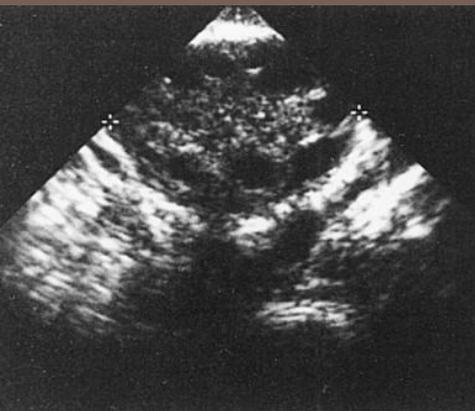


Sociedad Peruana de Endocrinología
IV Reunión Científica 2013

ENFOQUE DEL OVARIO POLIQUÍSTICO. 78 AÑOS DESPUÉS



Dr. Jaime E. Villena Chávez
Profesor Principal de Medicina.
Universidad Peruana Cayetano Heredia
Académico de Número. Academia Nacional de Medicina
Presidente. Sociedad Peruana de Endocrinología

Julio 17, 2013

Temario

- Generalidades
- Prevalencia
- Manifestaciones fenotípicas
- Diagnóstico
- Fisiopatología
- Tratamiento

Stein - Leventhal



Irving Freiler Stein (1887 – 1976).



Michael Leo Leventhal (1901-1971)

Stein IF, Leventhal ML: Amenorrhoea associated with bilateral polycystic ovaries

- Mujeres con trastorno menstrual, hirsutismo, infertilidad
- Mamas normales, hirsutismo, piel gruesa, voz normal, algunas con labios menores hipertróficos, libido conservada
- Los ovarios estaban crecidos 2 – 4 N, llenos de pequeños quistes con líquido, algunos ovarios eran planos y grises como “ostras”.
- Se hicieron biopsias en cuña, la patología no fue relevante , pero las mujeres empezaron a menstruar y algunas se embarazaron después del procedimiento.

Ovario poliquístico con múltiples quistes foli- culares subcapsulares e hiperplasia estromal



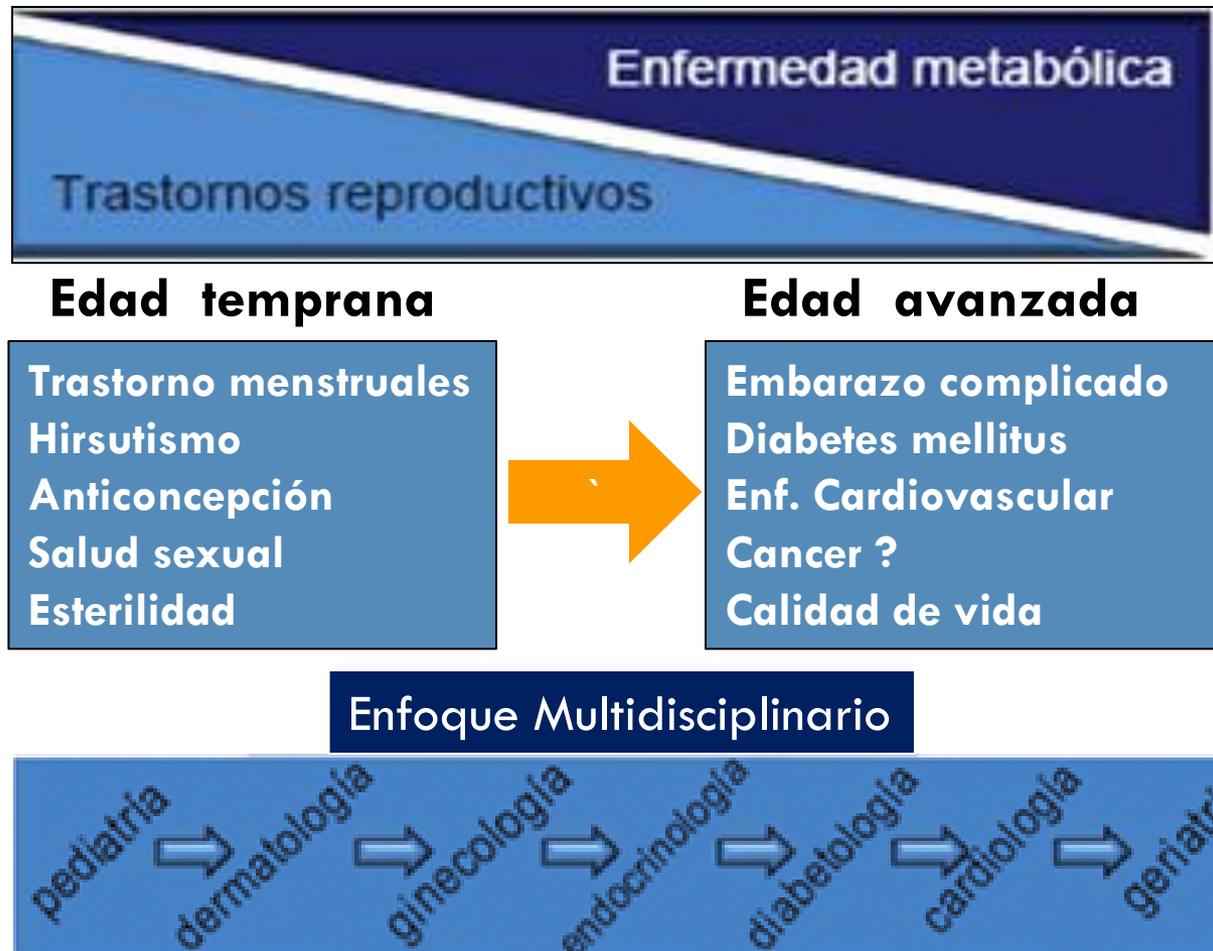
Historia del Síndrome de Ovario Poliquístico

- ❑ Hipócrates (460-377 ac): Mujeres robustas, de apariencia masculina, con menstruación escasa y no interesadas en concebir.
- ❑ Soranus de Efeso (98-138 ac); Mujeres obesas, con ausencia de menstruación, apariencia masculina y estériles
- ❑ Maimonides (1135-1204 dc): Relación entre obesidad e hiperandrogenismo
- ❑ Pare A (1510-1590 dc). Algunas mujeres degeneran en una apariencia masculina (Viragines) y tienen barba.

Historia del Síndrome de Ovario Poliquístico

- ❑ 1721: Antonio Vallisneri: mujeres jóvenes, obesas, infértiles con ovarios grandes. (“huevos de paloma”)
- ❑ 1921 Achard & Theirs: Relación entre hiperandrogenismo y resistencia a la insulina: “La mujer barbuda diabética”
- ❑ 1935: Stein & Leventhal. Amenorrea asociada a ovarios poliquísticos.
- ❑ 1947: Vague. Obesidad androide y enfermedad metabólica
- ❑ 1983: Evans DJ: Obesidad abdominal e hiperandrogenismo
- ❑ 1980. Burghen y col. Hiperinsulinemia durante el TTOG y acantosis nigricans

SOP: Cambiando el paradigma en salud de la mujer



Síndrome de ovario poliquístico

- Multifactorial, poligénico
- Subdiagnosticado y subtratado
- Múltiples fenotipos
- Endocrinopatía mas frecuente de la mujer en edad fértil.

Prevalencia del Síndrome de Ovario Poliquístico

- Entre 2 % a 20 %. En USA 3.4 % – 10 % según NICHD.
- Consistencia en la prevalencia entre las diferentes etnias
- Representa entre el 55 %-91 % de los casos de anovulación en la cohorte de la OMS II
- Causa mas frecuente de hirsutismo (71%)
- La prevalencia es 1.5 veces mayor cuando se usa el criterio de Rotterdam
- Rasgo ancestral presente desde antes que la mujer salió de África

Consecuencias del Ovario Poliquístico

- ❑ Activación de la Unidad Pilo-sebácea:
 - Acné, hirsutismo, alopecia.
- ❑ Disfunción Ovárica.
 - Alteraciones del régimen menstrual
 - Anovulación.
 - Quistes ováricos
 - Infertilidad
- ❑ Virilización
- ❑ Resistencia a la insulina
- ❑ Trastornos cardiovasculares.

SOP: Impacto en la fertilidad

- Oligo-amenorrea
- Infertilidad
- Aborto, óbito fetal, natimueertos
- Poliquistosis ovárica
- Carcinoma endometrial
 - ▣ OR 2.52 (95% CI 1.08-5.89)

Manifestaciones cardio-metabólicas del Síndrome de Ovario Poliquístico

- **Obesidad: 45-75 % de casos (abdominal)**
- **Resistencia a la insulina: 44% - 95 %**
- **Síndrome metabólico: 8 % -25 %, 33 - 47 % (USA)**
- **Intolerancia a la glucosa: 23% -50 %**

Manifestaciones cardio-metabólicas del Síndrome de Ovario Poliquístico

- Diabetes tipo 2: 4% -10 %
- Dislipidemia aterogénica: 50 % - 70 %
- Elevación de LDL-Colesterol: 20 % - 40 %
- Hipertensión arterial

SOP: Comparado con controles del mismo peso.

- 2.20 mayor prevalencia de síndrome metabólico
- Mayor prevalencia de hiperinsulinemia
- 2.5 veces mas trastornos de intolerancia a la glucosa
- 4 veces mayor prevalencia de diabetes tipo 2

SOP: Mayor riesgo de

- ❑ Enfermedad cardiovascular
- ❑ Síndrome apnea-sueño
- ❑ Enfermedad hepática no alcohólica
- ❑ Diabetes gestacional
- ❑ Trastornos alimentarios
- ❑ Trastornos afectivos
- ❑ Hipotiroidismo y autoinmunidad

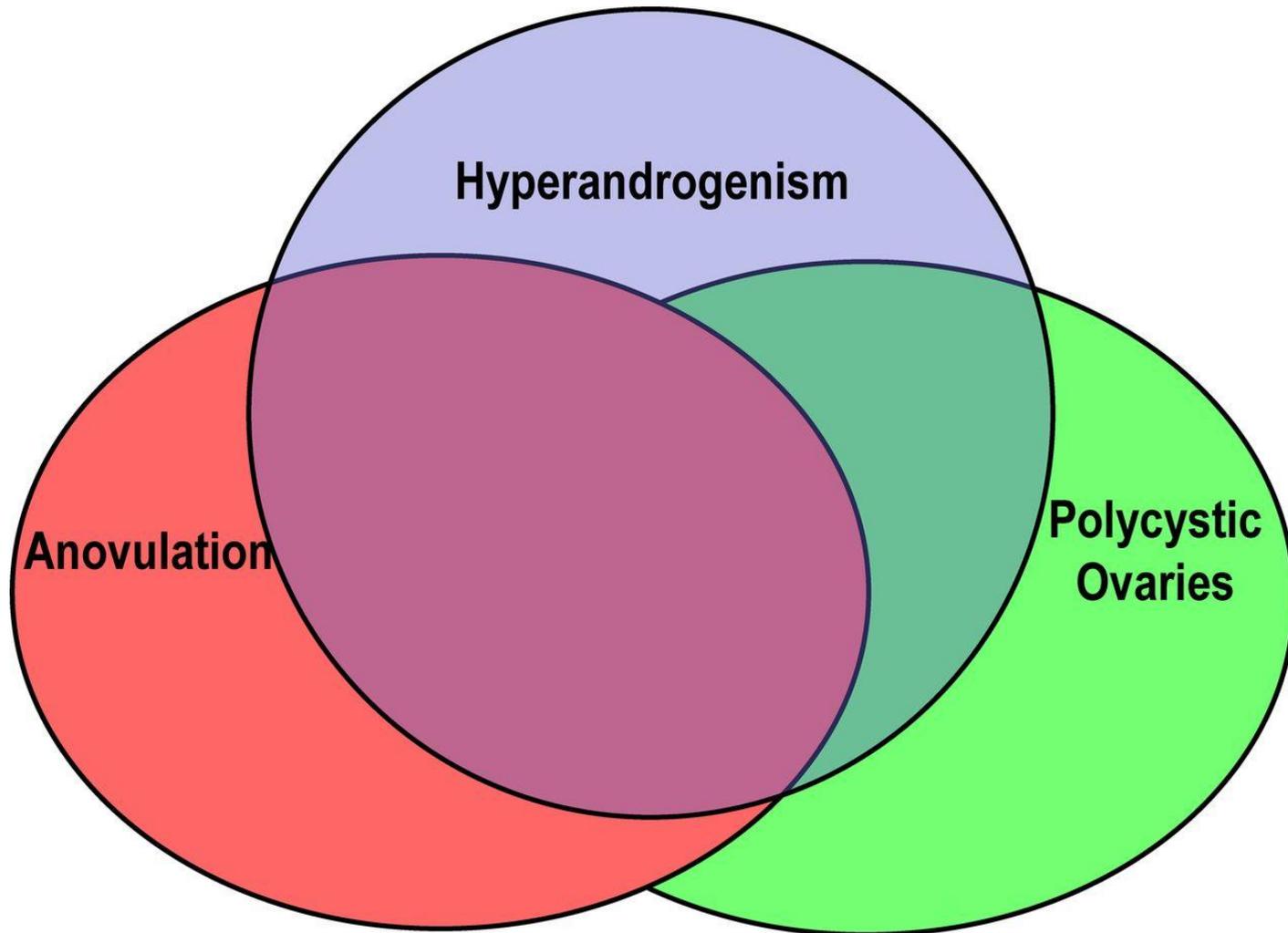
Síndrome de ovario poliquístico y riesgo cardiovascular

- Enfermedad CV suclínica
 - ▣ Hipertrofia de ventrículo izquierdo y disfunción diastólica
 - ▣ Disfunción endotelial: ↑ Endotelina-1 y PAI-1, ↓ de la dilatación mediada por flujo
 - ▣ Incremento del espesor de la íntima carotídea
- Nuevos marcadores
 - ▣ ↑PCR
 - ▣ ↑Cuenta leucocitaria

Riesgo Cardiovascular en SOP

| En riesgo CV | En alto riesgo CV |
|-----------------------------|-----------------------|
| Obesidad abdominal | Síndrome metabólico |
| Tabaquismo | Diabetes mellitus |
| Hipertensión arterial | Enf. CV manifiesta |
| ↑ LDL-C y Col no-HDL | Enf. Renal manifiesta |
| Intolerancia a la glucosa | |
| ECV prematura en la familia | |
| Enf. CV subclínica | |

Características del Ovario Poliquístico



Síndrome de Ovario Poliquístico

| | |
|-------------------------|---------|
| □ Oligo-amenorrea | 78.4 % |
| □ Ovarios poliquísticos | 76.9 % |
| □ Hirsutismo | 57.2 % |
| □ Eumenorrea | 18.1 % |
| □ Acné | 15%-25% |
| □ Alopecia | 5 % |

Alteraciones hormonales en SOP

| | |
|-----------------------------------|------------|
| □ Elevación de LH/FSH | 95 % |
| □ Elevación de testosterona libre | 68.4 % |
| □ Elevación de LH | 60 % |
| □ Disminución de SHBG | 50 % |
| □ Elevación de insulina | 50 % |
| □ Elevación de testosterona total | 36.8 % |
| □ Elevación de DHEA-S | 28.2 % |
| □ Hiperprolactinemia | 4.3 %-30 % |
| □ Disminución de IGBP1 | |

Diagnóstico del Ovario Poliquístico

| Institución | Criterios |
|-------------------------|---|
| NICHD | Hiperandrogenismo+ Anovulación crónica |
| Rotterdam | Dos de: hiperandrogenismo, anovulación crónica y ovarios poliquísticos |
| Androgen Excess Society | Hiperandrogenismo + disfunción ovárica (oligoanovulación y/o ovario poliquístico) |

Definición Ecográfica de ovario poliquístico

- Presencia de 12 o más folículos, midiendo cada uno entre 2 y 9 mm de diámetro
y/o
- Volumen ovárico > 10 ml
- Basta la presencia de estas características en un solo ovario

Diferencias étnicas en la expresión fenotípica del Síndrome de Ovario Poliquístico

| Etnia | Rasgo predominante |
|------------------|---|
| Asia oriental | Menor IMC e hiperandrogenismo Mas alta prevalencia de Síndrome metabólico (SM) |
| Japoneses | Mayor alteración de gonadotropinas |
| Sudeste asiático | Obesidad abdominal, Resistencia a insulina Alta prevalencia de SM y DM2. |
| Hispánicas | Alta prevalencia de DM2 y SM |
| Africanas | Alta prevalencia de HTA y Enfermedad CV |
| Mediterráneo | Gran frecuencia de hirsutismo severo |
| Medio oriente | Gran frecuencia de hirsutismo severo |

Fenotipos de Ovario Poliquístico de acuerdo a criterios diagnósticos

| | HA y Anovulación | HA y ovario poliquístico | Anovulación y ovario poliquístico |
|------------------|------------------|--------------------------|-----------------------------------|
| NICHD | + | - | - |
| Rotterdam | + | + | + |
| AES | + | + | - |

