

# Síndrome de ovario poliquístico

## – Revisión para su manejo clínico –

Dra. Stephanie Viroga

Especialista en Ginecología.  
Especialista en Farmacología y Terapéutica.  
Posgrado en Endocrinología Ginecológica.  
Asistente de Clínica Ginecocológica B.  
Asistente del Departamento de Farmacología y Terapéutica.  
Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.



**Resumen:** El síndrome de ovario poliquístico, es una endocrinopatía muy frecuente en la edad reproductiva que, mas allá de comprometer la esfera ginecológica reproductiva, tiene implicancias a largo plazo con riesgo metabólico y cardiovascular.

Su diagnóstico sigue siendo complejo dado la variabilidad de los criterios utilizados, situación aun más compleja en la adolescencia, por la similitud entre los síntomas del síndrome y la evolución fisiológica propia de esta edad.

Es necesaria la comprensión de este síndrome mas allá de la esfera gineco-reproductiva, con sus riesgos cardio- metabólicos a largo plazo.

El objetivo del presente trabajo es la revisión y análisis de los criterios que nos permitan su correcto diagnóstico y revisar las principales herramientas terapéuticas.

**Abstract:** Polycystic ovarian syndrome is a frequent endocrinopathy in the reproductive age that not only compromises the reproductive gynecological sphere: it has long term implications with metabolic and cardiovascular risk.

Its diagnosis remains complex if we consider the variability of the criteria used, an even more complex is the situation in adolescence, due to the similarity between the symptoms of the syndrome and the physiological evolution typical of this age.

Understanding this syndrome is necessary beyond the gyneco-reproductive sphere, with its long-term cardio-metabolic risks.

The objective of the present article is to review and analyze the criteria that allow us arrive to the correct diagnosis and also take a look to the main therapeutic tools.

**Palabras clave:** síndrome de ovario poliquístico, SOP, hiperandrogenismo, antiandrógenos.

**Key words:** polycystic ovarian syndrome, PCOS, hyperandrogenism, antiandrogens.

## Introducción

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es actualmente una de las endocrinopatías más frecuentes de la edad reproductiva de la mujer, que además de afectar la esfera ginecológica reproductiva tiene complicaciones metabólicas e implicancias psicológicas, que incluso hacen replantearse su denominación, y algunos autores plantean nuevos nombres como “síndrome hiperandrogénico dismetabólico”. Representa un problema de salud pública con una prevalencia global de 4-10% usando el criterio del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (National Institute Health, NIH). La incidencia puede ser mayor en poblaciones especiales como en pacientes obesas alcanzando hasta un 28%<sup>(2)</sup>.

Como su nombre lo sugiere es un *síndrome* no una patología, lo que implica la asociación variable de las características que lo integran, sin un estándar de oro para su diagnóstico, y según el síntoma predominante, las pacientes pueden ser dirigidas a diferentes especialistas, los que puede llevar a una visión parcial del problema.

Es necesario el conocimiento de esta patología a nivel general para no cometer el error de no ver el cuadro en su totalidad.

Si bien desconocemos la incidencia en nuestro medio, sin dudas representa una situación frecuente en la clínica diaria, siendo sus diferentes características clínicas un motivo de consulta habitual.

El objetivo de la presente revisión es el análisis de los criterios diagnósticos de este síndrome que permitan

E-mail: [stephyviroga@gmail.com](mailto:stephyviroga@gmail.com)

un diagnóstico apropiado, con el análisis de sus principales complicaciones y las principales directivas de su tratamiento. Para su elaboración se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos Pubmed y Timbó, limitada a revisiones de la literatura, metanálisis y guías de práctica clínica, restringido al idioma inglés.

### Etiopatogenia

No se conoce la exacta etiología de este síndrome, si se conoce que su etiopatogenia es multifactorial, con factores genéticos y ambientales que actúan desde períodos tempranos de la vida de estas mujeres, incluso en la etapa intrauterina.

Desde el punto de vista genético, se trata de una enfermedad multigénica, en donde entre un 50-85% de las pacientes tienen un familiar de primer grado con SOP. Se han relacionado múltiples genes como los relacionados a la Insulina, a la secreción y acción de GnRH, al metabolismo, transporte y biosíntesis de andrógenos, el gen de la folistatina<sup>(3)</sup>.

En la etapa intrauterina hay un *perfil androgénico* que se asocia con el SOP. La testosterona materna se aromatiza por aromatasas placentarias, lo que evita el hiperandrogenismo en el líquido amniótico, sin embargo en mujeres con SOP existe una menor actividad de la 3Bhidroxiesteroide deshidrogenasa 1 y de la aromatasas placentaria<sup>(4)</sup>.

