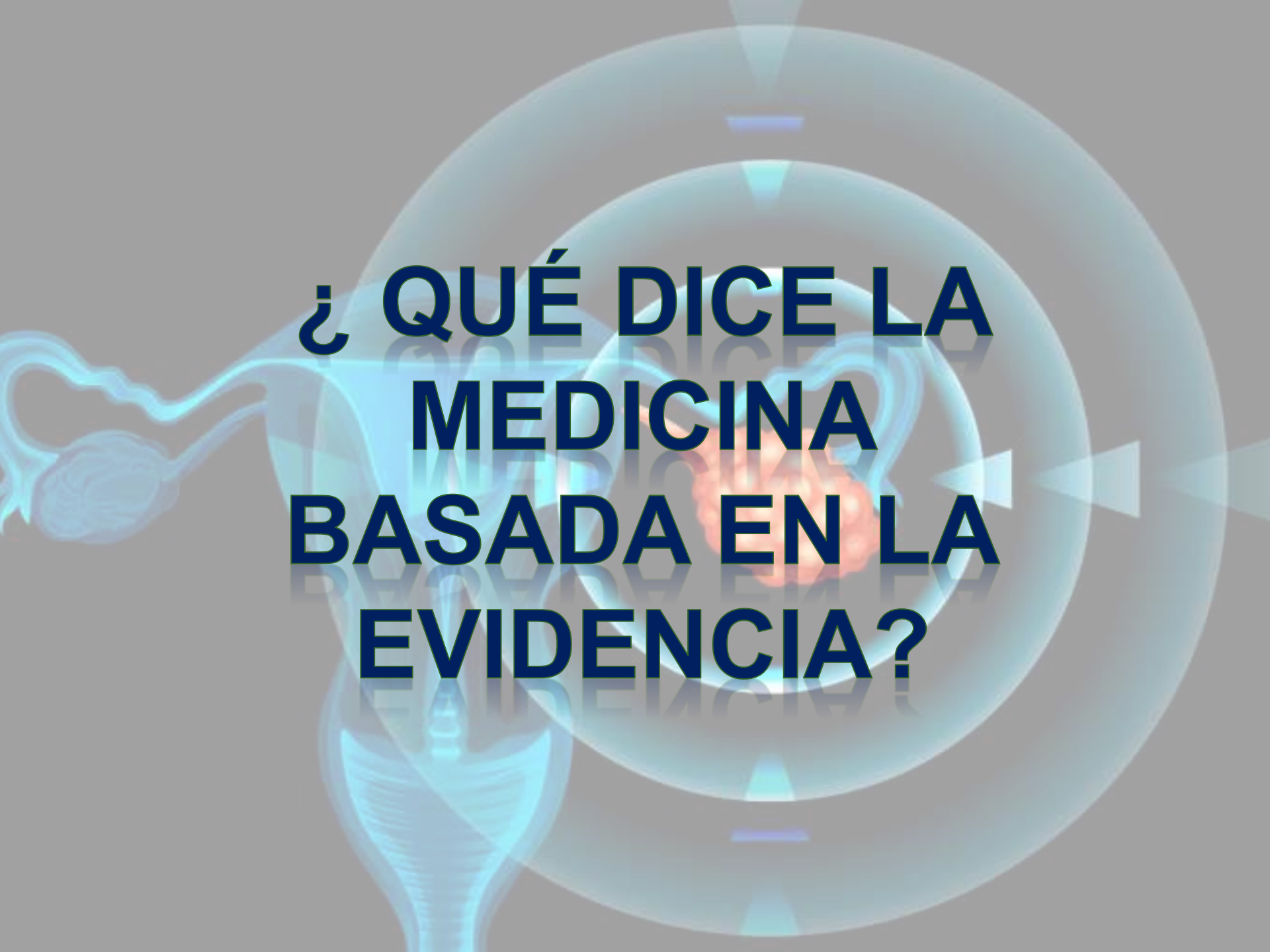


Síndrome de ovarios poliquísticos.

- Tratamiento Quirúrgico:

- Drilling de ovario por videolaparoscopía
  - De cuatro a seis punciones
  - 30 watts por 5 segundos por 4 punciones = cantidad de calor recibido por el ovario (Jules).