HA: Hiperandrogenismo

NICHD: National Institute of Child Development

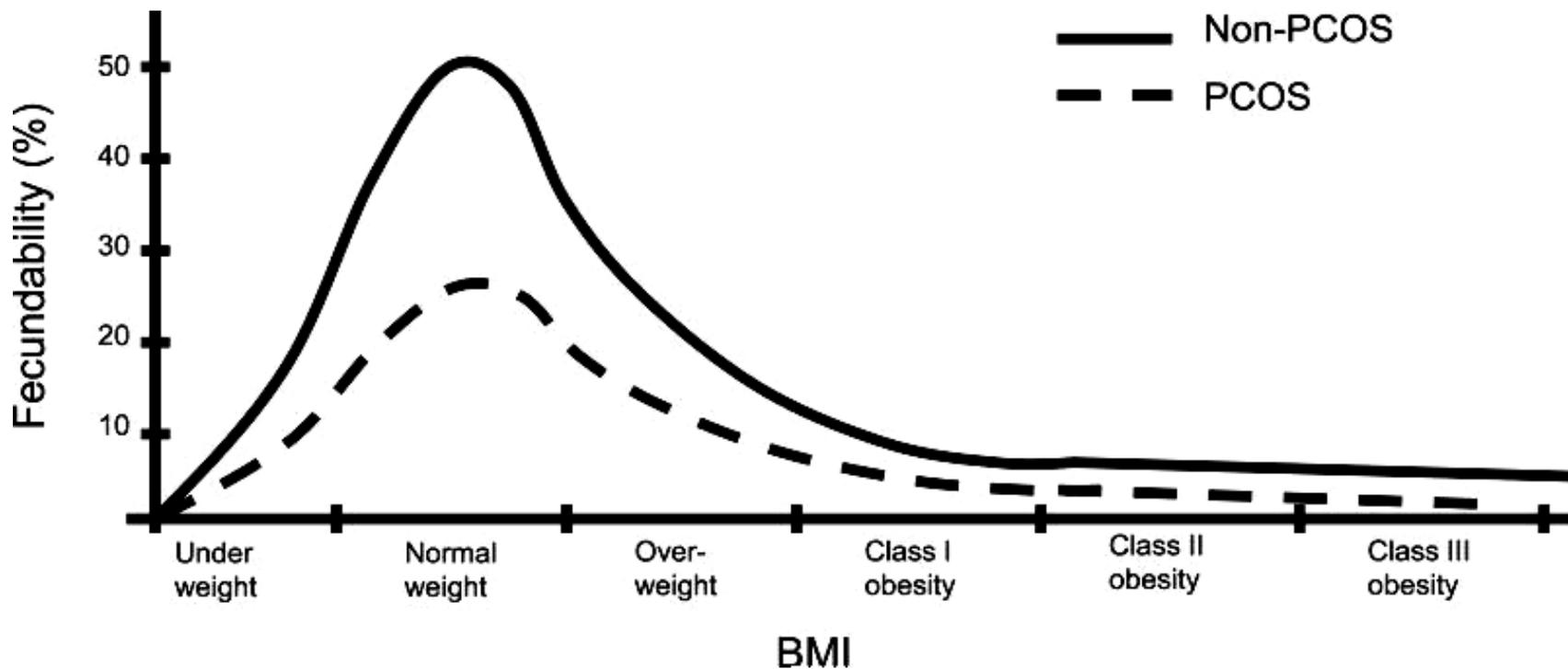
AES: Androgen Excess Society

Fenotipos de ovario poliquístico

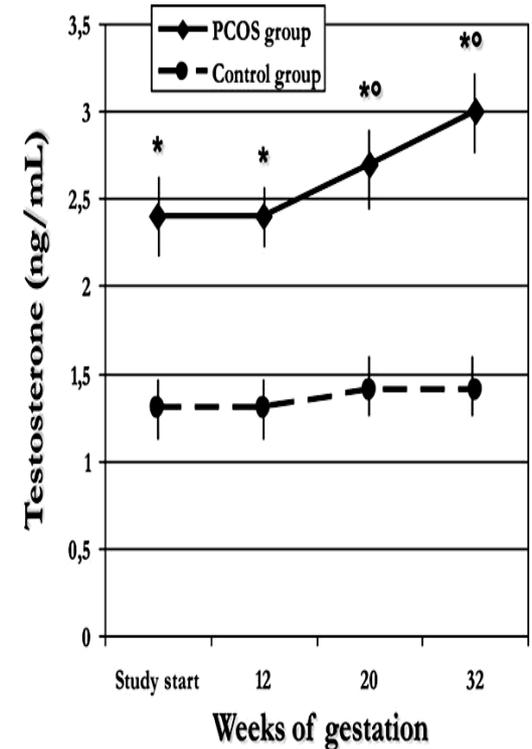
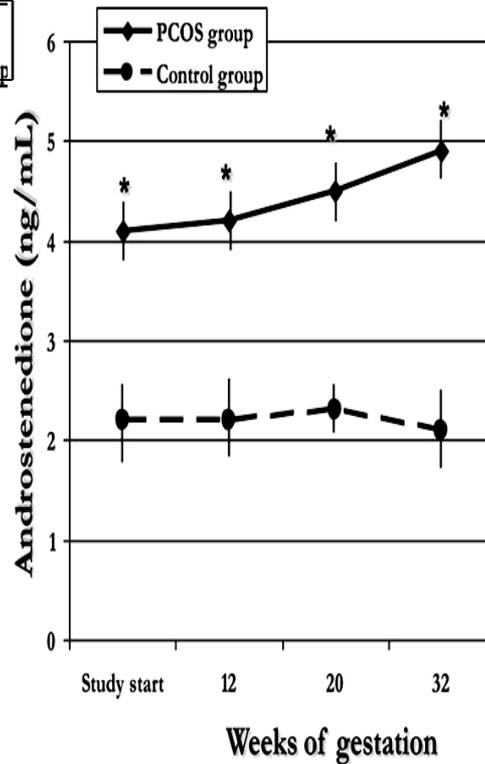
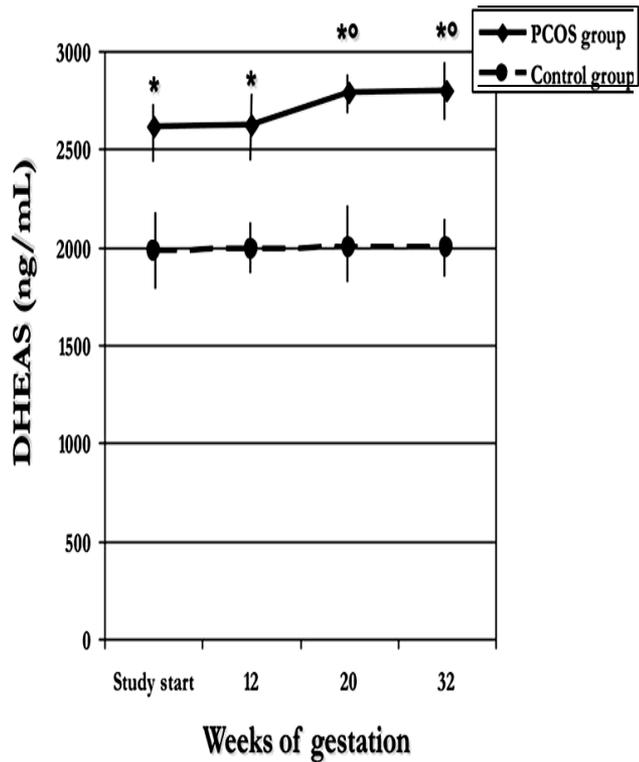
- Hiperandrogenismo+OP+ovulación
 - Menor IMC
 - Menor resistencia a la insulina.
 - Estadio transicional

- Anovulación+OV Poliquístico,sin hiperandrogenismo evidente
 - Alteraciones endocrinas y metabólicas leves
 - Sensibilidad normal a la insulina
 - Forma mas leve de ovario poliquístico

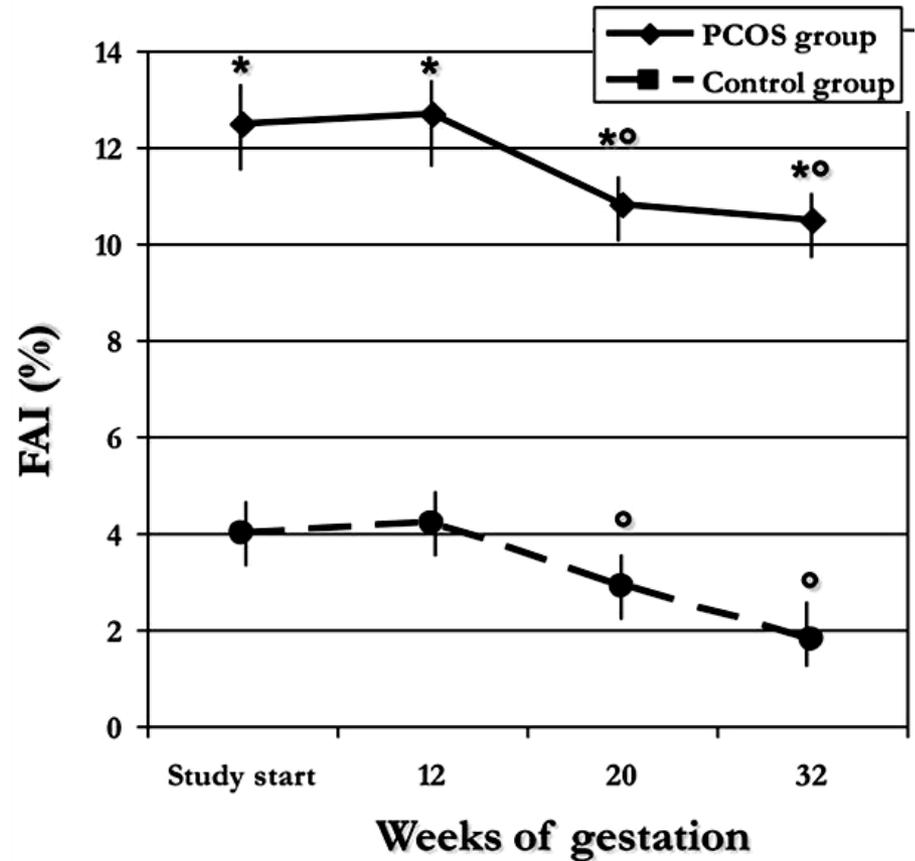
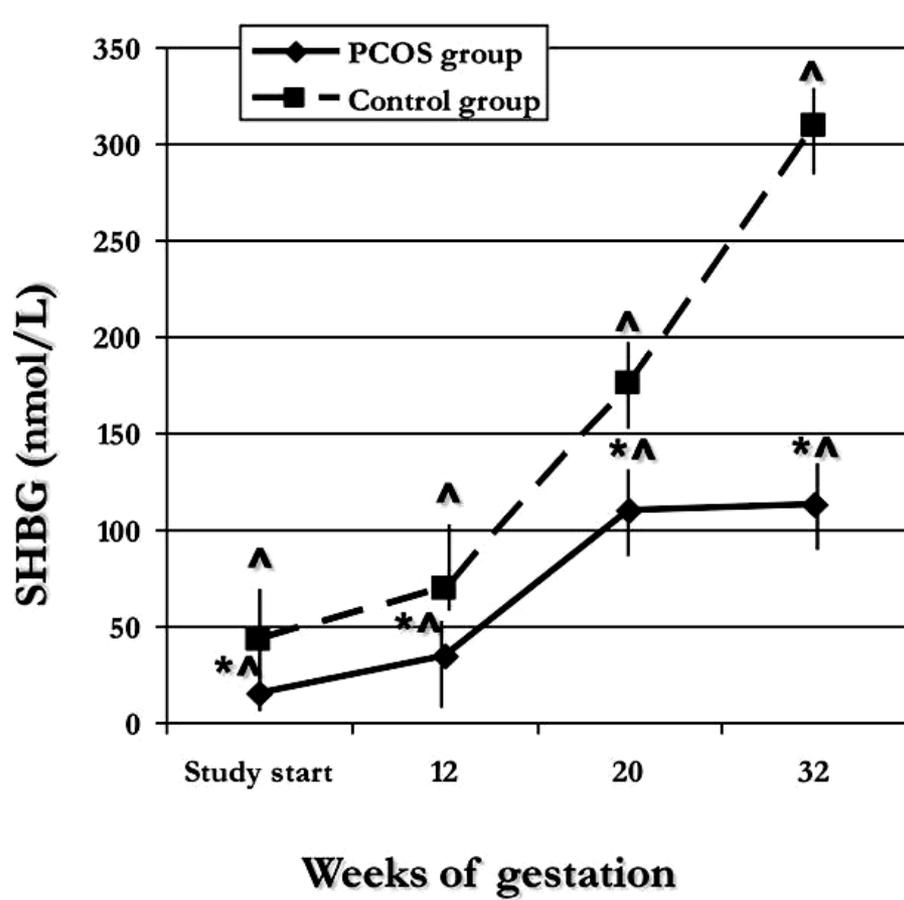
Relación entre fecundidad e IMC en Ovario Poliquístico



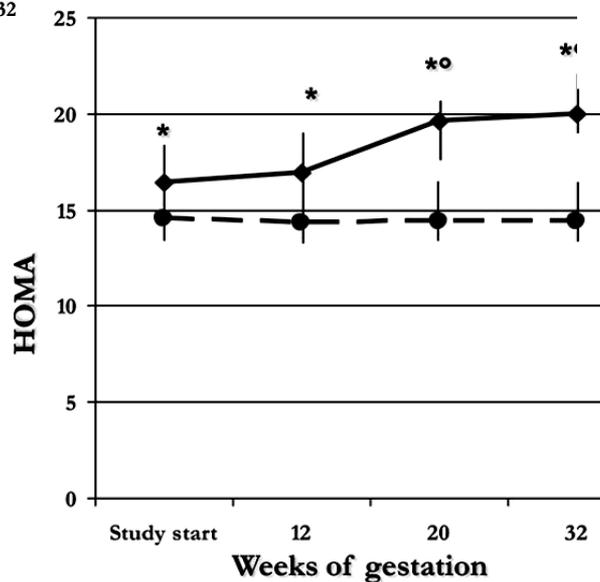
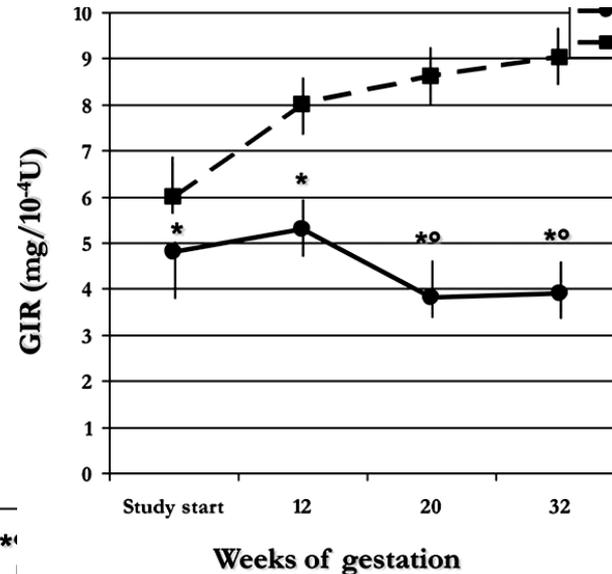
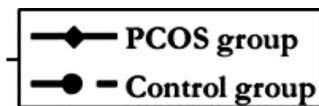
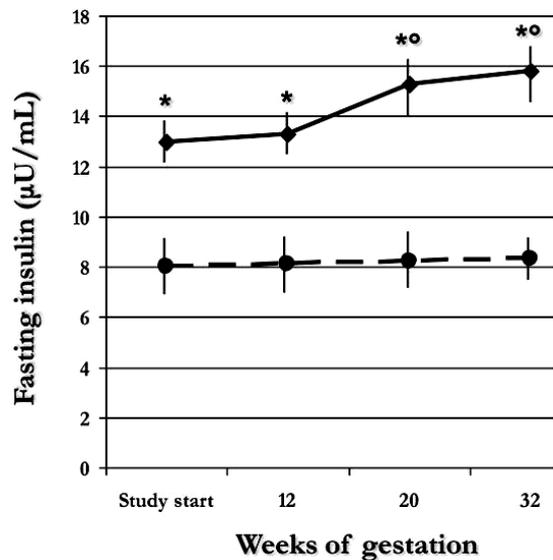
Cambio en niveles de andrógenos durante el embarazo en mujeres con SOP



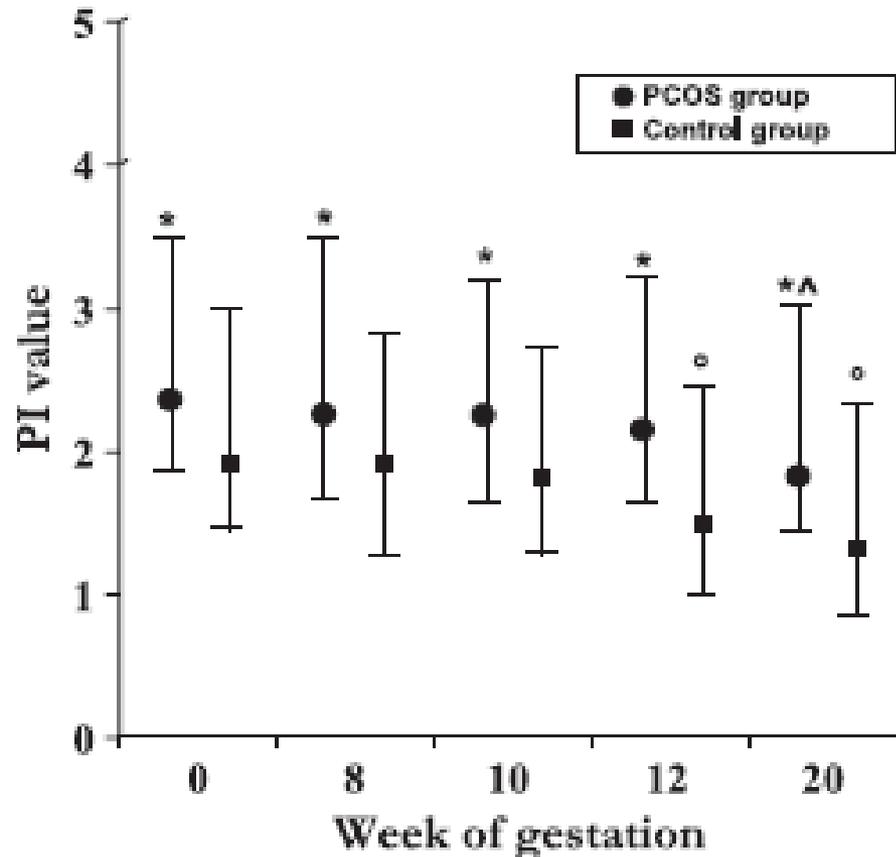
Cambio en niveles de SHBG e Índice de Testosterona libre durante el embarazo en mujeres con SOP y controles



Cambio en insulina, HOMA y Glucosa/insulina durante el embarazo en mujeres con SOP y controles



Índice de pulsatilidad de la arteria uterina en el embarazo en mujeres con SOP y controles