El *peso al nacer* también puede influir, estudios retrospectivos sugieren que las niñas con bajo peso para la edad gestacional, desarrollarán pubertad temprana, menarca temprana y SOP.

Los dosajes de la hormona antimulleriana (AMH), para el conteo de pequeños folículos antrales, y que se relaciona con los niveles de andrógenos, son mayores a los 2 o 3 meses de vida en las niñas que tuvieron bajo o alto peso al nacer, manteniéndose así el resto de la vida. Estas niñas con bajo o alto peso al nacer presentaron mayores niveles de FSH en respuesta al GnRh y mayores niveles de estradiol basal y post estímulo, sugiriendo un incremento en la producción de estrógenos por una mayor masa folicular ovárica. Las niñas con alto peso al nacer también tuvieron niveles descendidos de adiponectina, sugiriendo una menor sensibilidad a la insulina<sup>(5)</sup>. Pero sin embargo no todas las hijas de mujeres con SOP tendrán SOP, solo el 50% de ellas<sup>(6)</sup>, lo que evidencia la coexistencia de factores ambientales determinantes.

Dentro de los factores ambientales se incluyen:

- toxinas ambientales,
- la dieta y nutrición,
- aspectos socioeconómicos y geográficos<sup>(7)</sup>.

Dentro de las toxinas ambientales se describen los *plásticos* como bisphenol A, que integra la categoría de disruptores químicos endócrinos. La exposición prenatal a estas sustancias imita hormonas endógenas que pueden alterar la programación; la exposición en las diferentes etapas puede desestabilizar la homeostasis hormonal y llevan a la disrupción de las funciones reproductivas generando además descontrol metabólicos<sup>(8)</sup>.

Otros disruptores químicos investigados, son disruptores androgénicos como la *nicotina*<sup>(9)</sup>.

Se considera también al SOP como un desorden con base *autoinmune* ya que se han documentado anticuerpos asociados (*antinucleares, anti tiroides, anti histona, anti ovario*) así como que se ha demostrado su asociación con patologías autoinmunes como lupus, y la tiroiditis de Hashimoto<sup>(10)</sup>.

En relación a su patogenia, diferentes teorías con mayor o menor evidencia enumeran los procesos alterados, sin conocer un origen exacto, y desarrollando un círculo de retroalimentación entre todos los pasos.

Existe una alteración de la *pulsatilidad de GnRh* con mayor frecuencia y alteración del ritmo circadiano diurno, aumentando la *relación LH/FSH*<sup>(11)</sup>. El aumento de los pulsos de GnRh, genera un aumento de folistatina intrahipofisaria que se une a la activina, con la reducción de la actividad liberadora de FSH de la activina, lo que lleva a niveles descendidos de FSH. La aceleración de los pulsos de GnRh también lleva a una hipersecreción de LH, con arresto folicular y aumento de la esteroidogénesis ovárica, también favorecida por el descenso de la FSH<sup>(12)</sup>. Este rango LH/FSH alterado determina hiperandrogenismo y mayor tamaño ovárico, dado que la LH presenta un efecto trófico que sumado a la hiperinsulinemia lleva a la mayor producción de andrógenos en las células de la teca ovárica<sup>(13)</sup>.

Existe también un defecto intrínseco de las *células de la teca*, con una activación intrínseca de la esteroidogénesis y la secreción de andrógenos, más allá de la presencia de factores tróficos. Además un número elevado de folículos preantrales con un defecto en la apoptosis lo que aumenta su conteo<sup>(14)</sup>.

La *insulinorresistencia* tiene un rol particular en la patogenia, esta se explica por una alteración pos-receptorial, independiente de la obesidad<sup>(14)</sup>. La hiperinsulinemia compensatoria aumenta la secreción de andrógenos estimulada por LH, disminuye la producción de la globulina ligando de hormonas sexuales (SHGB), y contribuye al arresto folicular<sup>(15)</sup>. La insulina además aumenta la expresión de receptores IGF en ovarios y la síntesis de andrógenos suprarrenales<sup>(16)</sup>.

### Diagnóstico

El correcto diagnóstico de SOP impacta no solo en el pronóstico reproductivo sino también en el riesgo metabólico y cardiovascular. Pero es este uno de los puntos más controvertidos, que ha llevado a múltiples cambios en los criterios diagnósticos, que puede llevar al infra o supra diagnóstico de este síndrome, según los criterios utilizados.

A este problema se suma el riesgo de no entender este síndrome como un *síndrome metabólico*, y enfocarnos solo a resolver problemas de la esfera reproductiva, por eso la importancia de verlo como un síndrome complejo con complicaciones a largo plazo.

El diagnóstico de SOP continua siendo un debate, inicialmente fue definido en 1990 por la NIH como la combinación de *anovulación crónica* u oligomenorrea y clínica o paraclínica de *hiperandrogenismo*.

