

SINDROME DEL OVARIO POLIQUISTICO

Prof. Dr. Roberto I. Tozzini
Cátedra de Ginecología
Universidad Nacional de Rosario
Argentina

Stein y Leventhal, 1935: SINDROME DEL OVARIO POLIQUISTICO

Síndrome caracterizado por alteraciones del ciclo, ovarios grandes, poliquísticos y esterilidad anovulatoria

SINDROME DEL OVARIO POLIQUISTICO 2003

Cuadro heterogéneo caracterizado por alteraciones endocrinas y metabólicas donde predominan las manifestaciones de hiperandrogenismo y resistencia insulínica con desarrollo folicular incompleto, múltiples folículos antrales simultáneos entre 2 y 8mm, frecuente anovulación y ovarios de mayor volumen y celularidad.

CRITERIO DE DIAGNOSTICO

El PCOS es definido como un hiperandrogenismo con elevación basal de la LH con o sin ovarios poliquísticos por ecografía

CRITERIO DE DIAGNOSTICO

**El ultrasonido constituye
el "Gold standard" en el
diagnóstico de PCOS**

CRITERIO DE DIAGNOSTICO

El PCOS se caracteriza por el comienzo peripuberal de anovulación crónica, obesidad, hiperandrogenismo, hiperinsulinemia, elevación de la LH con FSH baja y la presencia de ovarios poliquísticos bilaterales

PCOS. Criterios en orden de importancia que definen el cuadro

1) Hiperandrogenismo funcional

2) Oligo/anovulación con esterilidad

PCO por ultrasonido no es requisito

Dewailly D., Cortet-Rudelli C., Deroubaix-Allard D.

Definition, clinical manifestations and prevalence of PCOS. En Azziz R., Nestler J.E., Dewailly D. (Eds.). Lippincott-Raven Publishers, 259-268,1997

CRITERIO DIAGNOSTICO DE PCOS (Consenso ESHRE/ASRM 2003)

- 1) Oligo y/o anovulación**
- 2) Signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo**
- 3) Ovarios poliquísticos**

Se requiere 2 de los 3 criterios como mínimo y la exclusión de otras patologías como HSC, tumores secretantes de andrógenos y síndrome de Cushing

PCO

Se lo define por la presencia de 12 o más folículos en cada ovario con 2 a 9 mm de diámetro y/o un volumen > 10 ml. Estos requisitos no se aplican a las pacientes que toman ACO. Si la mujer menstrúa regularmente el estudio debe realizarse entre los días 3 a 5 del ciclo

Relación Adolescencia - PCOS

Existe evidencia convincente que el PCOS suele comenzar en la adolescencia.

Se especula que el aumento de la insulina y de su resistencia puede ser una causa por repercusión sobre la enzima P450_c17 alfa y el hiperandrogenismo funcional resultante, en ovario y adrenal.

Aspectos comunes entre PCOS y Pubertad y Adolescencia

- 1- Ciclos irregulares**
(Apter D. T.E.M. 9:58, 1998)
 - 85% de anovulación 1º año
 - 59% de anovulación 3º año
 - 25% de anovulación 6º año
- 2- Ovarios multicísticos**
(Stanhope R. y col. Arch. Dis. Child. 60:116, 1985)
- 3- Aumento de los pulsos y nivel de la LH**
- 4- Aumento de la resistencia a la insulina por incremento del eje GH-IGF-1**
- 5- Disminución de la SHBG y de IGF-BP**
(Nobels F. y Dewailly D. Fertil. Steril. 58: 655,1992)

Diferencias Hormonales-Metabólicas entre Adolescentes Normales y con PCOS

1- Hiperandrogenismo

(Apter D. y col. J. Clin. Endocrinol . Metab . 71: 970, 1990. Estudio longitudinal)

2- Hiper respuesta de la 17 OH progesterona al estímulo con Gn RH

(Rosenfield R. Endocrinol . Metab . Clin . North Am . 28: 265, 1999)

3- Aumento de la LH, mayor número de pulsos y mayor relación LH/FSH

(Van Hoff M. y Shoemaker J. En " Ovarian Endocrinopathies Parthenon Publishing Group (1994) p. 195) (Dramusic V. y col. 1997)