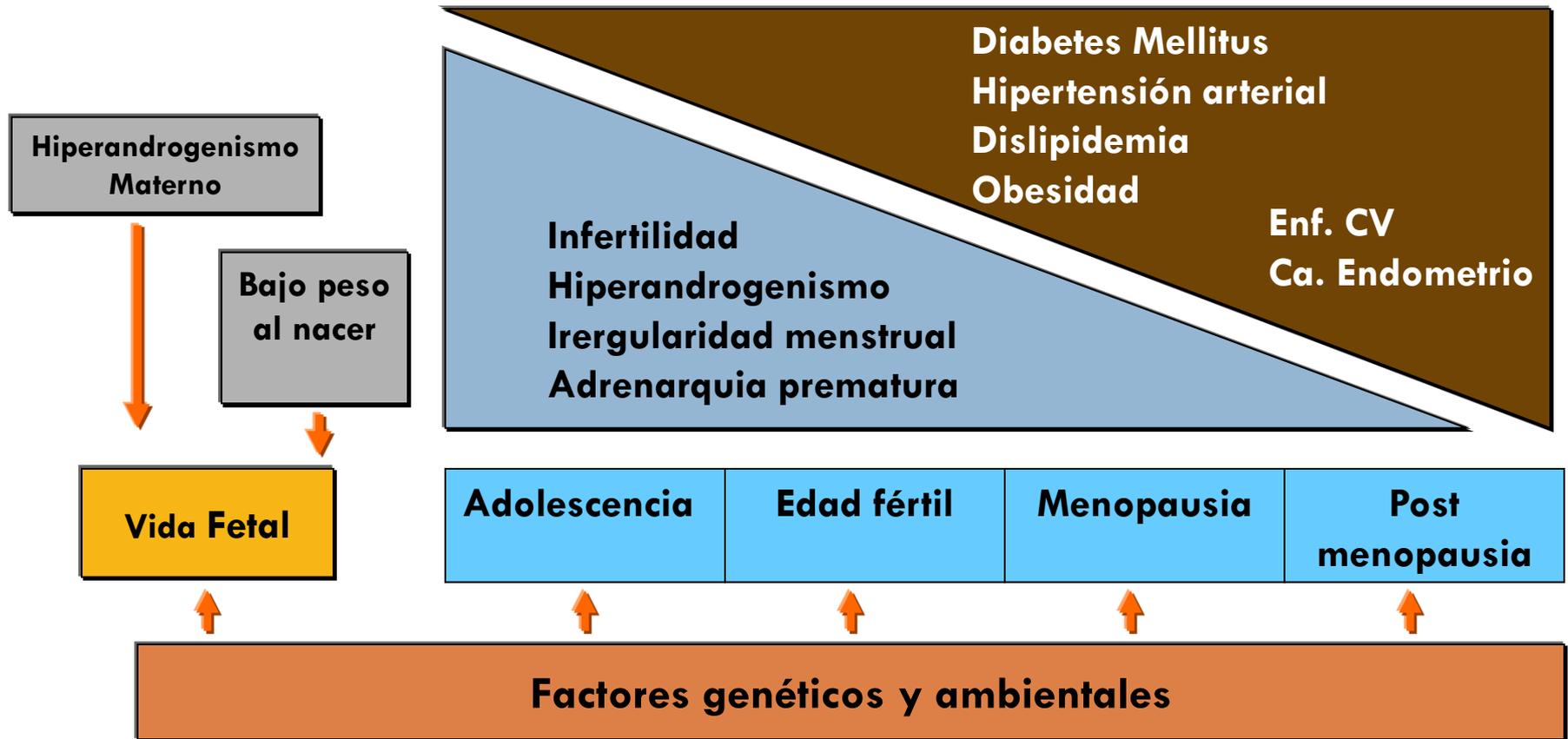


Desenlaces gestacionales y perinatales en mujeres con SOP

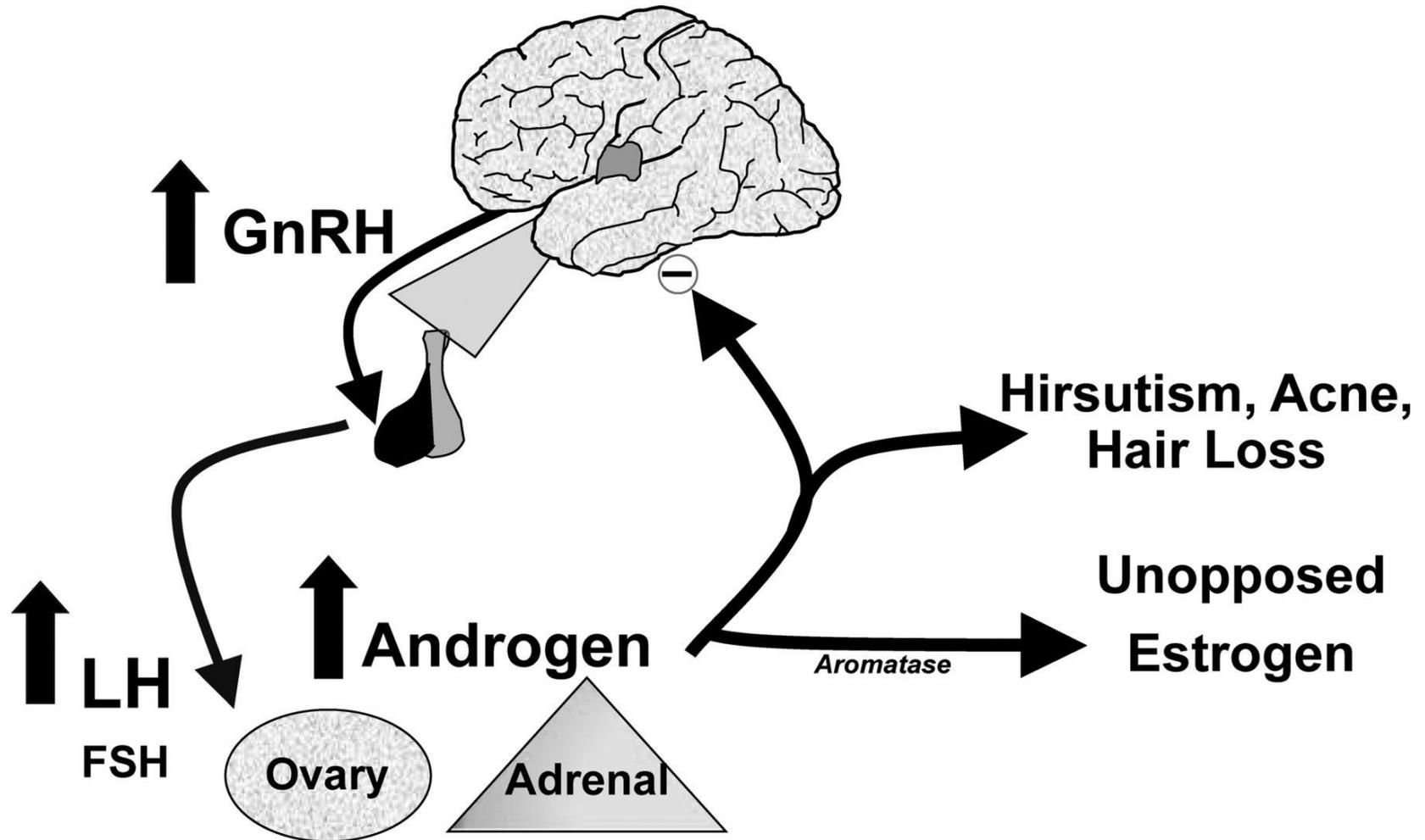
| | PCOS group (n = 70) | Control group (n = 69) | P |
|--|---------------------------------|---------------------------------|--------|
| Miscarriage, n (%) | 15 (21.4) | 6 (8.7) | 0.037 |
| PIH, n (%) | 11 (15.7) | 3 (4.5) | 0.011 |
| PE, n (%) | 7 (8.6) | 1 (1.4) | 0.031 |
| Gestational DM, n (%) | 13 (18.6) | 4 (5.8) | 0.022 |
| Antepartum haemorrhagia, n (%) | 21 (30.0) | 10 (14.5) | 0.028 |
| Gestational age at delivery (weeks) | 39 (2 IQR; 32–41 range) | 39 (2 IQR; 37–40 range) | 0.703 |
| Preterm delivery, n (%) | 5 (7.1) | 2 (2.9) | 0.253 |
| Type of delivery | | | |
| Spontaneous delivery | 43 (61.4) | 52 (75.4) | 0.059 |
| Instrumental delivery | 3 (4.3) | 1 (1.4) | |
| Caesarean delivery | 24 (34.3) | 16 (23.2) | |
| Birthweight (g) | 3100 (530 IQR; 1800–4000 range) | 3300 (700 IQR; 2120–4100 range) | 0.006 |
| NGA, n (%) | 51 (72.9) | 59 (85.5) | <0.001 |
| LGA, n (%) | 7 (10.0) | 4 (5.8) | |
| SGA, n (%) | 12 (17.1) | 6 (8.7) | |
| FGR, n (%) | 6 (8.6) | 4 (5.8) | 0.511 |
| Apgar score | | | |
| Five-minute Apgar score | 10 (1 IQR; 4–10 range) | 10 (0.5 IQR; 5–10 range) | 0.358 |
| <6 | 3 (4.3) | 1 (1.4) | 0.317 |
| >6 | 67 (95.7) | 68 (98.6) | |
| Fetal malformations, n (%) | 1 (1.4) | 0 (0.0) | 0.319 |

DM, diabetes mellitus; FGR, fetal growth restriction; PE, pre-eclampsia; PIH, pregnancy-induced hypertension. The total percentage is more than 100 for the coexistence of two or more conditions.

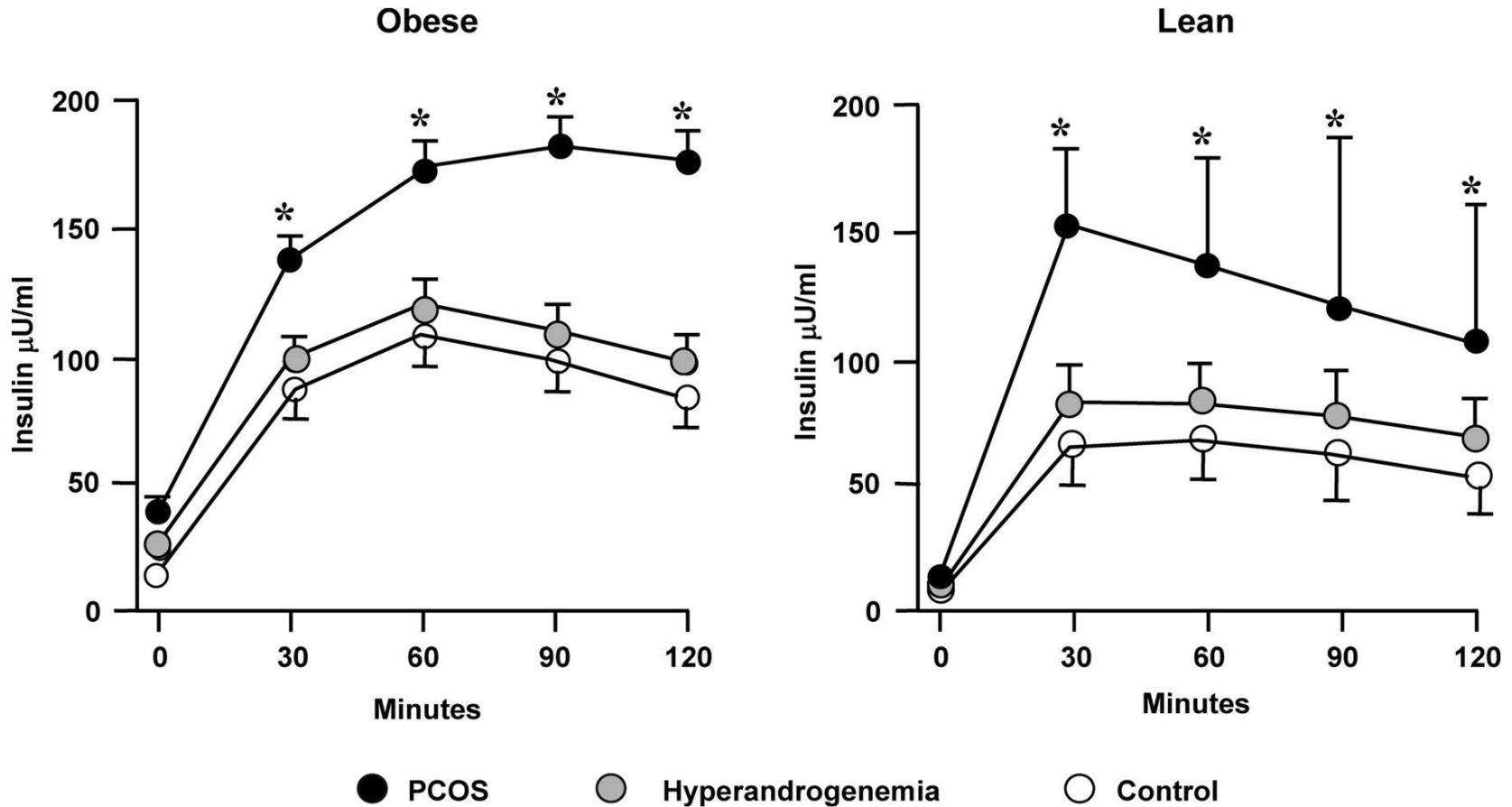
Manifestaciones del ovario poliquístico a través de la vida



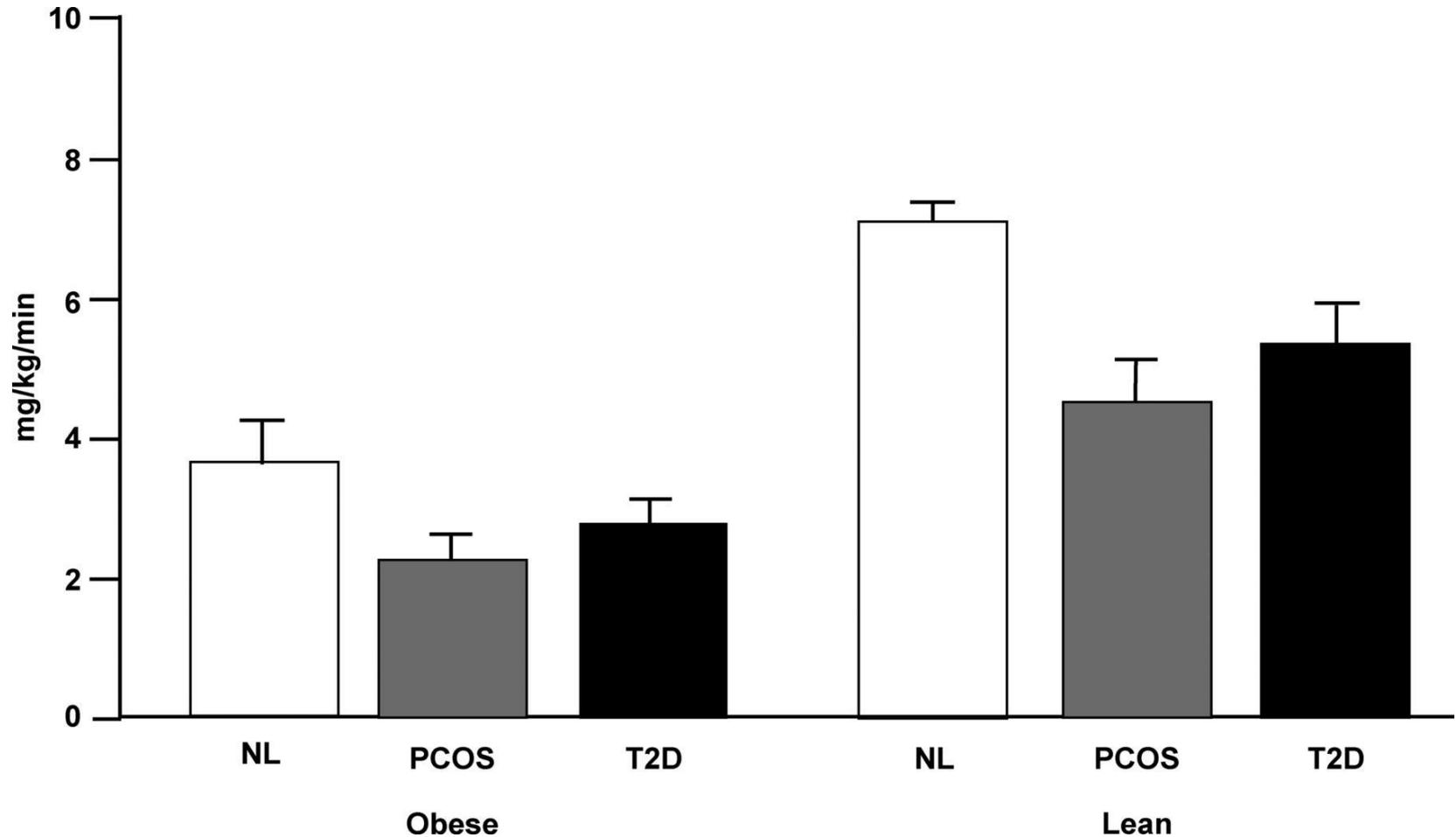
Fisiopatología del Ovario Polquístico



Respuesta insulínica al TTOG en mujeres con ovario poliquístico, hiperandrogenismo ovulatorio y controles

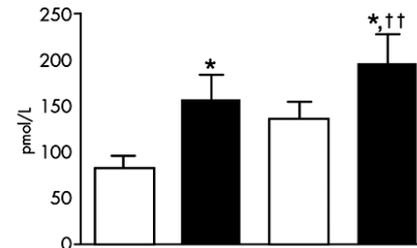
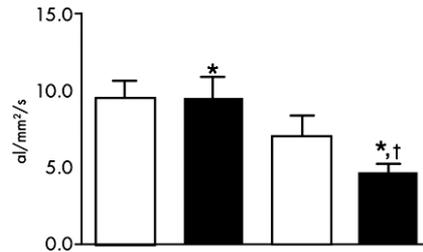


35%-40% menor IMGD en mujeres con SOP, independiente de la obesidad , en relación a controles

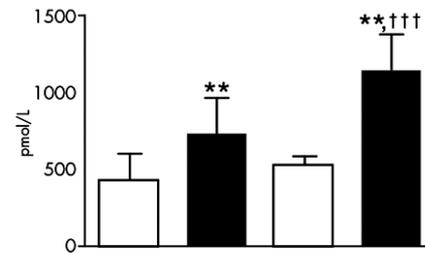
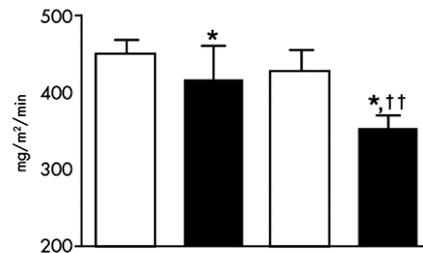


Acción de la insulina en adipocitos SC y en vivo

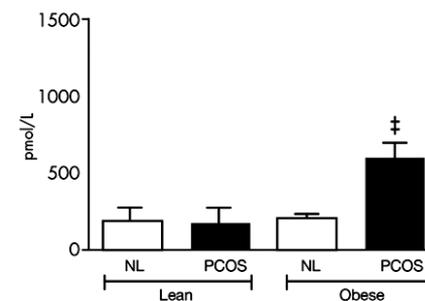
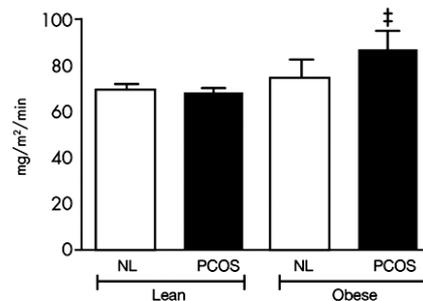
A Subcutaneous Adipocytes