En Rotterdam 2003 se revisan los criterios y se define que deben existir 2 de 3:

- *anovulación crónica* o oligomenorrea,
- *clínica* o *paraclínica* de hiperandrogenismo y
- *morfología de ovarios poliquísticos*<sup>(18)</sup>.

En el año 2006 la Sociedad de Excesos de Andrógenos (AES) priorizo la presencia del *hiperandrogenismo* clínico y paraclínico en combinación con *disfunción ovárica*, funcional o *anormalidades ecográficas*<sup>(19)</sup>. (Ver Tabla 1)

Del análisis de estos criterios surge que NIH no toma en cuenta lo morfológico, que los criterios de Rotterdam aceptan un fenotipo sin clínica ni paraclínica de hiperandrogenismo, lo que la Sociedad de Excesos de Andrógenos evidencia como necesario más allá de la disfunción ovárica o la morfología

Las diferentes combinaciones de estos criterios han llevado a definir diversos fenotipos, que presentan diferente clínica y paraclínica, los cuales difieren entre sí con respecto al riesgo metabólico. Existe evidencia que el SOP diagnosticado utilizando los criterios NIH se asocia a un aumento en el riesgo de irregulari-

dades menstruales, infertilidad, cáncer de endometrio, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial crónica y dislipidemia<sup>(20)</sup>, así como a la presencia de marcadores de riesgos cardiovasculares, tales como niveles elevados de proteína C reactiva y homocisteína.

Por otro lado, las pacientes con hiperandrogenismo y morfología de ovarios poliquísticos, pero sin disfunción ovulatoria, también llamado *"SOP ovulatorio"* presentarían alteraciones cardiovasculares, pero de menor magnitud que el cuadro clásico.

Se ha observado que los niveles de andrógenos tienen relación con el síndrome metabólico, mayor grasa abdominal y alteración de agentes proinflamatorios y hemostáticos<sup>(21)</sup>. Por esta razón, la AES exigió la existencia de hiperandrogenismo para hacer el diagnóstico de SOP<sup>(19)</sup>. (Ver Tabla 2)

Más allá de lo debatido de los criterios diagnósticos que deben incluirse, también es discutida la definición de cada criterio diagnóstico.

Por ejemplo la definición biológica de hiperandrogenismo y cuál es su punto de corte, la definición de oligomenorrea e incluso la morfología de ovarios poliquístico que ha ido variando con los avances tecnológicos de la ecografía.

### Clínica

De las características clínicas existen algunas definiciones recomendadas. En el caso de los ciclos mayores a 35 días, estos sugieren anovulación crónica y no es necesario estudios para su confirmación, pero ciclos apenas más largos que lo normal (32-35 días) o irregulares entre 32 a 35-36 días deben valorarse por posible disfunción ovulatoria.

Si la paciente tiene hiperandrogenismo clínico o paraclínico, a pesar de ciclos normales, debe descartarse la anovulación ya que hasta un 15 % pueden ser anovulatorios<sup>(22)</sup>.

Criterios diagnósticos		
NIH (Ambos criterios)	Roterdam (2 de 3 criterios)	Sociedad de Excesos de Andrógenos (2 criterios)
Clínica y/o paraclínica de hiperandrogenismo	Clínica y/o paraclínica de hiperandrogenismo	Clínica y/o paraclínica de hiperandrogenismo
Disfunción menstrual	Oligo y/o anovulación	Disfunción ovárica y/o ovarios poliquísticos
	Ovarios poliquísticos	
Exclusión de otras etiologías	Exclusión de otras etiologías	Exclusión de otras etiologías

Tabla 1

Fenotipos de SOP											
	Fenotipos	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
<b>Criterio</b>	Hiperandrogenismo bioquímico	+	+	+	+	-	-	+	-	+	-
	Hirsutismo	+	+	-	-	+	+	-	+	-	-
	Oligoanovulación	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+
	Morfología ovárica	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+
<b>Diagnóstico</b>	NIH 1990	SI	SI	SI	SI	SI	SI				
	Rotterdam 2003	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
	AES 2006	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	
<b>Riesgo metabólico</b>	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	¿?	¿?	¿?	NO

Tabla 2

El método más recomendado es la medición de la progesterona en los días 21-22, si bien un valor mayor a 2,5ng/ml indica ovulación, son necesarios valores mayores a 7ng/ml para una regular función lútea<sup>(23)</sup>.

El *hirsutismo* del SOP se desarrolla gradualmente e intensifica con la ganancia de peso distinto de las neoplasias virilizantes que es de aparición brusca.