PCOS. Caracterización Clínica

ALTERACIONES DEL CICLO MENSTRUAL

Menarca temprana: 53% (≤ 12 años)

Amenorrea

1ª: 14%

2ª: 46.7%

Oligomenorrea: 19.3%

Metrorr. disfunc.: 20.0%

DRAMUSIC v., Rajan U., Chan P. y col. en Adolescent Gynecology and Endocrinology
Annals of the New York Academy of Sciences. Vol 816. Editors G. Creatsas, G. Mastorakos
y G. P. Chrousos. 194-208,1997

PCOS. Caracterización Clínica

Hirsutismo 61% - 84%

Acne 30%

Obesidad central 20% - 83%

Acantosis nigricans 1% - 13%

Síndrome HAIR- AN

Disminución de la tolerancia a la glucosa

La principal manifestación clínica del hiperandrogenismo es el **HIRSUTISMO. Recordar, sin embargo que:**

- La evaluación del hirsutismo es relativamente subjetiva**
- Pocos clínicos usan sistemas de puntajes estandarizados**
- Muchos hirsutismos reciben tratamiento antes de ser evaluados por el especialista**
- Falta aún normatizar el crecimiento normal del vello en la población general de distintas etnias**

Laboratorio Hormonal del PCOS

- 1- ANDROGENOS.** Aumento T., T. Libre, índice androgénico, otros andrógenos
- 2- HORMONA LUTENIZANTE.** Aumento basal, relación LH/FSH, actividad biológica
- 3- INSULINEMIA.** Aumento al test de sobrecarga glúcida y de la resistencia. Clamp euglicémico
- 4- Disminución de la SHBG y de la IGFBP**
- 5- OTRAS MEDICIONES HORMONALES.** Estrógenos, 17 OHP, GH

La determinación bioquímica del hiperandrogenismo es de gran importancia. Sin embargo recordemos:

- que una proporción de PCOS muestra valores normales de androgenemia**
- que diferentes andrógenos pueden encontrarse aumentados y no todos se titulan**
- que existe una variabilidad amplia en los niveles normales**
- que la edad y el BMI tiene influencia en los niveles pero no se consideran al establecer una normativa para población general**

Con las limitaciones mencionadas se considera que:

- Los mejores marcadores del exceso androgénico son el FAI (Índice de Andrógenos Libre para Testosterona) y la Testosterona libre**
- T. total no sería un marcador muy sensible**
- La determinación de DHEAS puede ser útil en una pequeña fracción de pacientes y la androstenediona carece de una normativa para su titulación rutinaria**

RESISTENCIA A LA INSULINA

Se presenta en > 50 %

No es necesaria comprobarla para realizar el diagnóstico

No existe a la fecha ningún test clínico validado para la población general. Si hay consenso para definir el Síndrome metabólico

SOBRE LA DETERMINACION DE LH

El Consenso considera que la determinación sérica de la LH no es necesaria para el diagnóstico de PCOS. Sin embargo sus niveles elevados podrían ser orientadores en pacientes delgadas

SINDROME METABOLICO EN PCOS

- 1) Índice cintura/cadera > 88 cm**
- 2) Triglicéridos \geq 150 mg/dl**
- 3) HDL < 50 mg/dl**
- 4) Presión arterial \geq 130 / \geq 85 mmHg**
- 5) Glucosa en ayunas 110 - 126 mg/dl**
A las 2 hs de OGTT 140 - 199 mg/dl

3 de estos 5 criterios definen el Síndrome



PCOS

ETIOLOGÍA

Aspectos Genéticos

La existencia de cierta agrupación familiar con parientes de 1^{er} grado que presentan estigmas del cuadro, ha permitido sospechar un factor hereditario autosómico mediante mutación o sobre expresión de uno o varios genes. Los familiares varones tendrían formas tempranas de calvicie

(Carey A.H. et al. Endocrinol 1993;38:653)