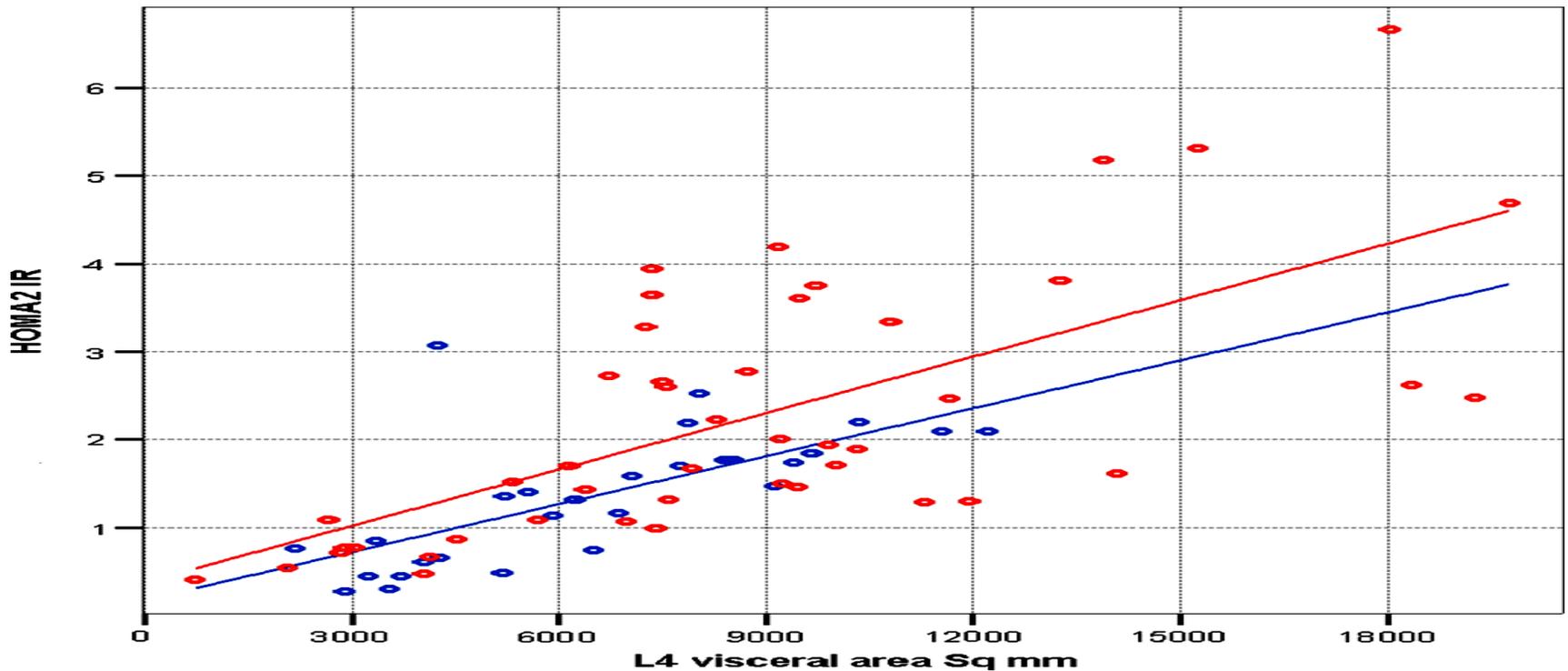
B Muscle



C Liver

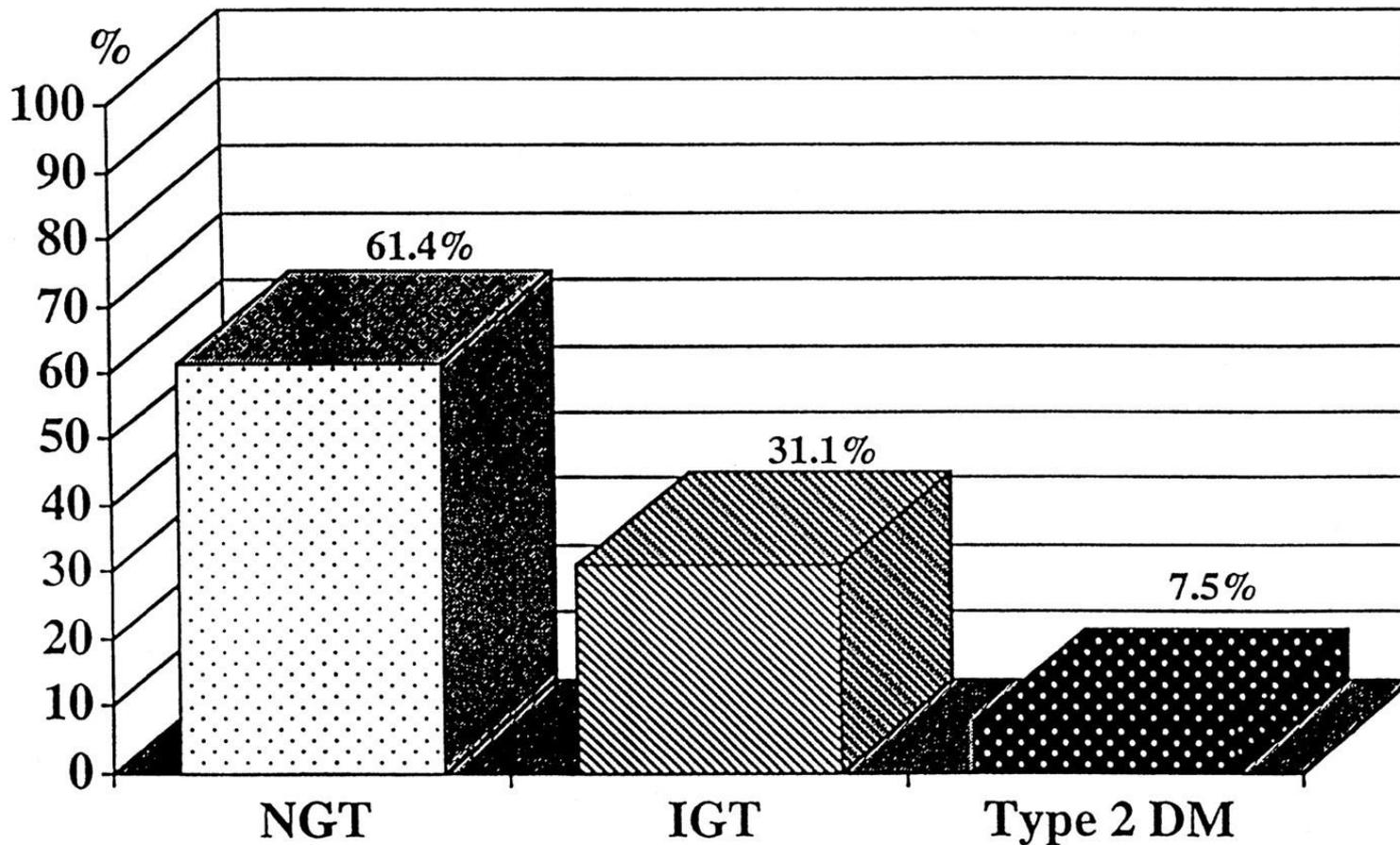


Resistencia a la insulina y grasa visceral en mujeres con SOP y controles

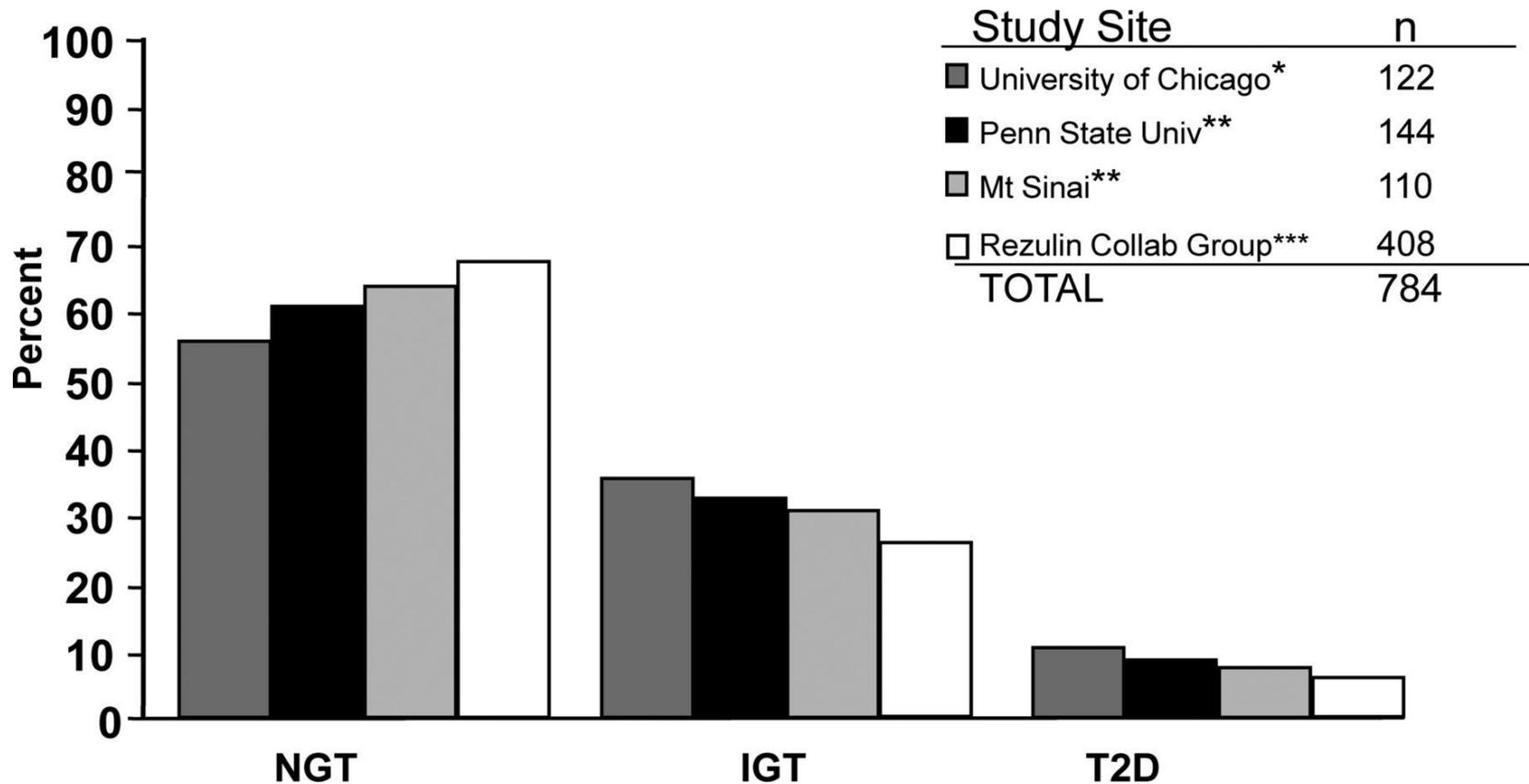


- SOP
- Controles

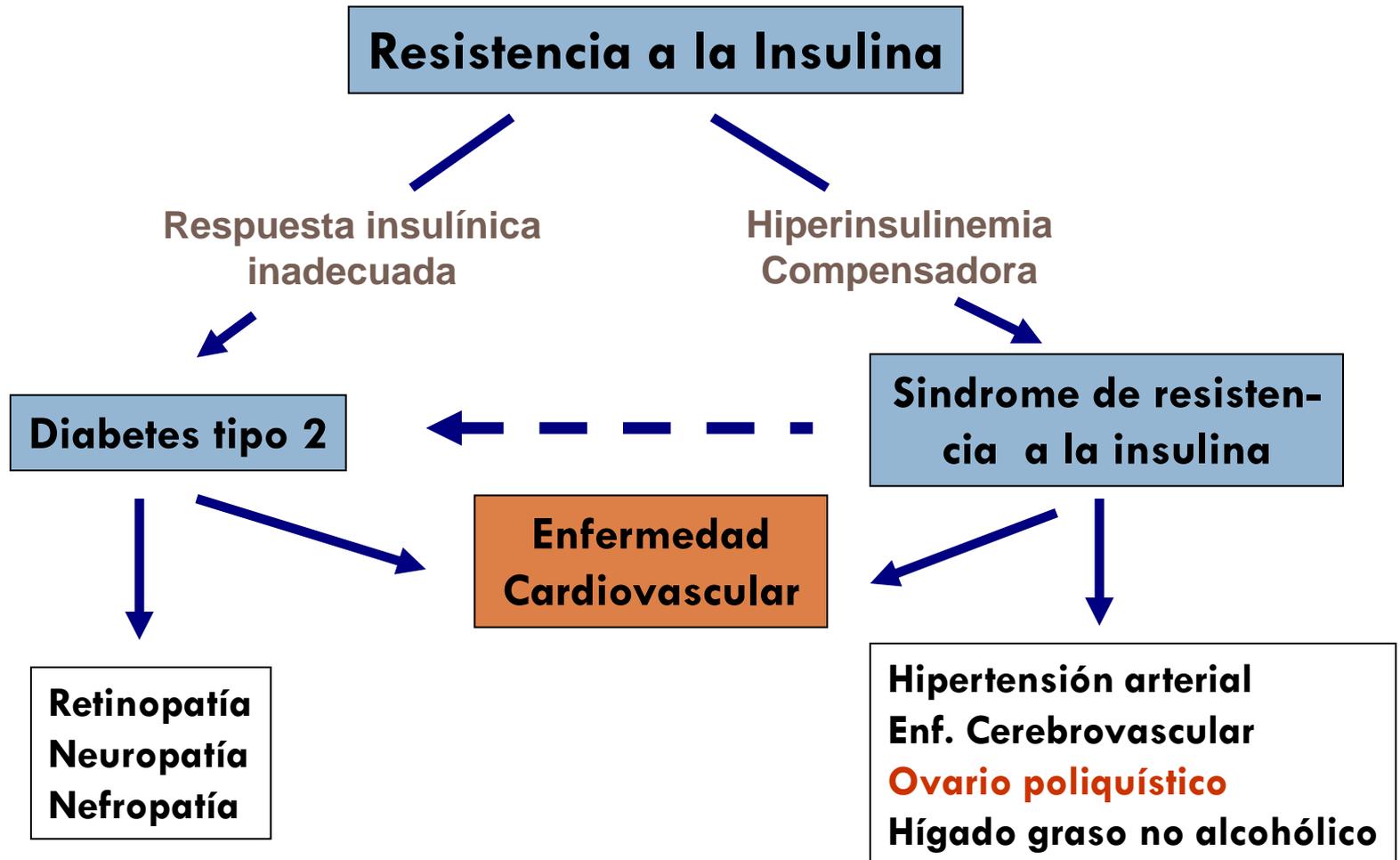
Prevalencia combinada de Intolerancia a la glucosa y Diabetes 2 (WHO) en 254 mujeres con SOP



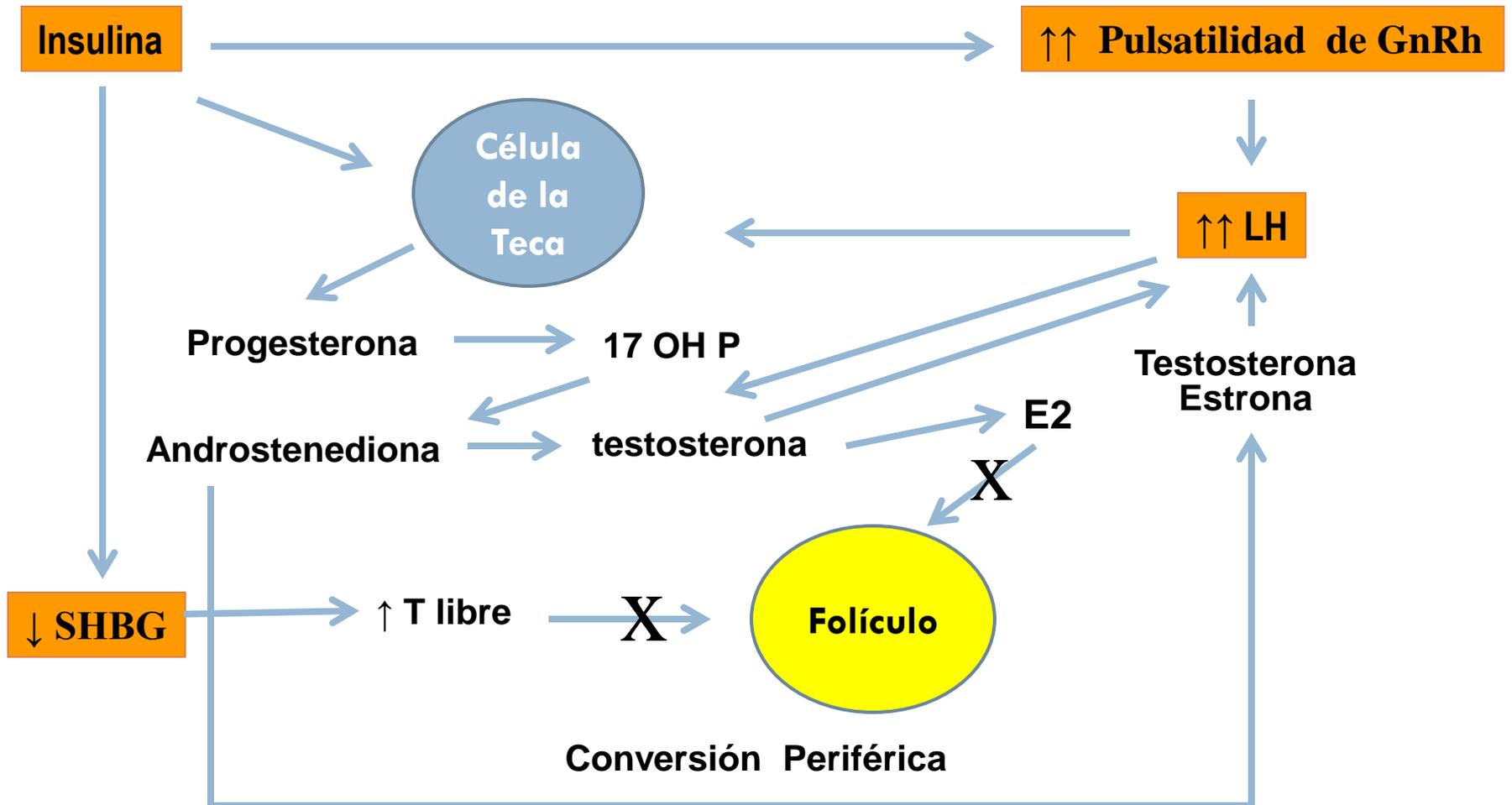
Prevalencia incrementada de ITG y DM2 en 4 cohortes multiétnicas



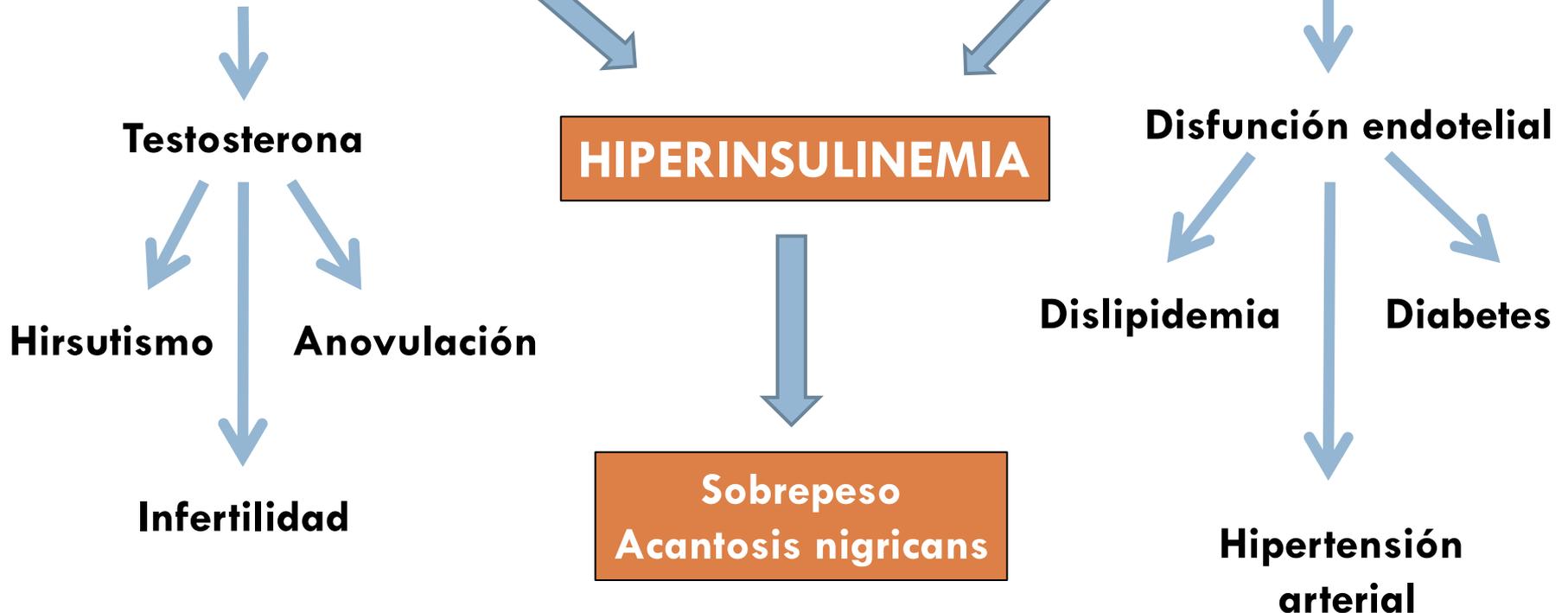
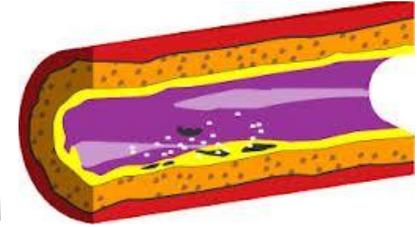
Síndrome de Resistencia a la Insulina



Fisiopatología del ovario poliquístico



Insulina y Ovario Poliquístico



Función secretora del Tejido adiposo

Obesidad: Factores Desfavorables

Peso normal: Factores Favorables

Resistina

Adiponectina ↓

TNF α

Leptina ↑

Interleuquinas

Visfatina

RBP4

Inflamacion crónica leve
Resistencia a leptina
Resistencia a Insulina
Diabetes mellitus
Aterosclerosis