En el hirsutismo el vello es de características hiperandrogénicas (*grueso pigmentado y largo que aparece en áreas donde habitualmente no debería encontrarse como barbilla, cuello, patillas, espalda abdomen hombros, nalgas cara interna de muslos*).

En relación a la presencia de *acné*, durante la adolescencia no debe considerarse un sustituto de hiperandrogenismo pero paciente con acné severo o resistente a tratamientos orales y tópicos, pueden corresponder hasta un 40% a SOP<sup>(24)</sup>. Cuando el acné persiste o es exacerbado luego de los 20 años debe considerarse un signo de hiperandrogenismo.

La pérdida de pelo es variable en las pacientes con hiperandrogenemia, típicamente en el vértice y corona o difuso pero incluso en casos severos puede ser bitemporal y frontal.

### Paraclínica

Cuando se analizan los criterios paraclínicos, la medición de *testosterona* es todo un debate. La testosterona libre es más sensible al exceso de andrógenos que la testosterona total<sup>(25)</sup>, lo difícil ha sido definir el punto de corte por diferentes factores, entre ellos el desconocimiento del rango normal de los valores ya que existen múltiples rangos superpuestos en pacientes normales, sumado a la baja sensibilidad de los test para su determinación. El punto

de corte por lo tanto depende del método utilizado para su medición y su correlación con la población normal para este. Diversos autores recomiendan no medir la testosterona libre directamente, dado su alta variabilidad, sino calcularla mediante la testosterona total y la SHGB<sup>(26)</sup>.

Con los nuevos ecógrafos los *criterios ecográficos* aceptados en SOP se han vuelto más exigentes, son al menos 25 folículos entre 2-9 mm en todo el ovario. Un volumen ovárico de 10 ml es el límite entre lo normal y aumentado de tamaño<sup>(25)</sup>.

Dada la variabilidad interobservador, así como las características dependientes del equipo se siguen buscando criterios que apoyen al diagnóstico con menor variabilidad como por ejemplo la medición de la hormona antimülleriana (*AMH*) que es un excelente sustituto del recuento folicular, pero aun no se ha determinado un punto de corte ni una relación con los riesgos posteriores. Un valor de AMH mayor a 4,5 ng/ml puede ser útil para sustituir la morfología ecográfica cuando esta no está disponible<sup>(27)</sup>.

### Diagnóstico diferencial

Siempre deben descartarse para el diagnóstico de SOP otros *diagnósticos diferenciales* como:

- tumores secretantes de andrógenos,
- andrógenos exógenos,
- síndrome de Cushing,
- hiperplasia adrenal no clásica,
- acromegalia,
- defectos genéticos en la acción de la insulina,
- amenorrea hipotalámica primaria,
- falla ovárica primaria,
- distiroidismo,
- prolactinemias.

Aplicación de los criterios diagnósticos a la práctica diaria	
<b>Oligoanovulación</b>	Ciclos mayores de 35 días.
	Ciclos menores de 35 días o hiperandrogenismo medición de progesterona en el día 21.
<b>Hiperandrogenismo clínico</b>	Hirsutismo: vello androgénicos de desarrollo gradual en áreas no habituales.
	Acné severo, persistente, resistente al tratamiento.
	Alopecia.
<b>Hiperandrogenemia</b>	Medición de testosterona libre o cálculo de la misma con medición de testosterona normal y SHGB. Familiarizarse con métodos locales.
<b>Morfología ecográfica</b>	25 folículos 2-9 mm y/o volumen mayor a 10 ml (AMH de no contar con ecografía)
<b>Perfil gonadotrófico</b>	Lh aumentada mayor a FSH
<b>Descartar diagnósticos diferenciales</b>	Prolactina, TSH, 17 OHP

Tabla 3

La medición de 17 hidroxiprogesterona puede ser útil para el diagnóstico. Las pacientes con deficiencia no clásica de 21 hidroxilasa pueden presentar hiperandrogenismo, anovulación y morfología de ovarios poliquísticos, por lo que siempre debe descartarse la misma, una 17 OHP > 10 ng/ml indica la existencia de una deficiencia de 21 hidroxilasa<sup>(25)</sup> (Ver Tabla 3).

### **Diagnóstico en la adolescencia**

El diagnóstico de SOP en la adolescencia es aun más complejo dada la similitud del desarrollo puberal con la clínica de SOP.

En la adolescencia existe una mayor esteroidogénesis ovárica, irregularidades menstruales e incluso un cierto grado de insulinoresistencia<sup>(28)</sup>.

El SOP comúnmente se presenta en la adolescencia por lo que es de importancia realizar el diagnóstico adecuado y precozmente para evitar las complicaciones cardiometabólicas.

La irregularidad menstrual con ciclos anovulatorios es común por la inmadurez del eje hipotálamo ovárico durante los primeros 2-3 años pos menarca, por lo cual para poder definir una disfunción ovárica en la adolescencia es necesario esperar este tiempo.