- Inositol



¿ QUÉ DICE LA MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA?

Síndrome de ovarios poliquísticos.

- La metformina es un fármaco eficaz en pacientes obesas e insulinorresistentes con SOP para reinstaurar ciclos ovulatorios y regularidad menstrual. (A)
- La metformina como tratamiento aislado no se ha mostrado eficaz para incrementar la tasa de embarazos clínicos. (A)
- La asociación de metformina al citrato de clomifeno mejora significativamente los resultados del tratamiento inductor de ovulación y la tasa de embarazos clínicos. (A)

Síndrome de ovarios poliquísticos.

- En mujeres con SOP no esta recomendado el uso indiscriminado de agentes que aumenten la sensibilidad de la insulina. (RSAA)
- El tratamiento con agentes que aumenten la sensibilidad a la insulina se ha demostrado eficaz en grupos de pacientes específicos, tales como pacientes con SOP insulino-resistentes u obesidad. (RSAA)

- Si se ha decidido que debe hacerse tratamiento con agentes insulino-sensibilizantes el fármaco de elección seria la metformina. (RSAA)

Síndrome de ovarios poliquísticos.

- No existen evidencias que permitan mantener la Metformina durante mucho tiempo en pacientes con SOP, aunque puede ser una terapia alternativa en aquellas pacientes que presentan hiperandrogenismo severo.

  (RSAA)

- No esta recomendado el uso sistemático de la Metformina para la inducción de la ovulación excepto en pacientes con insulino – resistencia documentada. La metformina es altamente eficaz para la inducción de la ovulación si se compara con placebo. (RSAA)

Síndrome de ovarios poliquísticos.

- El pre tratamiento con metformina y su coadministración con FSH, en mujeres con SOP insulino- resistentes, consigue un mayor numero de ciclos mono- ovuladores.

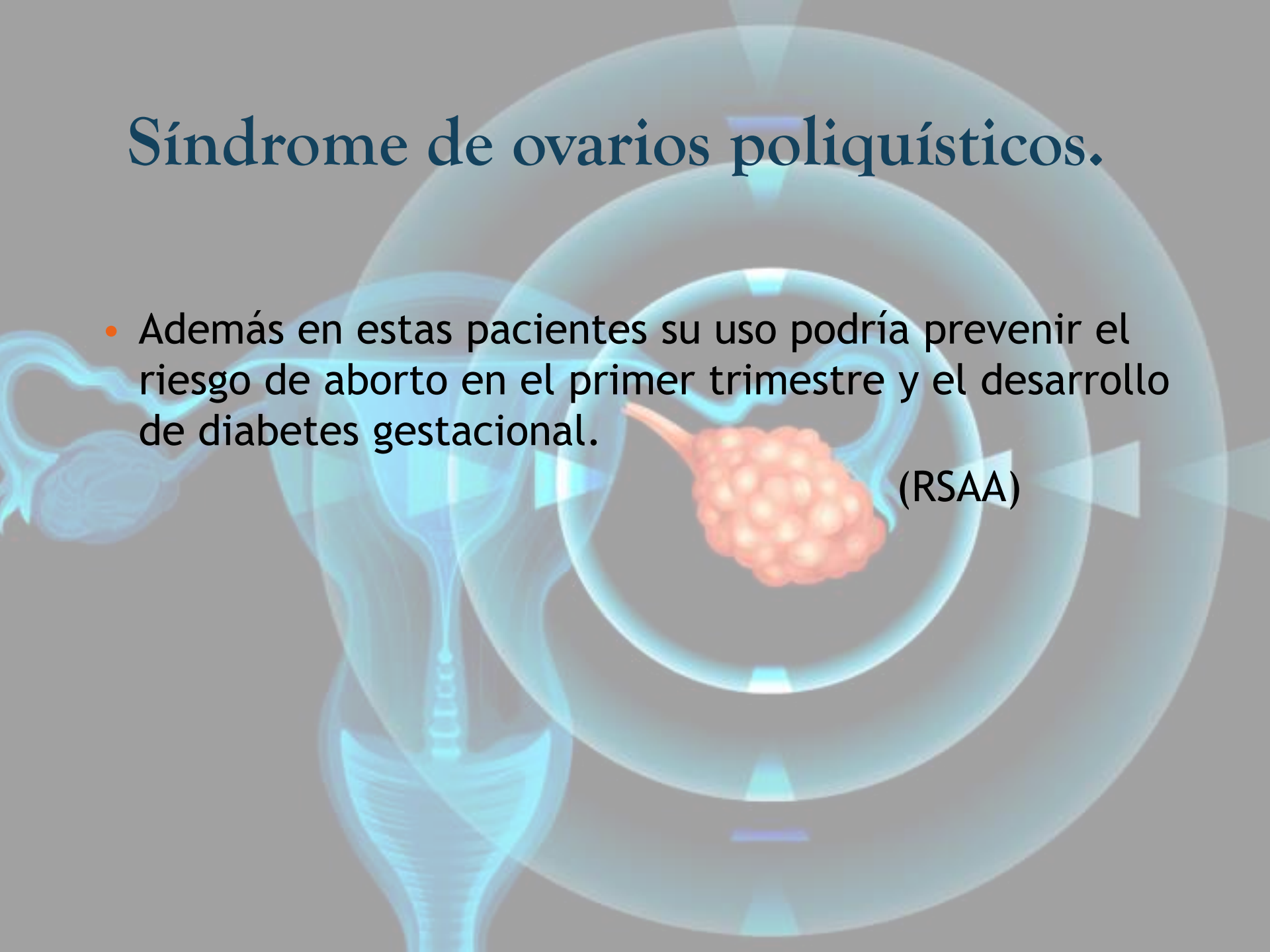
(C)