Adipoquinas y Ovario Poliquístico

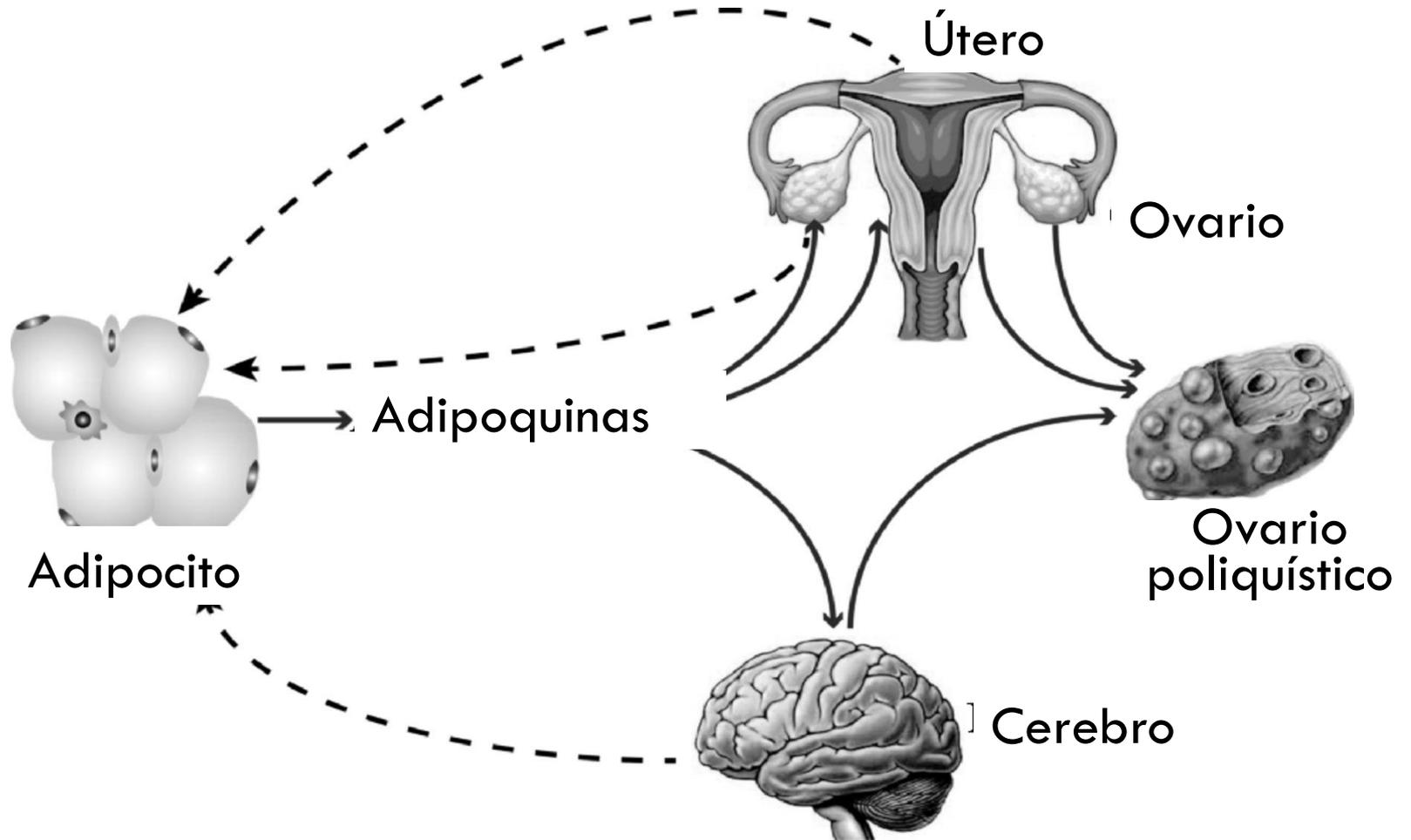
Adipoquinas no selectivas del tejido adiposo

| | |
|---------------------|---------|
| RBP4 | Elevada |
| Lipocalina-2 (LCN2) | Elevada |
| Quemerina | Elevada |

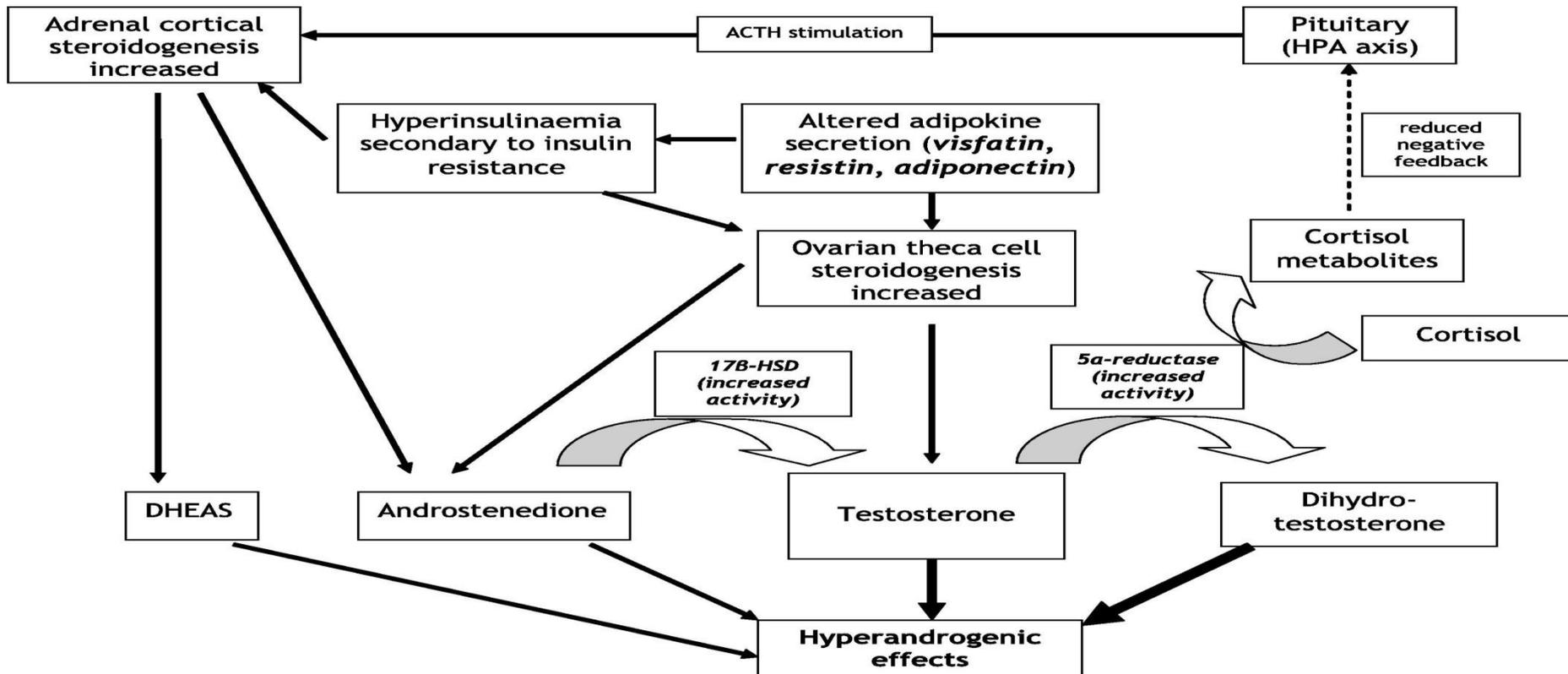
Adipoquinas y Ovario Poliquístico

| Adipoquinas selectivas del tejido adiposo | |
|---|--------------------|
| Leptina | Elevada o similar |
| Adiponectina | Reducida o similar |
| Omentina-1 | Disminuida |
| Visfatina | Elevada o similar |
| Resistina | Elevada o similar |

Relación de la obesidad con Síndrome de Ovario Poliquístico a través de adipocinas

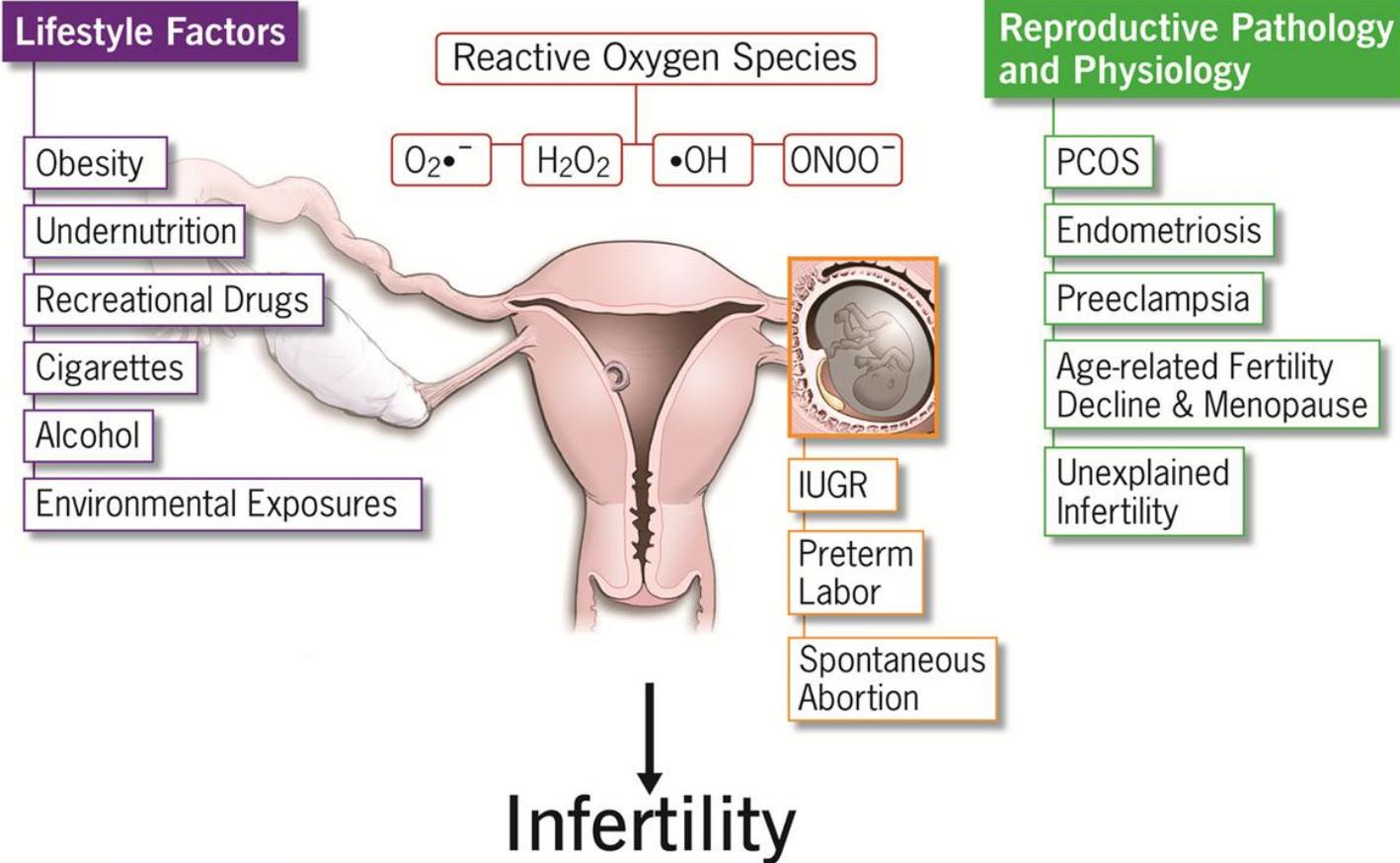


Posibles mecanismos de asociación entre la disfunción del adipocito y el hiperandrogenismo en el síndrome de ovario poliquístico

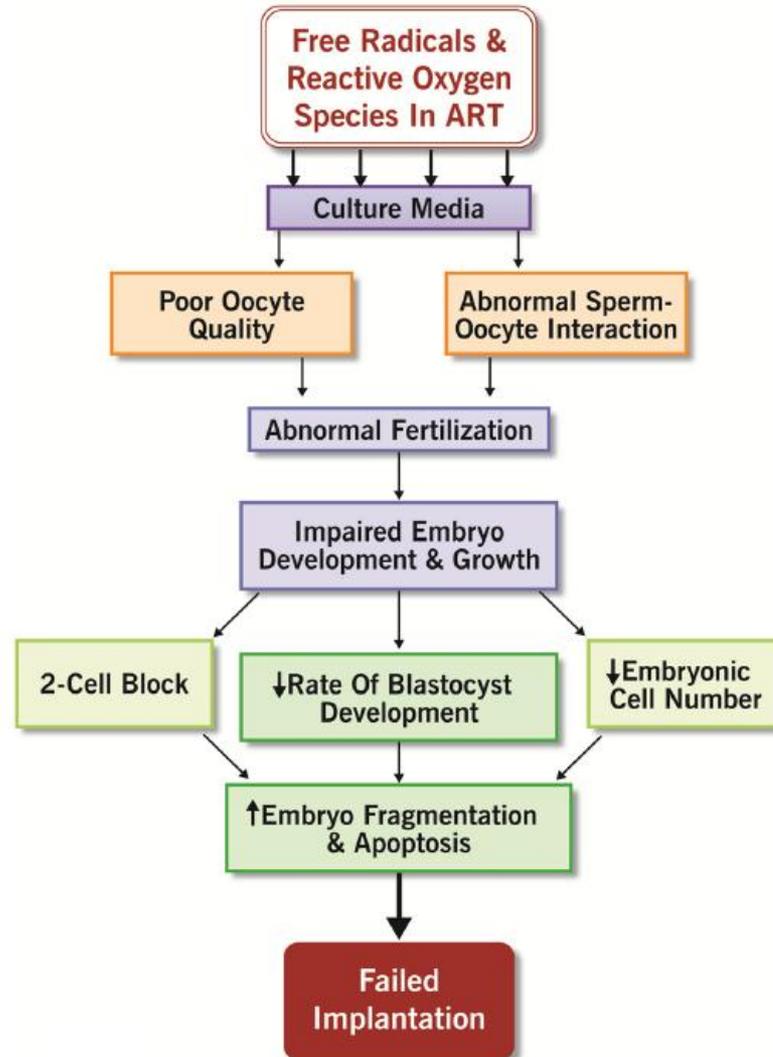


DHEAS = Dehydroepiandrosterone Sulphate; 17 β -HSD = 17 Hydroxysteroid Dehydrogenase; HPA = Hypothalamo-Pituitary Adrenal.

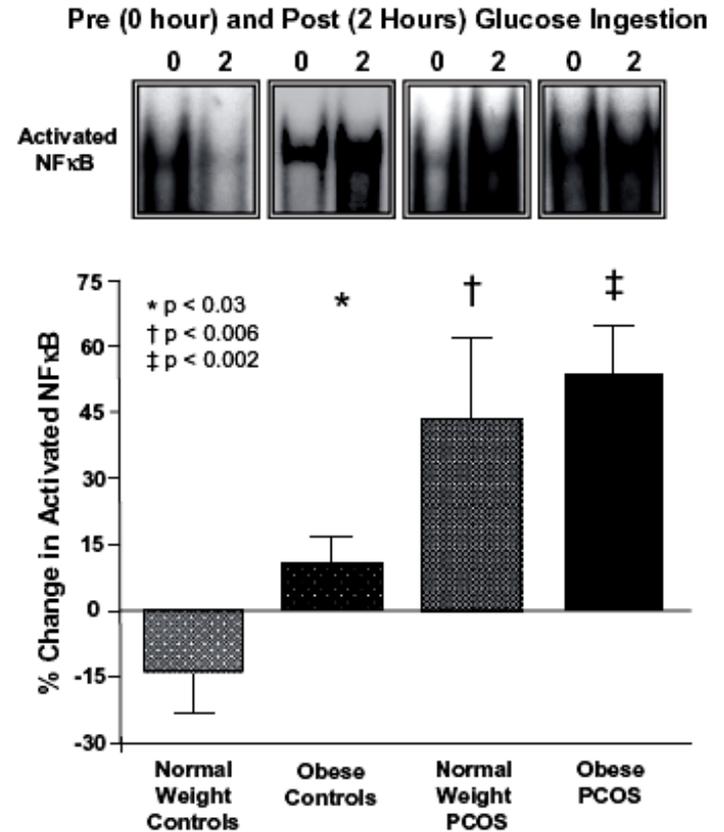
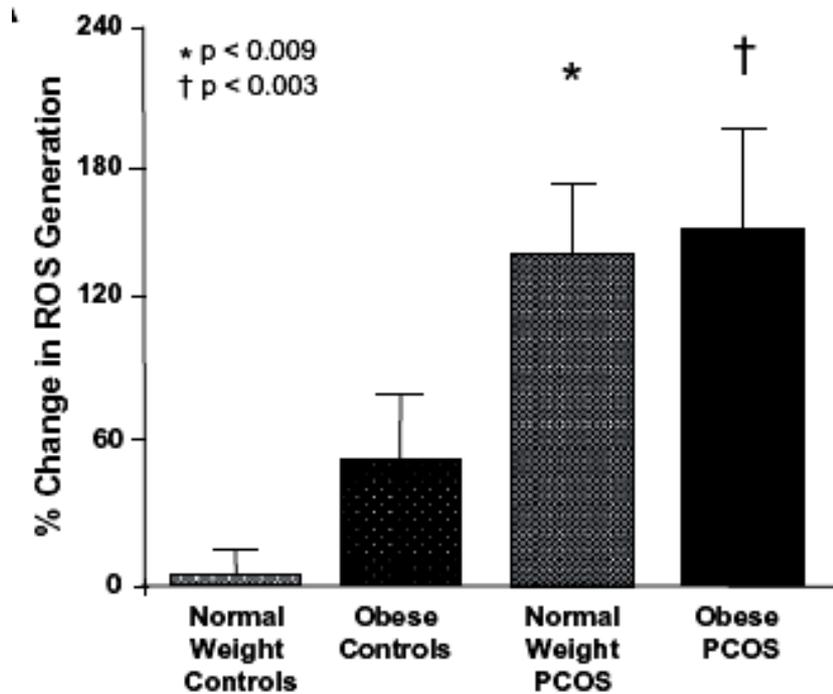
Estrés Oxidativo y Salud Reproductiva