El hiperandrogenismo con acné e hirsutismo también es propio de la adolescencia<sup>(29)</sup>.

No existen criterios diagnósticos propios para esta etapa de la vida, por lo que se utilizan los criterios del adulto.

En la ecografía deben diferenciarse ovarios poliquísticos de ovarios multiquisticos que se dan normalmente en la adolescencia. En estos últimos hay una ausencia de

incremento del estroma con un mayor tamaño de los quistes.

Existe también una importante heterogeneidad en la morfología ovárica de la adolescente por lo que es discutido el uso de la ecografía como pilar diagnóstico en esta etapa, y la disfunción ovárica debe surgir de la alteración de los ciclos y la evidencia paraclínica de anovulación.

El acné e hirsutismo pueden ser fisiológicos en la adolescencia, sumado a que también es difícil la aplicación del score de Ferriman Gallway dado que fue diseñado para adulto, por lo que es de importancia conocer la hiperandrogenemia, la cual además de las limitaciones técnicas antes mencionadas, es más difícil su punto de corte por la escasez de datos en esta franja etaria.

### **Complicaciones**

Debe verse al SOP como una enfermedad a largo plazo, dadas las complicaciones extra reproductivas a las que se ven expuestas estas pacientes.

Las complicaciones a *mediano plazo* son aquellas a las que se ve expuesta la paciente en un embarazo, con mayor riesgo de:

- diabetes gestacional (OR = 2.94)
- preeclampsia OR = 3.67,
- prematuridad (OR = 1.75) y
- mortalidad neonatal (OR = 3.07)<sup>(31)</sup>.

Se destaca también la alta prevalencia de *sobrepeso* y *obesidad* con sus consecuencias. En algunos países hasta el 90% de las pacientes con SOP tienen sobrepeso<sup>(32)</sup>. Característicamente el SOP asocia obesidad abdominal, directamente ligada con *insulino resistencia*.

### Screening de las complicaciones a largo plazo<sup>(32)</sup>

<b>Intolerancia a la glucosa</b>	<b>PTOG en SOP con:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IMC mayor a 30,</li> <li>• cintura mayor a 88 cm,</li> <li>• acantosis nigricans,</li> <li>• antecedentes familiares de diabetes,</li> <li>• antecedentes personales de diabetes gestacional.</li> </ul>
<b>Riesgo cardiovascular</b>	<b>Valorar a cualquier edad:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Presión arterial,</li> <li>• cintura,</li> <li>• perfil lipídico.</li> </ul>
<b>Cáncer endometrial</b>	<b>Control de la línea endometrial ecográfica o histeroscópico en largos períodos de amenorrea.</b>

Tabla 4

El síndrome metabólico es más frecuente en las pacientes con SOP que en los controles<sup>(33)</sup>. Si bien existen sesgos, dado la mayor incidencia de obesidad, algunos estudios revelan que una vez apareados los controles con el mismo número de obesas el síndrome metabólico no sería más frecuente<sup>(34)</sup>.

La insulino resistencia se puede ver hasta en un 40%, luego de los 40 años<sup>(35,36)</sup> y en los próximos 6 años hasta la mitad de estas desarrollarían una diabetes, el riesgo de diabetes tipo 2 es 4,1 mayor. Por esto el consenso de Ámsterdam ESHRE<sup>(32)</sup> recomienda un screening sistémico de la intolerancia a la glucosa en pacientes con IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> y/o una cintura mayor a 88 cm y/o acantosis nigricans y/o historia familiar de diabetes y/o antecedentes personales de diabetes gestacional. La Asociación Americana de Diabetes ha reconocido al SOP como un factor de riesgo específico para diabetes tipo 2<sup>(37)</sup>.

La mayor morbimortalidad cardiovascular no ha sido demostrada, sin embargo las pacientes post menopáusicas con una historia clínica de hiperandrogenismo y desórdenes menstruales tienen mayor riesgo cardiovascular<sup>(38)</sup>. Si está demostrado que los factores de riesgo clásicos cardiovasculares son más frecuentes en pacientes con SOP.

Dentro de los riesgos se menciona el *cáncer de endometrio*. Un metanálisis de 2009<sup>(39)</sup>, evidenció un riesgo de (OR = 2.7, IC95 = 1.00–7.29), que fue confirmado en otra revisión más reciente<sup>(40)</sup>.

La anovulación crónica, lleva a una exposición prolongada a *estrógenos* no contrabalaceada por progesterona con riesgo de hiperplasia endometrial y cáncer.

El consenso de Ámsterdam recomienda una ecografía o biopsia endometrial en pacientes con largos períodos de amenorrea<sup>(32)</sup>.