Melisa Kahasar-Miller et al comprobaron signos o síntomas de PCOS en el 24% de las madres y el 32% de las hermanas sobre 93 pacientes con este síndrome. La forma de herencia resulta, compleja y similar a la diabetes tipo 2

(Kahasar M. et al. Fertil Steril 2001;75:53)

No se ha logrado acuerdo sobre la forma precisa de herencia del PCOS

**(Legro R.S. 1997:347 en Androgen excess disorders in
women. Lippincott-Raven, Philadelphia. Azziz R, Nestler JE,
Dewailly D, editors)**

Frank et al encuentran que una de las secuencias polimórficas en la región regulatoria del gen CYP11a se asocia significativamente con la elevación de la testosterona y PCOS. El genotipo más común incluye 4 repeticiones del pentanucleotido (tttta)_n correspondiendo al alelo 216+. En el caso de alelos con 6 o más repeticiones (alelo 216-) aumenta la frecuencia del PCOS

(**Franks S. et al. Human Reproduction Update 2001;7:405**)

Igualmente, **Pugeat et al** publica una relación entre el polimorfismo (tttta)_n del promotor y concentraciones de andrógenos en 88 mujeres hirsutas. El genotipo de CYP11a predice la presencia de PCO según los autores

**Pugeat M. et al. Proceedings Endocrine Society
81st Annual Meetings 1999;Abstract OR 29-1**

Diamanti-Kandarakis et al demuestran
asimismo una asociación del genotipo
CYP11a con PCO e hiperandrogenismo
sugiriendo la existencia de un fenómeno
de epistasis

(**Diamanti-Kandarakis E. et al. Fertil Steril 2000;73:735**)

**Los estudios sobre variantes del gen CYP17
que codifica la enzima P450_c17 α no hallaron
diferencias entre PCOS e individuos sanos**

**(Gharani N. et al. (letter) J Clin Endocrinol Metab 1996;81:
4174 y Frank S. et al. Hum Reprod 1997;12:2641)**

**Un polimorfismo frecuente del gen CYP17
consiste en la sustitución de citosina por timina
a - 34 bp del sitio de inicio de la traslación. Los
autores encontraron este alelo A₂ homocigoto,
solo en mujeres griegas con PCOS (8%) y
agravaría el hiperandrogenismo**

(Diamanti-Kandarakis E. et al. Fertil Steril 1999;71:431)

No se observó evidencias que variaciones de la CYP19 que codifica la enzima aromatasa, juegue un rol significativo en la etiología del PCOS

(Urbanek M. et al. Proc Natl Acad Sci USA 1999;96:8573)

Asimismo, investigaciones sobre el polimorfismo del gen LH subbeta o de su receptor, falló en demostrar relación causal con el PCOS

(Tapanainen J.S. et al. J Clin Endocrinol Metab 1999;50:876 y Urbanek 1999)

FOSFORILACIÓN DEL RECEPTOR A LA INSULINA

Según **Dunaif et al** se presenta en el 50% de los casos una disminución en la fosforilación de tirosina en el receptor de insulina con aumento de fosforilación de serina. Esto reduciría el transporte de la glucosa y estimularía la actividad de la P450_c 17 alfa, enzima llave del androgenismo. Podría responder a un defecto génico común (**Zhang L. et al. Proc Natl Acad Sci US 1995;92: 10619**)

Dunaif A. et al. J Clin Invest 1995; 96:801

Por último, existe cierta evidencia que vincula una variante polimórfica del promotor del gen de la insulina (repetición en tandem de secuencia de nucleótidos) con mayor susceptibilidad para presentar PCOS. Los alelos de clase III que presentarían larga repetición de nucleótidos se vincularían con el PCOS, resistencia a la insulina y diabetes tipo 2

(Franks S. et al. Human Reproduction Update 2001;7:405)

Korhonen et al estudian la frecuencia de polimorfismos en el receptor nuclear PPAR γ del adipocito y su relación con el PCOS, observan que el genotipo Pro/Pro se presenta con mayor frecuencia en el síndrome mientras que por el alelo Pro/Ala, es significativamente menos frecuente que la población normal

(**Korhonen S. et al. Human Reproduction 2002;18,3:540**)