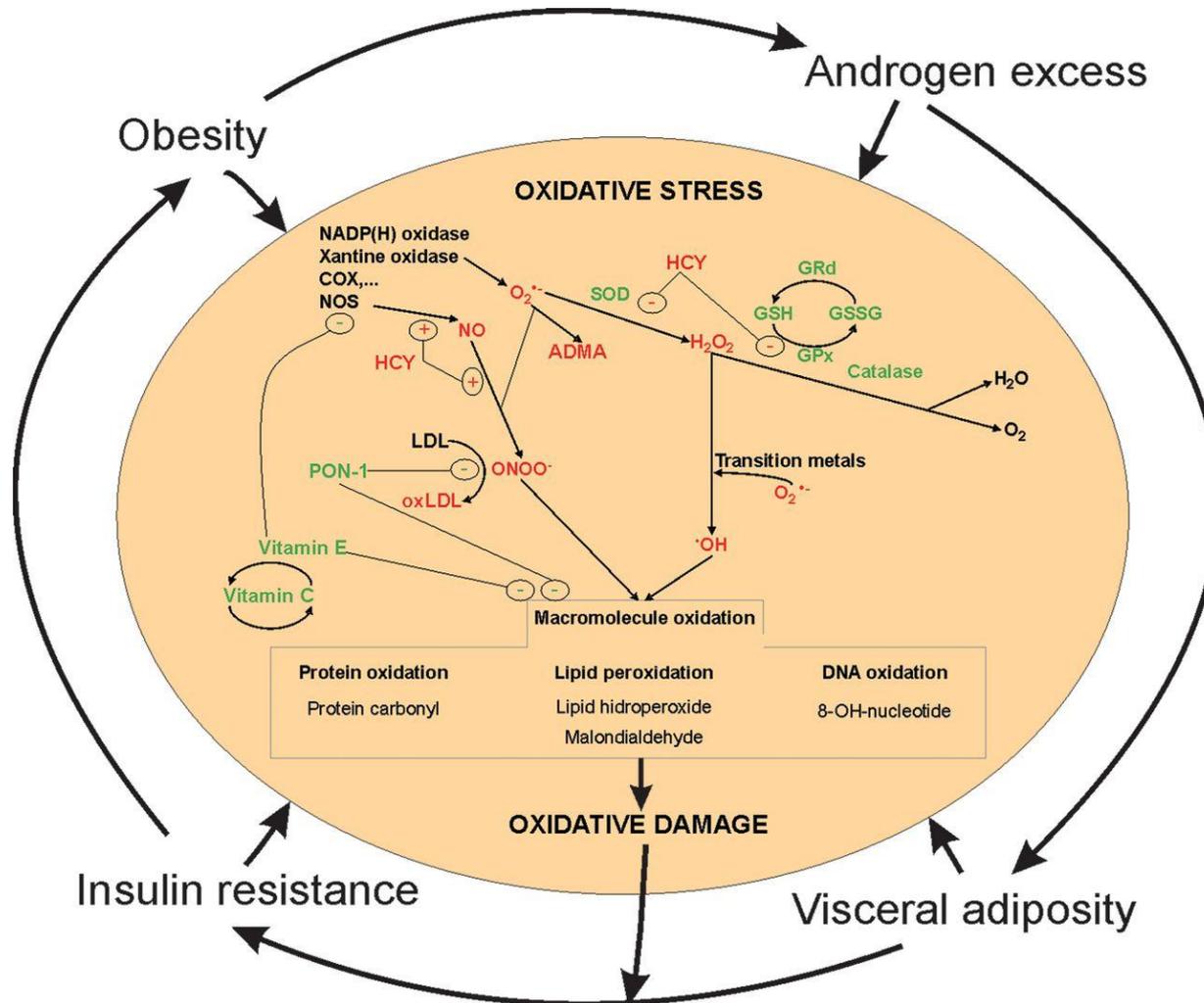
Estrés Oxidativo y Salud Reproductiva



ERO y Factor Nuclear $\kappa\beta$ en SOP



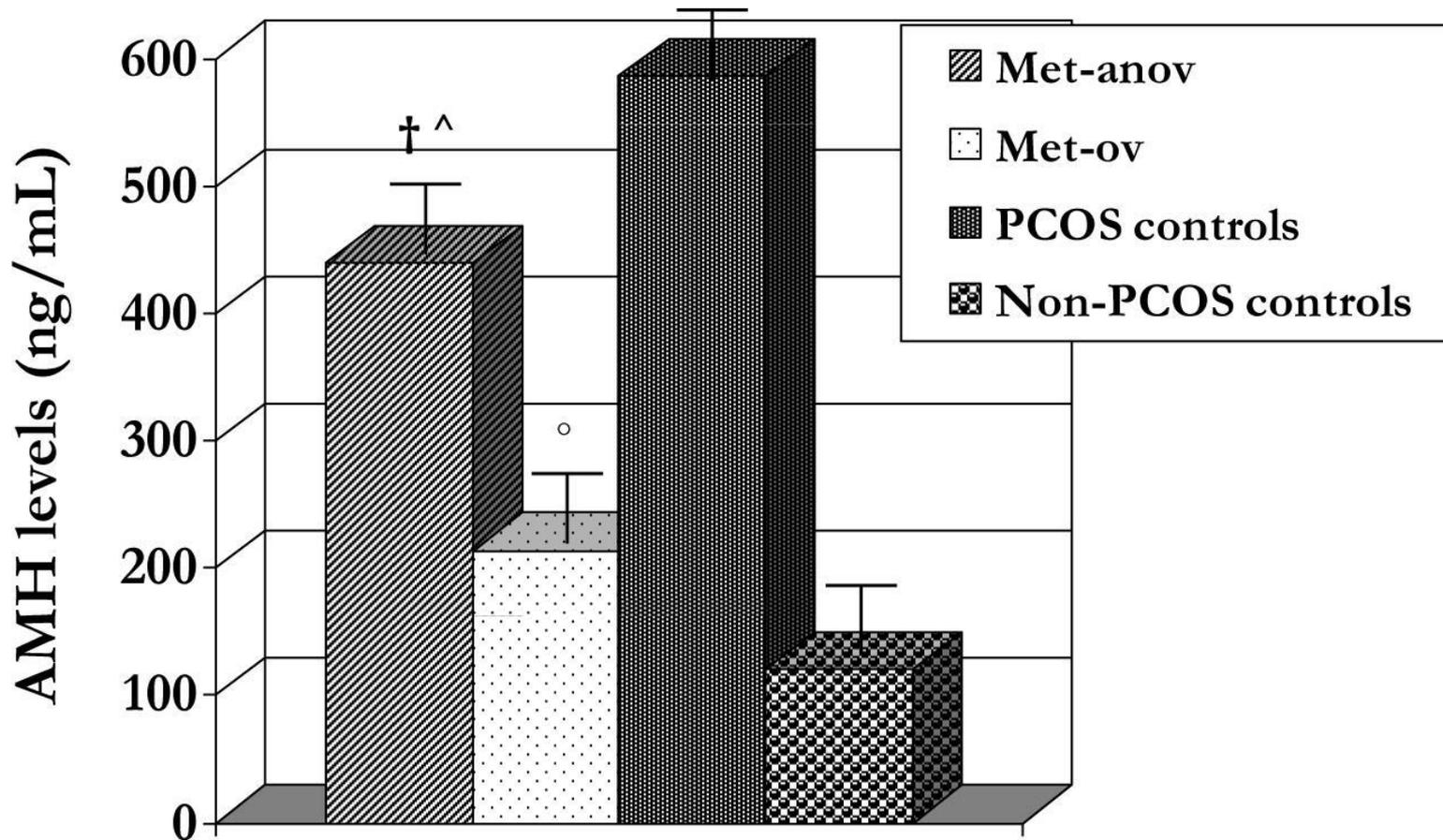
Estrés oxidativo en el Síndrome de Ovario Poliquístico



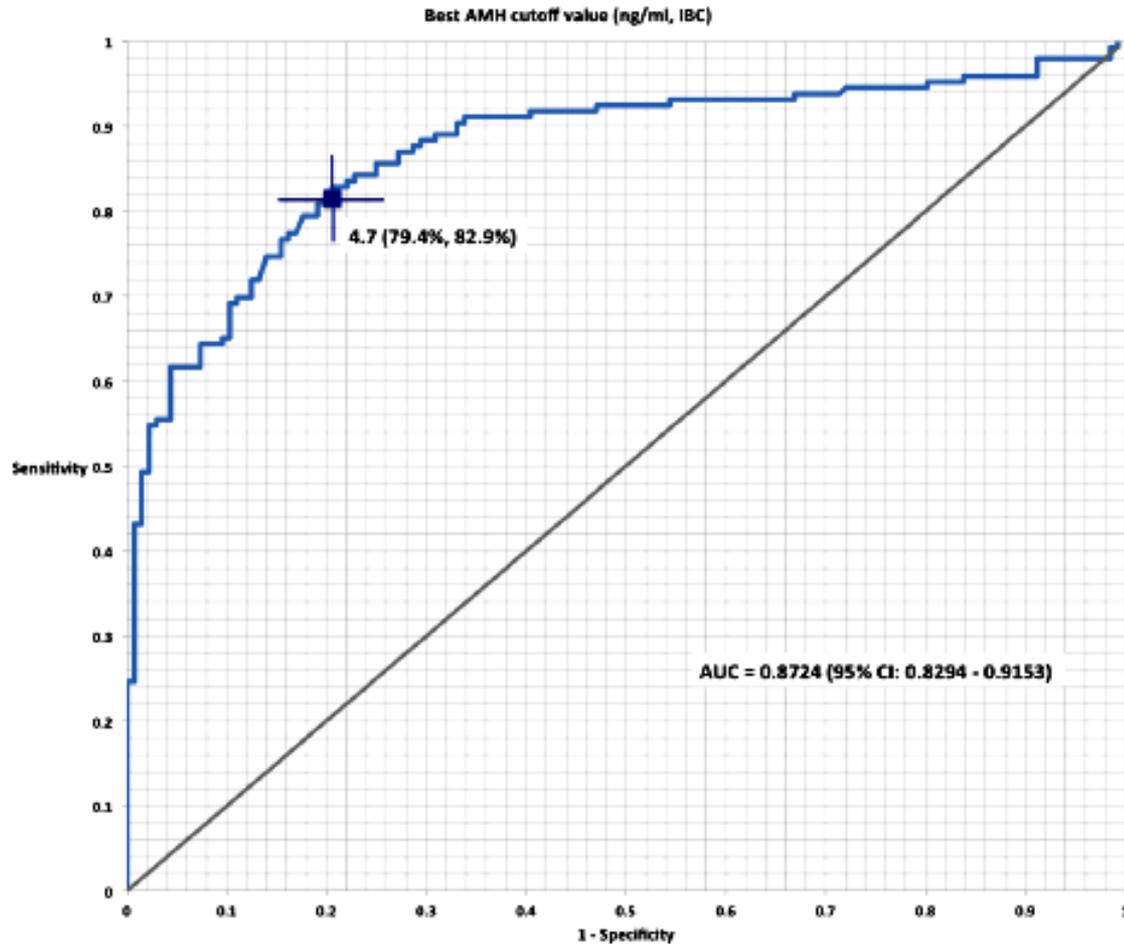
Alteraciones foliculares en SOP

- Mayor número de folículos pre antrales
- Falla en el desarrollo folicular a la fase antral
- Degeneración de las células de la granulosa
- Hiperplasia de células tecaes
- Hipersensibilidad de la granulosa al FSH
- Defecto primario de las células tecaes para la producción de andrógenos

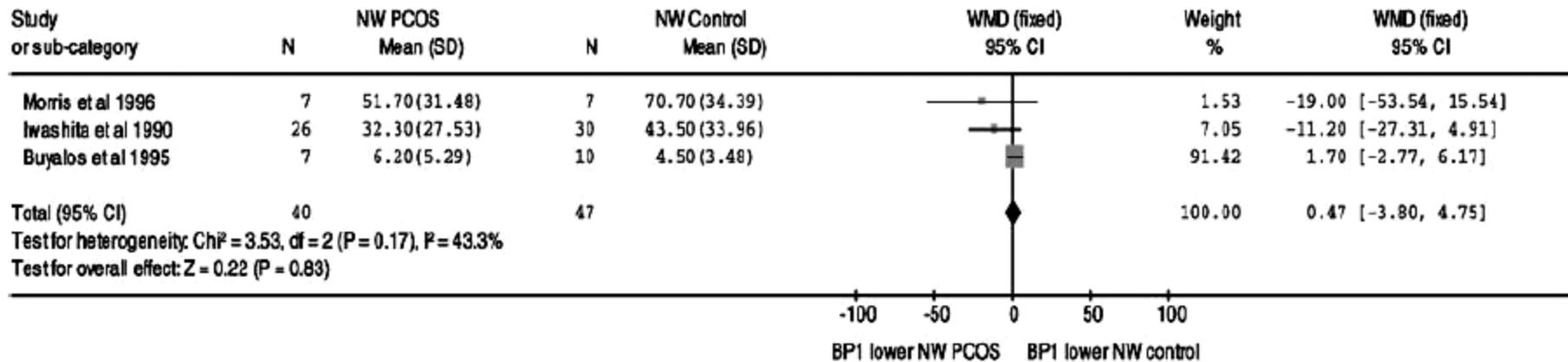
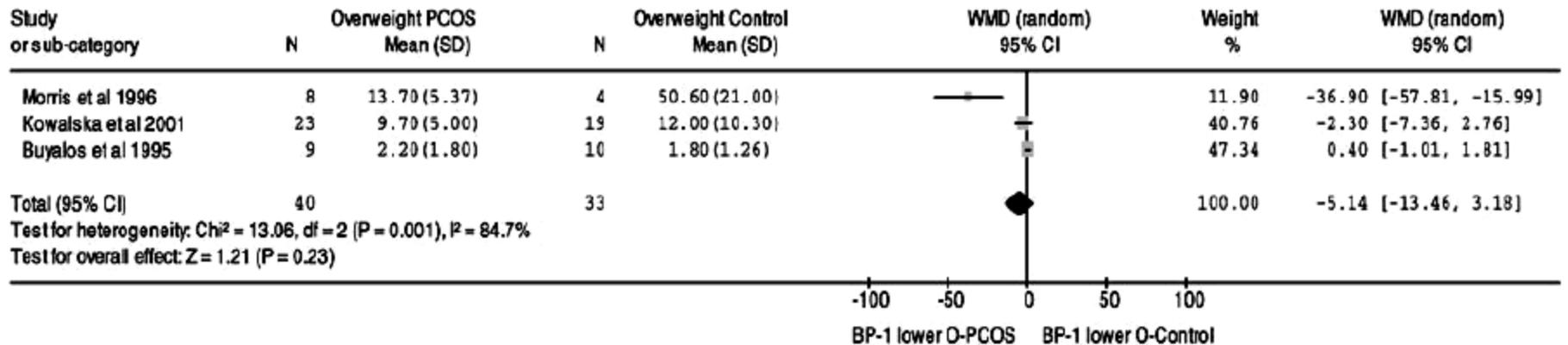
Niveles séricos y foliculares de hormona antimulleriana en mujeres con SOP



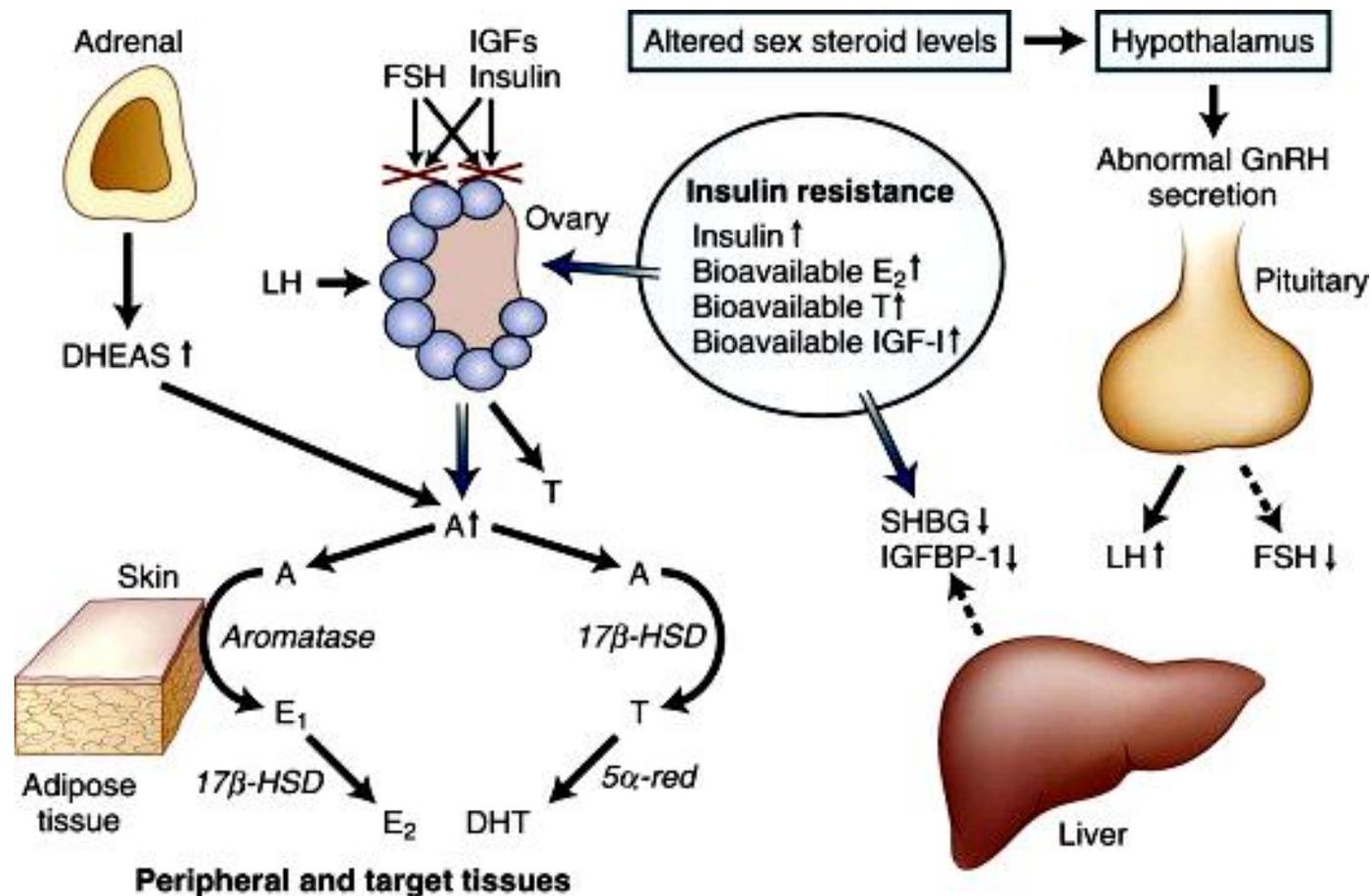
Hormona Antimulleriana para el diagnóstico de Síndrome de Ovario Poliquístico



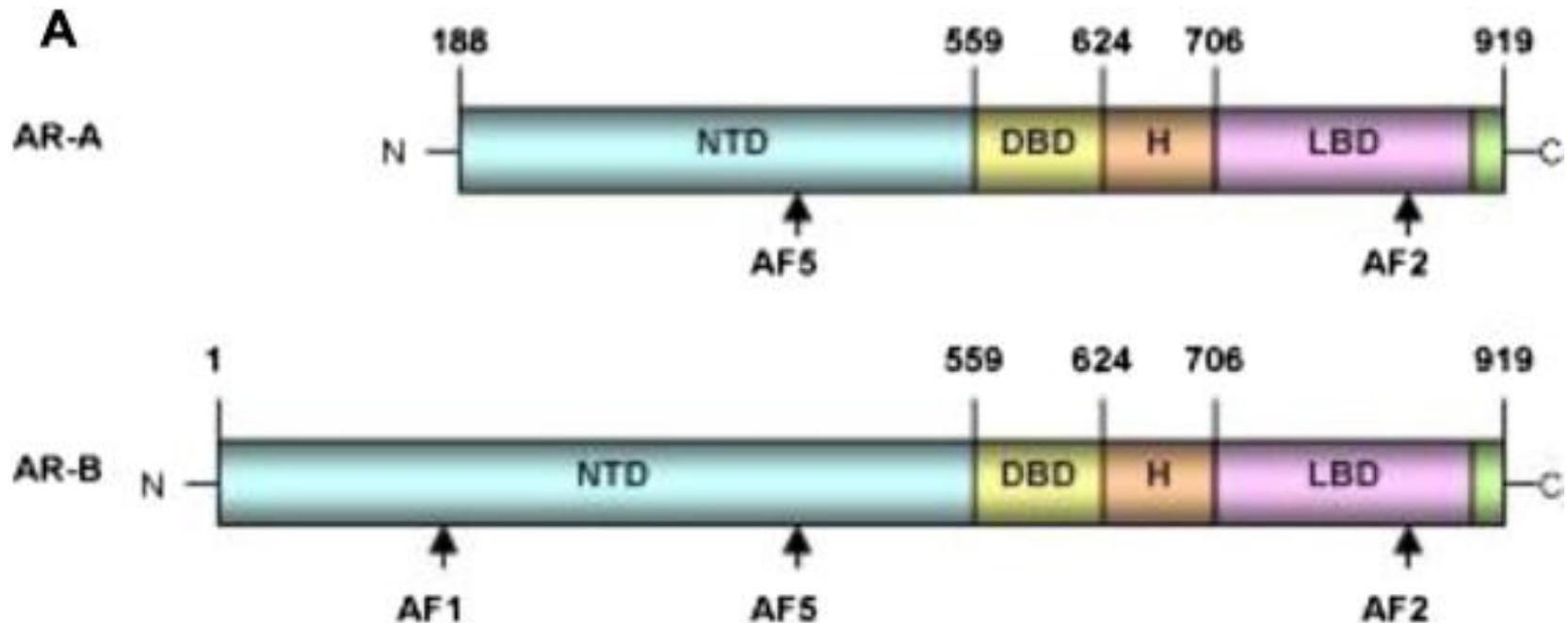
IGFBP-1 y Síndrome de ovario poliquístico