En relación al *cáncer de mama* la evidencia es limitada, un metanálisis de 3 estudios no mostró diferencias<sup>(41)</sup>. Si bien la menor ovulación tendría menos riesgo de cáncer de ovario, hay algunos estudios que muestran un mayor riesgo<sup>(42)</sup>. La explicación serían los factores de riesgo como la nuliparidad, infertilidad, y obesidad.

Las pacientes con SOP tiene 1,5 veces más riesgo de enfermedad tromboembólica venosa, sustentado en la mayor esteroidogénesis ovárica<sup>(43)</sup> (Ver Tabla 4).

Se describen también consecuencias a nivel de la esfera psiquiátrica, si bien es difícil determinar si se trata de una asociación o son consecuencias de la respuesta de la paciente a su síndrome dado las alteraciones de la imagen y de lo reproductivo. Existen estudios que muestran un aumento de la incidencia de *ansiedad* (odds ratio 2.76; IC 95% 1.26 - 6.02) y de *depresión* (OR = 3.51; IC 95% 1.97 - 6.24)<sup>(44)</sup>. El perfil hormonal alterado, también expresa sus consecuencias a nivel del metabolismo óseo, con un aumento del riesgo de osteoporosis en estas pacientes<sup>(45)</sup>.

## Tratamiento

EL tratamiento depende de los efectos y el tipo de SOP, e incluye tanto tratamiento no farmacológico como farmacológico.

El manejo terapéutico debe considerar la heterogeneidad de los fenotipos, el principal motivo de consulta de la paciente y el deseo actual de fertilidad o no.

Los *objetivos terapéuticos* incluyen:

- cambios de hábitos de vida,
- mejorar estado metabólico,
- mejorar el hiperandrogenismo,
- regularizar ciclos,
- normalizar la ovulación.

Debe tenerse en cuenta que el tratamiento no es curativo y es a largo plazo.

De primera línea en el manejo del SOP es el control del peso, una reducción del peso de 5% puede regularizar los ciclos y mejorar la respuesta a la inducción ovulatoria en las pacientes con deseo de fertilidad<sup>(46)</sup>.

En cuanto al control de *hiperandrogenismo*, las estrategias para control de los síntomas incluyen de primera línea los *anticonceptivos orales combinados* (ACO). Estos bajan eficazmente el nivel de andrógenos y bloquean sus efectos bloqueando su producción ovárica y aumentando la globulina transportadora de hormonas sexuales (*SHBG*). Los ACO son la primera opción frente a los síntomas dermatológicos del hiperandrogenismo, una dosis diaria de 20-35 microgramos de etinilestradiol alcanza para suprimir el eje con disminución de la producción ovárica de andrógenos. Los ACO logran

supresión ovárica, mejorando los síntomas de androgénicos, inducen menstruación cíclica, el componente progestágeno evita hiperplasia, viendo resultados en 6-9 meses.

En relación a los *progestágenos* deberá elegirse idealmente el de menor efecto androgénico como drospirenona, pero deberá valorarse los riesgos de estos ya que por ejemplo este último tiene mayor riesgo de trombosis y puede estar contraindicada en obesidad severa.

Otros riesgos descritos son la exacerbación de la insulino resistencia por lo que debe tenerse precaución en los casos de síndrome metabólico, pero estos riesgos no han sido demostrados clínicamente<sup>(25)</sup>.

En caso de hirsutismo severo o alopecia, los ACO solos no son suficientes y es necesario asociar una *terapia antiandrogénica*<sup>(25)</sup>. Esta debería iniciarse si no se ve mejoría con un año de ACO (*en base a ciproterona, flutamida, finasteride, espirolactona*)<sup>(47)</sup>, siempre teniendo presente la asociación con tratamientos estéticos. La

metformina más allá de su indicación habitual también presenta cierto efecto en la mejoría de los síntomas de hiperandrogenismo.

La primera línea de tratamiento para la insulinoresistencia es el cambio en el estilo de vida, incluyendo el control de peso y el ejercicio<sup>(25)</sup>. El ejercicio y la dieta logran el control del peso con mejoría de varios aspectos del síndrome, sin embargo no existe aún una guía específica de estos cambios en el estilo de vida.

Dada la insulino resistencia asociada al síndrome, los *insulino sensibilizantes* forman parte del manejo terapéutico de estas pacientes. Metformina es la más usada, además de su efecto insulino sensibilizante se le describe un efecto beneficioso en los riesgos cardiometabólicos y las anomalías reproductivas. La metformina debe usarse en caso de insulinoresistencia que no mejora con los cambios en el estilo de vida<sup>(25)</sup>.