- El perfil de seguridad de la metformina durante el embarazo se ha demostrado suficiente para permitir, en mujeres que han tenido tratamiento previo con metformina, que mantengan el tratamiento durante el embarazo

Síndrome de ovarios poliquísticos.

- Además en estas pacientes su uso podría prevenir el riesgo de aborto en el primer trimestre y el desarrollo de diabetes gestacional.

(RSAA)



Síndrome de ovarios poliquísticos.

- En pacientes con SOP e infertilidad anovulatoria resistentes a clomifeno, la perforación ovárica laparoscópica tiene resultados similares a las gonadotropinas en cuanto a inducción de ovulación.

(A)

- En pacientes que presenten además obesidad importante, con riesgo de morbilidad asociada al procedimiento, el tratamiento farmacológico con metformina es mas eficaz que la perforación ovárica laparoscópica.

(B)

Síndrome de ovarios poliquísticos.

- En pacientes con SOP resistentes al clomifeno y en pacientes con SOP que vayan a ser sometidas a técnicas de reproducción asistida, está indicado el tratamiento con gonadotropinas. (A)

- El tratamiento de elección es la FSH recombinante. (A)

- El tratamiento con antagonistas de la GnRH en la estimulación ovárica controlada es igual de efectivo y seguro que con análogos de la GnRH. (B)

Síndrome de ovarios poliquísticos.

- El tratamiento con clomifeno esta indicado en pacientes con SOP, porque aumenta la tasa de embarazo, así como el porcentaje de ciclos ovulatorios.

(A)

- El número máximo de ciclos de tratamiento con clomifeno debe estar entre 6 y 12

(C)

- El tamoxifen y el clomifeno tienen una eficacia similar en la inducción de la ovulación en pacientes con SOP

(A)

Síndrome de ovarios poliquísticos.

- Para las pacientes con infertilidad anovulatoria y SOP, el tratamiento farmacológico de primera línea es el citrato de clomifeno.

(A)