Fisiopatología del Síndrome de Ovario Poliquístico



Receptor de andrógenos



NTD: Dominio aminoterminal

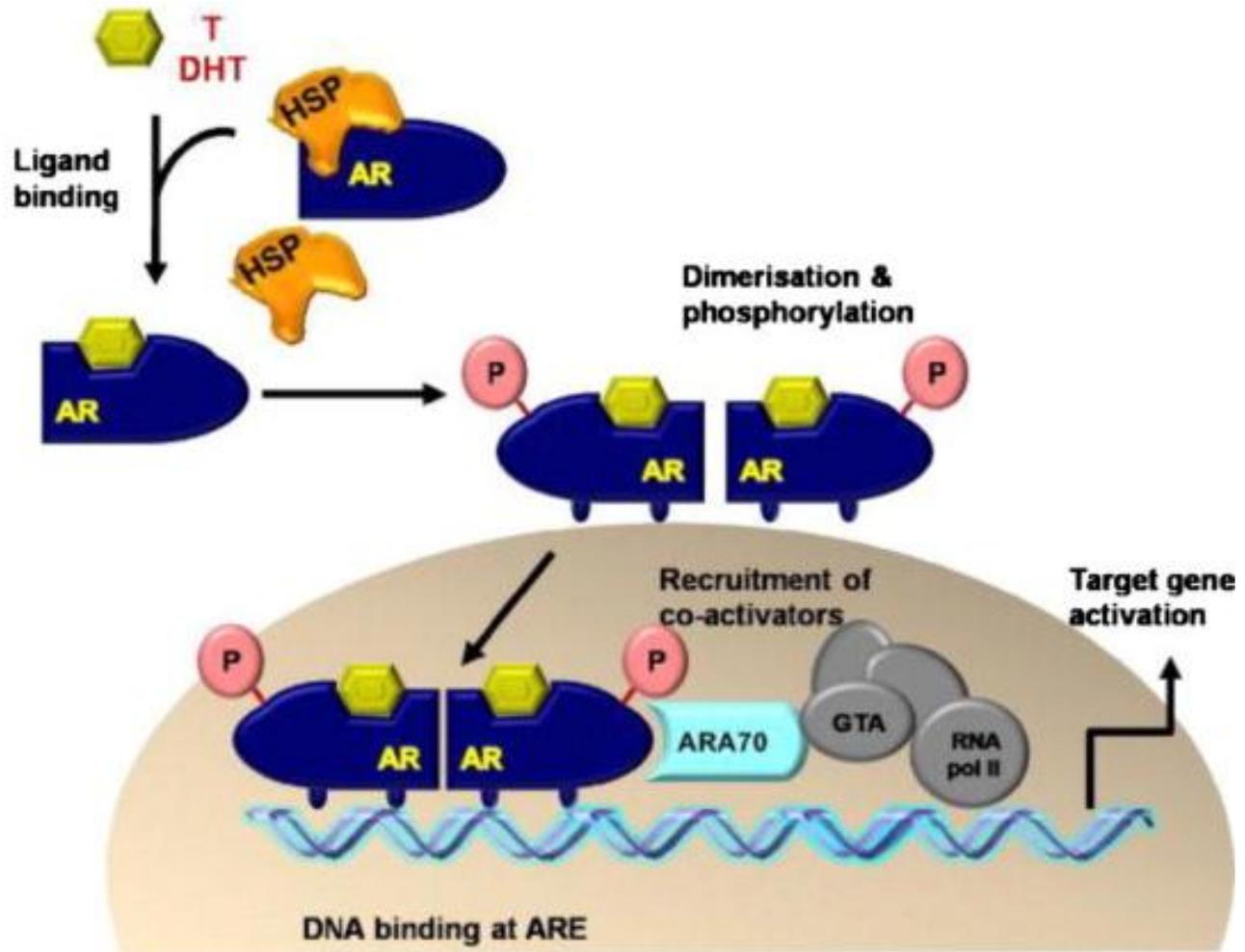
AF: Funcion activadora

DBD: Dominio de unión al DNA

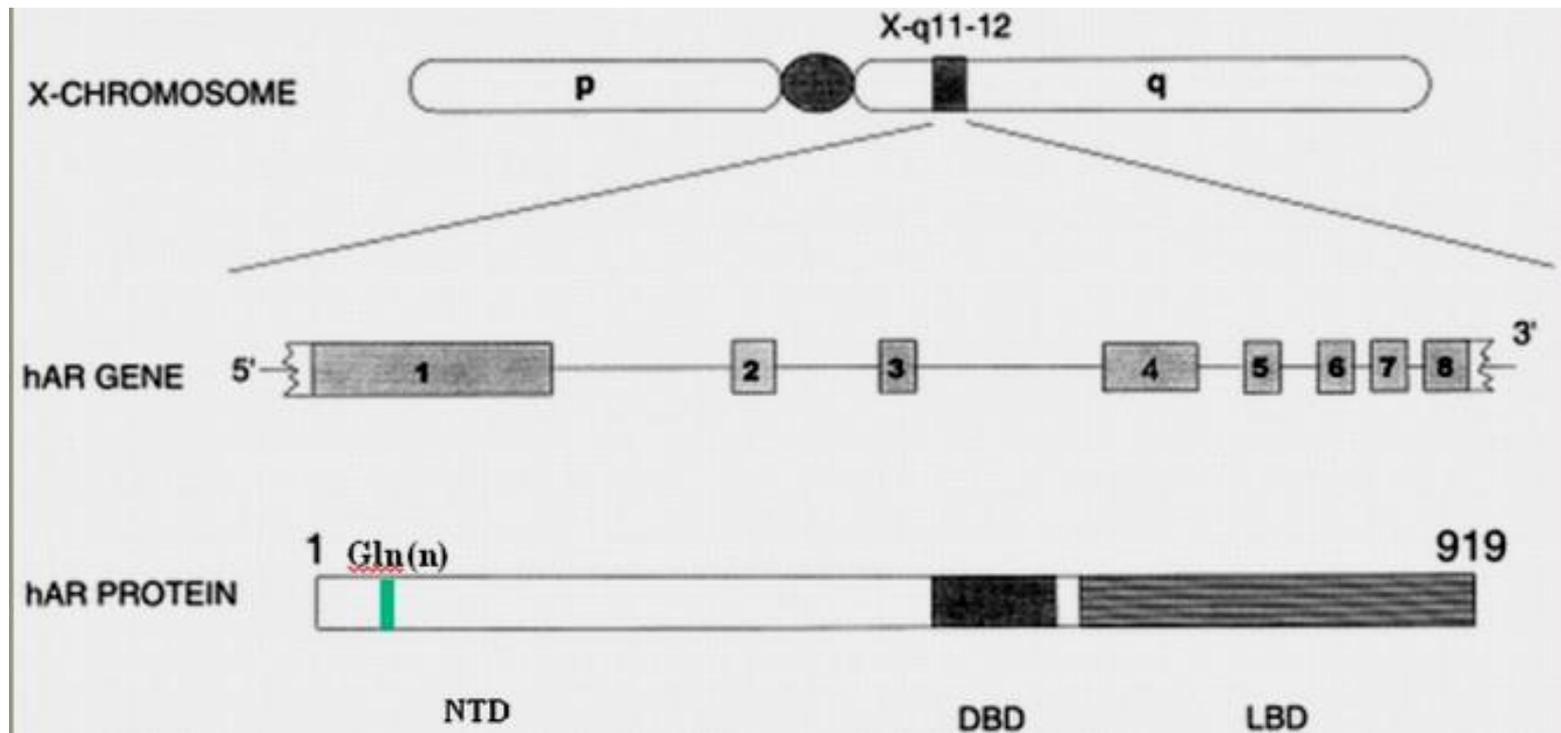
H: Región bisagra

LBD: Dominio de unión a hormona

Receptor de andrógenos



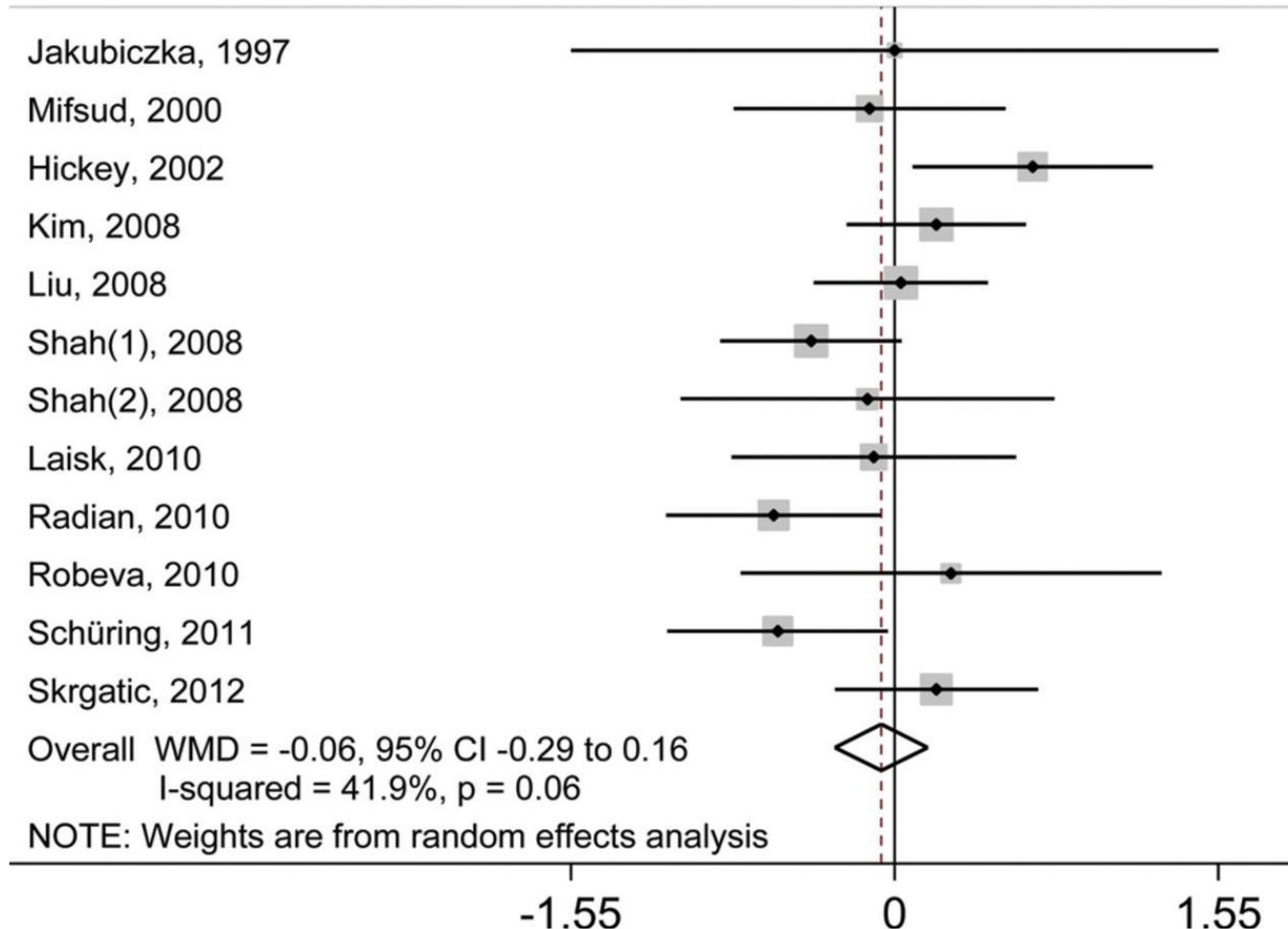
El gen del Receptor de Andr6genos



Polimorfismo del Receptor de Andrógenos

- ❑ Codificado en Xq11–q12
- ❑ Tiene polimorfismo en el exon 1, repeticiones del trinucleotido CGA que codifica residuos de poliaminas
- ❑ Repeticiones > de 40, producen atrofia muscular bulbo espinal
- ❑ Repeticiones menores se asocian a cáncer de próstata agresivo, hirsutismo, pubertad precoz y mayores a infertilidad masculina y cáncer de mama prematuro.

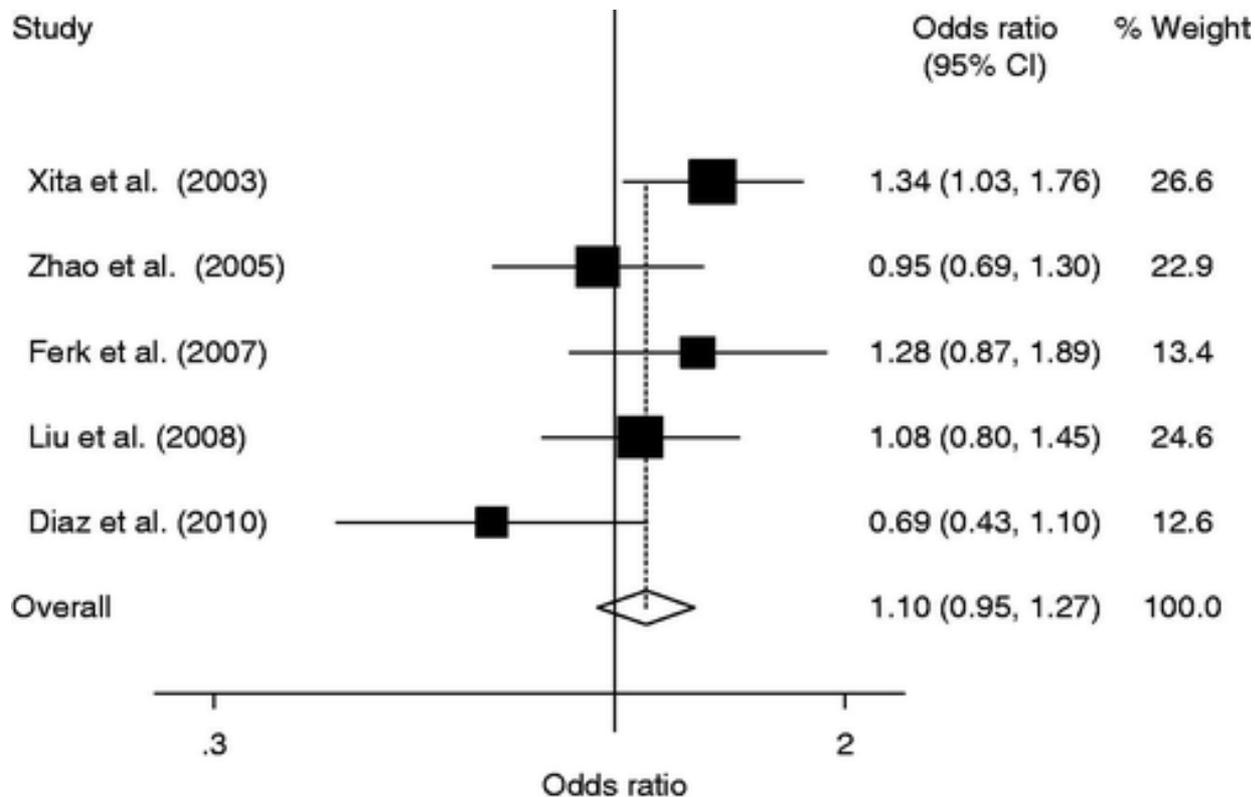
Meta-análisis de 12 estudios que reportan repeticiones CAG del gen del AR en SOP



Posibles genes involucrados en el Síndrome de Ovario Poliquístico, de acuerdo a Estudios de Asociación

- Fibrillin 3 (FBN3, 19p13.2)
- Insulina
- Receptor de Insulina
- Substrato del receptor de Insulina-1 (IRS-1):Arg972
- Factor de transcripción 7-like2 (TCF7/L2)
- Calpaina 10 (CAPN10)
- Gen asociado a la grasa y obesidad (FTO)
- Globulina ligadora de hormonas sexuales (SHBG): TAAAA

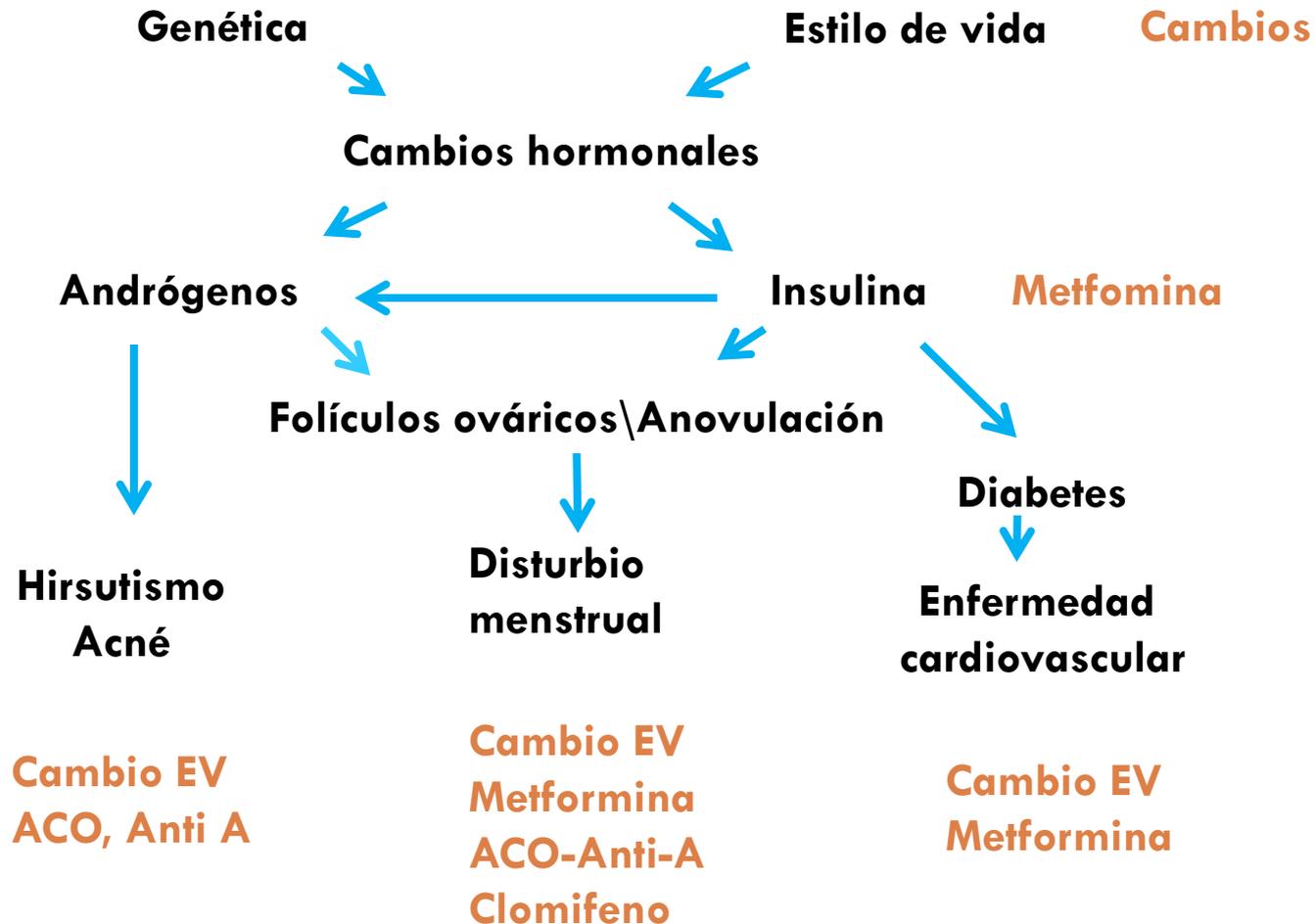
Asociación entre el polimorfismo TAAAA del gen SHBG y Síndrome de ovario poliquístico: Revisión sistemática y Meta-análisis