En relación a la *fertilidad* de estas pacientes, en el SOP, además de las alteraciones ovulatorias, la menor tasa de fertilidad puede deberse a menor calidad de los

## Bibliografía

- Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:2745-2749
- Jakubowicz DJ, Luorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Feb; 87(2):524-9
- Zhao H, Lv Y, Li L, Chen ZJ. Genetic Studies on Polycystic Ovary Syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016; 37:56-65
- Corrine K, Welt and Enrico Carmina. Lifecycle of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): From In Utero to Menopause *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: 4629-4638
- Sir-Petermann T, Marquez L, Carcamo M, et al. Effects of birth weight on anti-mullerian hormone serum concentrations in infant girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:903-910
- Legro RS, Driscoll D, Strauss JF 3rd, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998; 95:14956-14960
- Merkin SS, Phy JL, Sites CK, Yang D. Environmental determinants of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2016; 106(1):16-24
- Rutkowska AZ, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome and environmental toxins. *Fertil Steril.* 2016; 106(4):948-58.
- Hewlett M1, Chow E1, Aschengrau A2, Mahalingaiah S3 Prenatal Exposure to Endocrine Disruptors: A Developmental Etiology for Polycystic Ovary Syndrome *Reprod Sci.* 2016 [Epub ahead of print]
- Hifa Mobeen, Nadeem Afzal, and Muhammad Kashif Review Article Polycystic Ovary Syndrome May Be an Autoimmune Disorder *Scientifica* Volume 2016.
- Sir-Petermann T, Ladrón de Guevara A, Codner E, et al. Relationship between anti-Müllerian hormone (AMH) and insulin levels during different tanner stages in daughters of women with polycystic ovary syndrome. *Reprod Sci.* 2012; 19:383-390
- Arroyo A, Laughlin GA, Morales AJ, Yen SCC. Inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome: influence of adiposity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Nov; 82(11):3728-33.
- Morales AJ, Laughlin GA, Bützow T, Maheshwari H, Baumann G, Yen SS. Insulin, somatotrophic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81:2854-64.
- El Hayek S, Bitar L, Hamdar LH, Mirza FG and Daoud G Pol Cystic Ovarian Syndrome: An Updated Overview. *Front. Physiol.* 2016; 7:124
- N. Goodman, R. Cobin, W. Futterweit, J. Glueck, R. Legro, E. Carmina, AAACE/ACE Guide to the best practice in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome. Part 1 *ENDOCRINE PRACTICE* 2015; 21: 1415-26
- Kawai T, Ng MC, Hayes MG, Yoshiuchi I, Tsuchiya T, Robertson H, Cox NJ, Polonsky KS, Bell GI, Ehrmann DA Variation in the perilipin gene (PLIN) affects glucose and lipid metabolism in non-Hispanic white women with and without polycystic ovary syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009; 86(3):186-92
- Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, editors. *Polycystic Ovary Syndrome*. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1992. pp. 377-384
- Rotterdam, E. A.-S. P. C. W. G. (2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum. Reprod.* 19, 41-47
- Azziz, R., Carmina, E., Dewailly, D., Diamanti-Kandarakis, E., Escobar-Morreale, H. F., Futterweit, W., et al. Position statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91, 4237-4245.
- Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev* 2003; 24: 302-12
- Santoro N, Torrens J, Crawford S, Allsworth JE, Finkelstein JS, Gold EB et al. Correlates of circulating androgens in mid-life women: the study of women's health across the nation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4836-45.
- Carmina E, Lobo RA. Do hyperandrogenic women with normal menses have polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril.* 1999; 71:319-322
- Hull MG, Savage PE, Bromham DR, Ismail AA, Morris AF. The value of a single serum progesterone measurement in the midluteal phase as a criterion of a potentially fertile cycle ("ovulation") derived from treated and untreated conception cycles. *Fertil Steril.* 1982; 37:355-360
- Borgia F, Cannavò S, Guarneri F, Cannavò SP, Vaccaro M, Guarneri B. Correlation between endocrinological parameters and acne severity in adult women. *Acta Derm Venereol.* 2004; 84:201-204
- N. Goodman, R. Cobin, W. Futterweit, J. Glueck, R. Legro, E. Carmina, AAACE/ACE Guide to the best practice in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome. Part 2 *ENDOCRINE PRACTICE* 2015; 21: 1415-26
- Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertility and Sterility* 2009; 91 456-488.



ovocitos, alteraciones en el desarrollo del endometrio o alteraciones en la implantación.

Las pacientes tienen 3 veces mayor riesgo de aborto<sup>(48)</sup>.

La resistencia a la insulina e hiperinsulinemia serían factores de riesgo, ya que promueven la apoptosis, disminuyen la receptividad endometrial y propician un ambiente inhóspito para la implantación<sup>(49)</sup>.