La disminución de la actividad transcripcional del PPAR γ se asocia con aumento de sensibilidad a la insulina (Stumovoll M. et al. Diabetes 2001;50:876)

El polimorfismo PRO12/Ala atenúa la insulino resistencia en el PCOS (Hara et al. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:772)

También se ha señalado polimorfismo del gen que codifica a la enzima PAI-1

MF:

PCOS

ET: 16

PATOGENIA: 1) Hiperandrogenismo

R
7
0

a) Disregulación GnRH

b) Activación P450_c 17 α

c) Sistemas IGF/IGFBP/PAPPA-MBP

FSE
TR: 4000
TE: 108/Ef
EC: 1/1 32kHz

a) DISRREGULACION DEL PULSO GnRH

El pulso del GnRH se muestra acelerado y de mayor amplitud para el período proliferativo del ciclo. Ello produce un aumento de subunidad beta de LH en detrimento de subunidad beta de FSH, una mayor sensibilidad del gonadotropo y un aumento pituitario de la folistatina sobre la activina que también deprimiría a la FSH

b) AMPLIFICACION P450_c17 α

Se observa una activación primaria o secundaria de la enzima que induce hidroxilación de Pregnenolona/ Progesterona y por su acción liasa 17-20, el paso a DHEA/ Androstenediona. No está claro si este efecto es simultaneo en suprarrenal y ovario. Se postula una acción extragonadal de la LH que estimularía la zona reticular produciendo aumento de DHEA-S en la pubertad y en el PCOS

(Rao C. Fertil Steril 2001;76:1097)

c) DISRREGULACION DE LOS SISTEMAS IGF INTRAOVARICOS

Los niveles de IGF1 serían los fisiológicos y los de IGF2 más bajos ya que predomina en los folículos con mayor producción de E_2 . Los IGFBP 2 y 4 están aumentadas, similar a lo propio de folículos andrógeno-dominantes que van a la atresia.

En los folículos mayores habría ausencia de la enzima IGFBP4-asa o PAPP-A o aumento del MBP bloqueando el efecto de la FSH sobre las células granulosas

(Rhoton A. et al. Fertil Steril 2002;79:1149)

PCOS

PATOGENIA: 2) Insulino Resistencia (IR)

a) Mecanismos

b) Laboratorio

c) Evolución

0000
02/Ef
/1 32kHz

MF: 1.9

153

INSULINO RESISTENCIA

Su prevalencia en el síndrome sería del 70% y el 50% en mujeres delgadas.

Se caracteriza por alteraciones en la transmisión de señales postunión Insulina/receptor. La hiperinsulinemia compensadora podría ser responsable en parte del hiperandrogenismo, la hipersecreción de LH, la disminución de la SHBG, la acantosis nigricans y de complicaciones tardías como la diabetes y enfermedad cardiovascular

VALORACIÓN DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA CON PCOS

1) Insulinemia en ayunas $\geq 13 \mu\text{U/ml}$ o $\geq 20 \mu\text{U/ml}$

2) Índice Glucosa-Insulina $\frac{\text{glucosa mg/dl}}{\text{insulina } \mu\text{U/ml}} \leq 4.5$

3) HOMA $\frac{\text{insulinemia } \mu\text{U/ml} \times \text{glicemia mg/dl}}{405} \geq 3$

VALORACIÓN DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA CON PCOS

- 4) Curva de insulinemia basada en el test de sobrecarga oral a la glucosa
- 5) Suma de valores de insulinemia basal, a la hora, 2 horas y 3 horas $> 155 \mu\text{U/ml}$
- 6) Clamp euglicémico hiperinsulinémico
- 7) Test de sobrecarga insulínica. Quicki y otros

EVOLUCIÓN

La insulino resistencia (IR) y no la hiperandrogenimia es un factor de riesgo en el largo plazo. Por la IR se produce un aumento de 3 veces en el riesgo de hipertensión y de 7 veces en el de infarto de miocardio. Entre el 20% y el 40% terminan con diabetes tipo 2

(Dahlgren E. et al. Inter J Gynaecol Obstet 1994;44:3-8)