Manejo del Síndrome de Ovario Poliquístico

- Modificar el régimen alimentario
- Incrementar la actividad física
- Higiene del sueño
- Manejo del estrés
- Disminuir el riesgo cardiovascular
- Tratar las manifestaciones fenotípicas

Blancos de Tratamiento en SOP

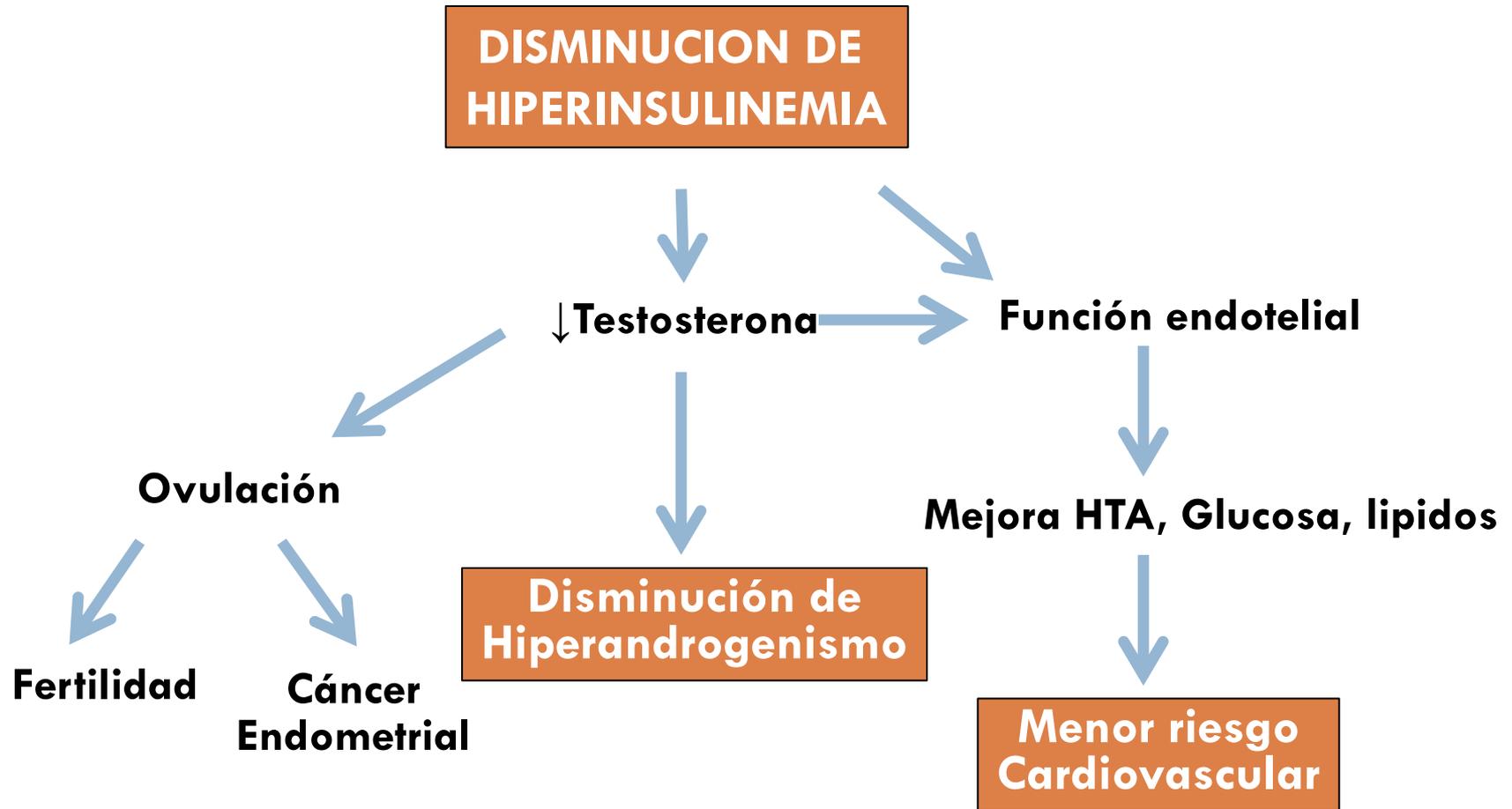


Metas de colesterol en SOP de acuerdo a presencia de factores de riesgo

| Fenotipo | Riesgo CV | LDL-C, mg/dl | Col no HDL, mg/dl |
|---|-----------|--------------|-------------------|
| SOP | Usual | ≤ 130 | ≤ 160 |
| SOP: obesidad, HTA, dislipidemia, tabaquismo, ITG, EVSC | Mayor | ≤ 130 | ≤ 160 |
| SOP: con síndrome metabólico | Alto | ≤ 100 | ≤ 130 |
| SOP+SM y otros factores de riesgo ó con DM2, ERC, EVC | Alto | ≤ 70 | ≤ 100 |

SOP: Síndrome de ovario poliquístico, HTA: hipertensión arterial, ITG: Intolerancia a la glucosa, EVSC: Enfermedad vascular subclínica, EVC: Enfermedad vascular clínica, , DM2: Diabetes tipo 2, ERC: Enf. Renal crónica, SM: Síndrome metabólico

Metformina y Ovario Poliquístico



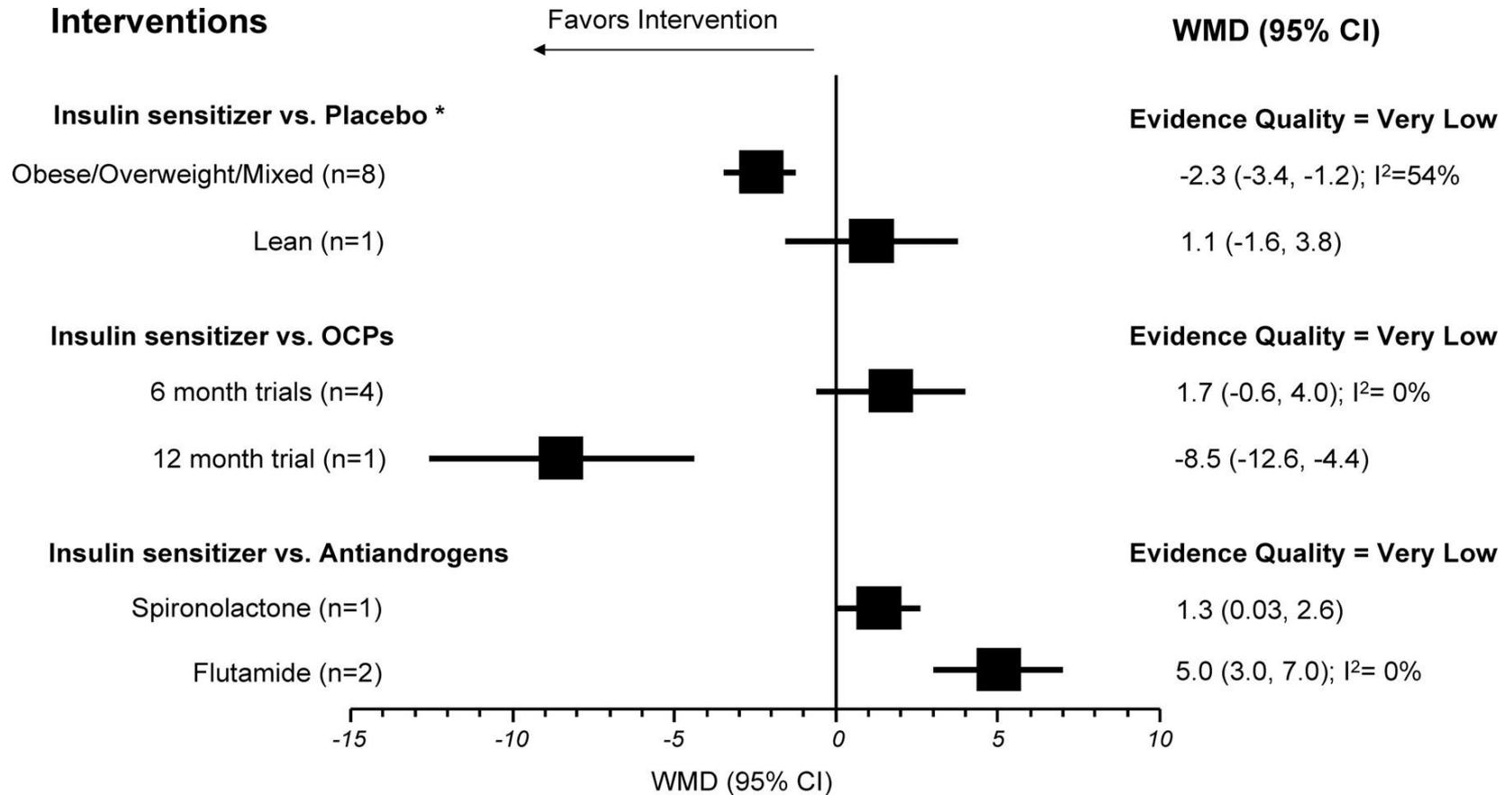
Drogas Para el Tratamiento del Hirsutismo.

- Supresión de Andrógenos
 - Anticonceptivos orales
 - Análogos de GnRh
 - Glucocorticoides
 - Ketoconazol
- Antiandrógenos
 - Progestágenos: Ciproterona, Dienogest, Drospirenona, Clormadinona
 - Espironolactona
 - Flutamida, Bicalutamida.

Contraceptivos Orales para el tratamiento del hirsutismo

- ❑ Supresión de andrógenos por inhibición de LH, FSH.
- ❑ Incremento de SHBG y reducción de T libre.
- ❑ Disminución de andrógenos suprarrenales (leve).
- ❑ Usar progestágenos sin actividad androgénica: Desogestrel, norgestimato, gestodene, o antiandrogénica: ciproterona, clor-madinona, drospirenona.
- ❑ Efectividad de 10-100% (50-60%)

Hirsutismo: Tratamiento con Insulino sensibilizadores. Meta análisis

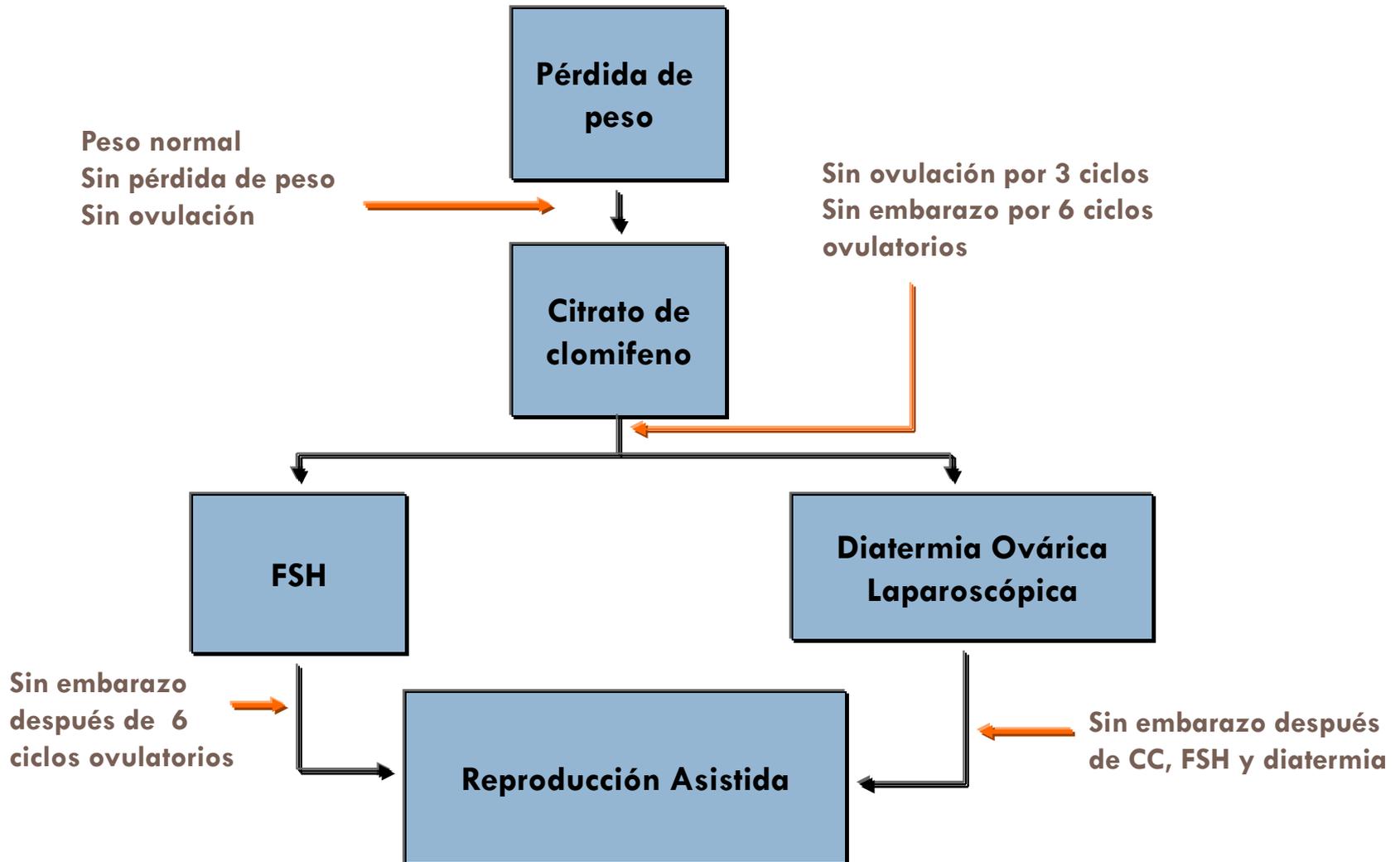


* This is a post-hoc analysis

Efectos del tratamiento sobre SOP

- No se conoce el efecto del cambio de estilo de vida en desenlaces en SOP
- Metformina mejora disturbio menstrual y oligomenorrea
- Metformina sola o en combinación con CPA+E₂ es mas efectiva en reducir el hirsutismo que CA+E₂
- Metformina + flutamida es mas efectiva que placebo para el hirsutismo y trastorno menstrual

Algoritmo para la inducción de la ovulación en Síndrome de Ovario Poliquístico



Drogas de Primera Linea para el Tratamiento de la Infertilidad en SOP

| | Dosis mg | Ovulación % | Embarazo % | Multiples % |
|-------------------------|---------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| Clomifeno Tamoxifeno | 50-100 20-40 | 70-80 | 40-50 | <10 |
| Letrozol | 2.5-7.5 | | | |

Metformina y embarazo en SOP

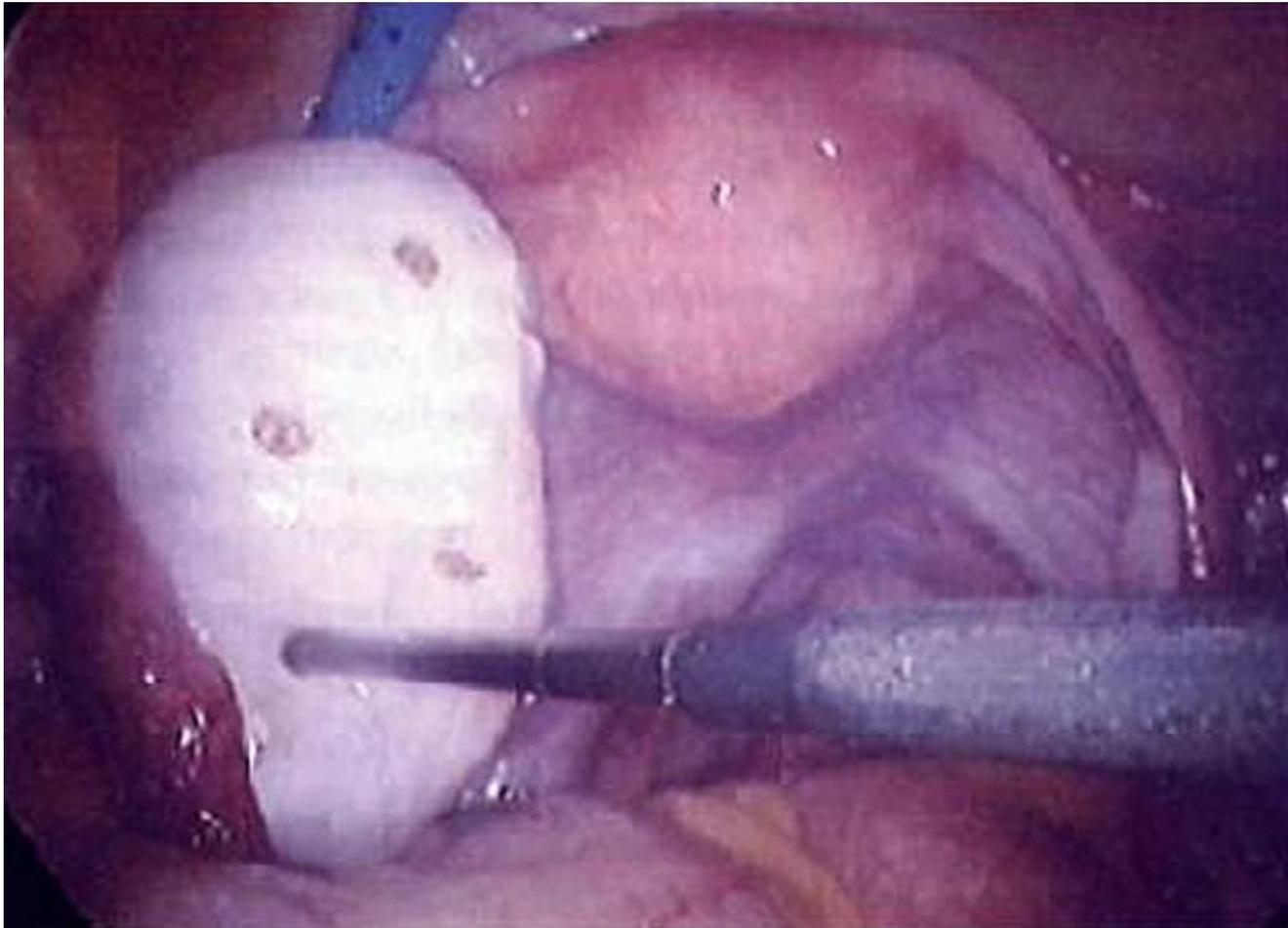
| Intervención | Ovulación OR | Embarazo OR |
|-----------------------|------------------|------------------|
| Metformina vs placebo | 2.12 (1.50-3.0) | 3.86 (2.18-6.8) |
| Metformina+CC vs CC | 1.48 (1.12-1.98) | 3.46 (1.97-6.07) |

Metformina no mejora la tasa de nacidos vivos sola (OR = 1.00, 95% CI 0.16 to 6.39) o en combinación con citrato de clomifeno (CC) (OR = 1.05, 95% C.I. 0.75 to 1.47)

Drogas y Procedimientos de Segunda línea para el Tratamiento de la Infertilidad en SOP

| | Dosis mg | Ovulación % | Embarazo % | Multiples % |
|--------------------|--------------------------|----------------|---------------|----------------|
| Gonadotropinas | Creciente Decreciente | 70 | 20 | <5 |
| Diatermia ovárica | 4 aplicaciones | 80 | 34 | |
| Cirugía bariátrica | | | | |

Diatermia para Infertilidad en SOP



SOP: Conclusiones

- Enfermedad sistémica multifactorial
- Fisiopatología diversa
- Múltiples fenotipos
- Impacto en la fertilidad
- Conlleva mayor riesgo cardiovascular
- Tratamiento en base a cambios de estilos de vida y medicación para las manifestaciones fenotípicas