Dentro de los lineamientos terapéuticos para la fertilidad en estas pacientes, se incluyen las modificaciones en los hábitos de vida, en una primera línea el citrato de clomifeno y en segunda línea las gonadotropinas y el driling ovárico, en tercera línea la fertilización in vitro. Se valorará la necesidad de insulino sensibilizadores, restringiendo la indicación de metformina cuando exista insulino resistencia principalmente<sup>(50)</sup>. Se ha estudiado el uso de metformina como inductor de la ovulación, se ha visto que asociado a clomifeno en pacientes resistentes a este último mejora las tasas.

El driling ovárico, utilizado en otras épocas como tratamiento en el SOP, solo tiene indicación con fines reproductivos para lograr la ovulación unifolicular y evitar el síndrome de hiperestimulación<sup>(50)</sup>.

## Conclusiones

El diagnóstico de SOP sigue siendo complejo dado la variabilidad de los criterios utilizados, situación aun más compleja en la adolescencia.

El manejo de este debe ser multidisciplinario, priorizando los cambios en el estilo de vida y seleccionado el tratamiento farmacológico según el fenotipo predominante, el motivo de consulta y el deseo conceptual de la paciente.

Es necesaria la comprensión de este síndrome más allá de la esfera gineco-reproductiva, con sus riesgos cardiometabólicos a largo plazo.

**Recibido:** 02/03/2017  
**Aprobado:** 03/05/2017

## Bibliografía

- Majid Bani Mohammad, Abbas Majidi Seghinsara . Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), Diagnostic Criteria, and AMH. *Asian Pac J Cancer Prev*, 18 (1), 17-21
- ME. Silfen, Denburg MR, Manibo AM, Lobo RA., Jaffe R. Fern M. et al. Early Endocrine, Metabolic, and Sonographic Characteristics of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Comparison between Non obese and Obese Adolescents , *JCEM*. 2003 ;88(10):4682-8.
- N. Goodman, R. Cobin, W. Futterweit, J. Glueck, R. Legro, E. Carmina, AACE/ACE Guide to the best practice in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome. Part 2 *ENDOCRINE PRACTICE* 2015; 21: 1415-26
- Maëliiss Peigné a,\*, b, Didier Dewailly Review Long term complications of polycystic ovary syndrome (PCOS) Complications à long terme du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) *Annales d'Endocrinologie* 75 (2014) 194-199
- Boomsma CM, Eijkemans MJC, Hughes EG, Visser GHA, Fauser BCJM, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006;12:673-83
- Fauser BCJM, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* 2012;97, 28-38.e25
- Apridonidze T, Essah PA, Luorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1929-35.
- Panidis D, Macut D, Tziomalos K, Papadakis E, Mikhailidis K, Kandaraki EA, et al. Prevalence of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;78:586-92
- [Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1995;96:801-10.
- Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective controlled study in 254 affected women. *JCEM* 1999;84:165-9
- Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2289-304
- Shaw LJ, Bairey Merz CN, Azziz R, Stanczyk FZ, Sopko G, Braunstein GD, et al. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health—National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored women's ischemia syndrome evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1276-84
- Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reprod Biomed Online* 2009;19:398-40
- Haoula Z, Salaman M, Atiomo W. Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2012;27:1327-31
- Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reprod Biomed Online* 2009;19:398-405
- childkraut JM, Schwingl PJ, Bastos E, Evanoff A, Hughes C. Epithelial ovarian cancer risk among women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1996;88:554-9.
- Okoroh EM1, Boulet SL2, George MG3, Craig Hooper W. Assessing the intersection of cardiovascular disease, venous thromboembolism, and polycystic ovary syndrome. *Thromb Res*. 2015 Dec;136(6):1165-8
- Blay SL, Aguiar JV, Passos IC. Polycystic ovary syndrome and mental disorders: a systematic review and exploratory meta-analysis *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2016:12
- A. Krishnan and S. Muthusami Hormonal alterations in PCOS and its influence on bone metabolism *Journal of Endocrinology*. 2017; 232: 99-113
- Moran LJ, Pasquali R, Teede HJ, Hoeger KM, Norman RJ. Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: a position statement of the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Fertil Steril*. 2009;92:1966-1982.
- Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimir F, Moghetti P, et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update* 2012;18(2):146-170
- Jakubowicz DJ1, Luorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Feb;87(2):524-9
- Jakubowicz DJ1, Essah PA, Seppälä M, Jakubowicz S, Bailargeon JP, Koistinen R, Nestler JEReduced serum glycolin and insulin-like growth factor-binding protein-1 in women with polycystic ovary syndrome during first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Feb;89(2):833-9
- ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Thessaloniki Group Hum Reprod*. 2008 Mar;23(3):462-77