EVOLUCIÓN

La IR y la hiperinsulinemia compensadora determinan aumento de triglicéridos, disminución de la HDL, elevación del PAI-1 con hipercoagulabilidad y disminución de fibrinolisis, aumento de endotelina 1 del VEGF, de la proteína C reactiva y de los niveles de homocisteína

(Goodarzi M.O. et al. Fertil Steril 2003;80:255-8)

(Agrawal R. et al. Fertil Steril 2001;78:1164)

EVOLUCIÓN DEL CICLO MENSTRUAL

Con los años las pacientes tienden a regularizar sus ciclos y a disminuir el hiperandrogenismo. Ello puede correlacionarse con la reducción fisiológica de la masa folicular y sería más frecuente en pacientes con andrógenos no muy elevados y FSH normal (**Elting M. Fertil Steril 2003;79:1154**). Según Dahlgren, el 72% de los PCO tratados tendrían ciclos regulares en la última década de la vida reproductiva (**Dahlgren F. Fertil Steril 1992;57:505**)

MF:

PCOS

ET: 16

R
7
0

PATOGENIA: 3) Alteraciones del
tejido adiposo

FSE
TR: 4000
TE: 108/Ef
EC: 1/1 32kHz

Estas pacientes presentan mayor volumen en la grasa preperitoneal y visceral, mientras que la grasa subcutánea es similar a controles de igual peso. La grasa visceral contribuye significativamente a la elevación de triglicéridos en plasma y aumento de la insulina en ayunas y la insulino resistencia

DEFECTOS EN LA LIPOLISIS

Se observa resistencia a la lipólisis catecolaminérgica por disminución de los adrenoreceptores β_2 y β_3 en grasa esplácnica que funcionan como lipolíticos.

Además había una activación insulino dependiente del factor de transcripción nuclear PPAR gamma que estimula la transformación del preadipocito en adipocito y depósito de triglicéridos a nivel abdominal



PCOS

The image is a grayscale ultrasound scan of a polycystic ovary. The ovary is filled with numerous small, bright, fluid-filled follicles arranged in a circular pattern, resembling a 'string of pearls'. The text 'PCOS' is overlaid in large, bold, orange letters with a black outline. Below it, the word 'TRATAMIENTO' is overlaid in large, bold, cyan letters with a black outline. Technical details are visible in the corners: 'MF: 1.9' in the top right, '6' on the left side, and '000', '02/Ef', and '/1 32kHz' in the bottom left. A vertical scale bar is on the right side.

TRATAMIENTO

1) TRATAMIENTOS ESPECÍFICOS

1a) ANTIANDROGÉNICOS

Ciproterona

Corticoides

Finasteride

Espiro lactona/Drospirenona

Flutamina

Progesterona

1) TRATAMIENTOS ESPECÍFICOS

1b) INDUCTORES DE LA ANOVULACIÓN

Clomifeno

Metformina

FSH/Análogos

¿Bromocriptina?

1) TRATAMIENTOS ESPECÍFICOS

1c) SENSIBILIZADORES A LA INSULINA

Metformina

Troglitazone

Rosiglitazone

D-*chiro*-Inositol

Análogos de la somatostatamina

PCOS. POTENCIALES ACCIONES FAVORABLES DE LA METFORMINA

- 1) Mejora la sensibilidad a la insulina**
- 2) Disminuye la producción de andrógenos tecaales**
- 3) Favorece la acción de los inductores de la ovulación y la maduración folicular**
- 4) Favorece la reducción ponderal**
- 5) Mejoraría la calidad del oocito, disminuyendo la tasa de abortos**

MF:

2) TRATAMIENTOS DE ACCIÓN GENERAL

Resección cuneiforme

ET: 16

Biopsias ováricas múltiples laparoscópicas

R
7
0

“Drilling” por Láser o electrocauterio

(Pirway I. et al. Fertil Steril 2003;80,2:241)

Disminución del peso/actividad física

(Kiddy D.S. et al. Clin Endocrinol (Oxf) 1992;36:105-111)

FSE
TR:4000
TE:108/Ef
EC:1/1 32kHz