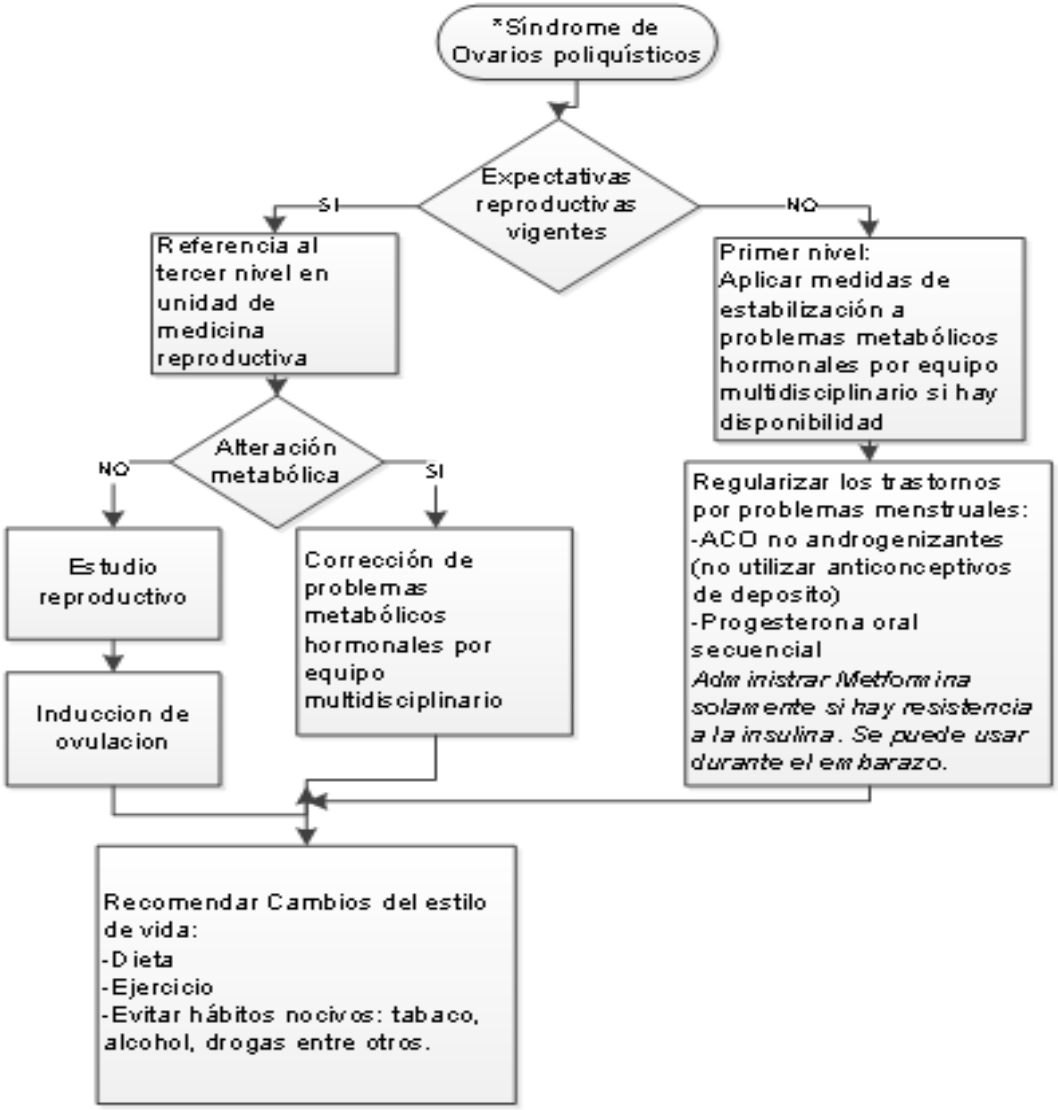
- En pacientes con infertilidad anovulatoria y SOP resistentes a clomifeno la asociación de dexametasona al clomifeno aumenta la tasa de éxito.

(A)

- La edad límite para iniciar una terapia con este fármaco no queda suficientemente establecida.

(C)

FLUJOGRAMA DE MANEJO DE SOP.



***Criterios diagnósticos para Ovarios poli quísticos**

- Trastornos menstruales: Amenorrea, oligoamenorrea, HUD/HUA
- Infertilidad: Anovulacion/ oligoovulacion
- Hiperandrogenismo: Hirsutismo, acné, acantosis
- Obesidad

Criterios de laboratorio
- Testosterona total y testosterona libre aumentados
-Relación glucosa insulina anormal: Homa IR mayor de 2.5 o relación glucosa insulina arriba de 4.5

USG sugestiva:
Imagen característica en collar de perla(10 o mas folículos menores a 10 mm dispuestos a la periferia), hiperplasia estromal, volumen ovárico igual o mayor de 10 mm cúbicos.

GRACIAS!!!