

Síndrome de Ovario Poliquístico: Actualizaciones en Diagnóstico, Consecuencias y Tratamiento

Abreviaciones: **AMH**, anti-Müllerian hormone; **DHEAS**, dehydroepiandrosterone; **FSH**, follicle stimulating hormone; **GnRH**, gonadotropin-releasing hormone; **GWA**: Genome-wide association; **LH**, luteinizing hormone; **mFG**, modified Ferriman-Gallway; **PCOS**, polycystic ovary syndrome; **SHBG**, sex hormone binding globulins.

Introducción

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) o también conocido como PCOS, por sus siglas en inglés, es la condición endocrina más común en las mujeres de edad reproductiva afectando entre 8% a 13% de esta población. No obstante, es una condición que enfrenta muchos retos en su diagnóstico, llevando así a un retraso en su tratamiento.

Las mujeres afectadas por el SOP están a mayor riesgo de complicaciones metabólicas, psicológicas y reproductivas por lo que la detección e intervención temprana es de suma importancia.

Fisiopatología

La patogénesis del SOP es multifactorial incluyendo componentes genéticos, ambientales y transgeneracionales los cuales alteran las señales del eje hipotálamo-hipófisis-ovario promoviendo el hiperandrogenismo ovárico y suprarrenal. La mayor fuente de andrógenos proviene de los ovarios. El eje hipotálamo-hipófisis-ovario se ve afectado por una anomalía intrínseca, aumentando la amplitud de los pulsos de GnRH, lo cual favorece la secreción de LH sobre FSH. El tener un FSH relativamente inferior a LH, causa una disminución en la maduración de folículos causando anovulación. El aumento preferencial de LH estimula la producción de testosterona por las células teca en los ovarios.

La resistencia de insulina tiene un rol importante en el SOP ya que la insulina actúa sinérgicamente con LH estimulando la secreción de andrógenos en los ovarios. También, disminuye la producción de globulinas transportadoras de hormonas sexuales (SHBG) en el hígado, resultando en un aumento de testosterona libre en la circulación. Estudios recientes han mostrado que un nivel elevado de la hormona anti-Mülleriana (AMH) promueve la activación de las neuronas GnRH y el inicio de SOP.

Los estudios en animales y los datos humanos muestran que este síndrome tiene orígenes transgeneracionales, con un riesgo 5 veces mayor en hijas nacidas de madres con SOP. Aunque el mecanismo de cómo las hijas están expuestas a los andrógenos durante el embarazo no está claro, se piensa que la AMH está involucrada. Un estudio en ratones demostró que cuando el feto está expuesto a altos niveles de AMH durante el segundo y tercer trimestre, produce el desarrollo de SOP en la cría causando altos niveles de LH y andrógenos.

Se ha hecho evidente que este síndrome incluye componentes genéticos. En efecto, los estudios de asociación del genoma (GWA, por sus siglas en inglés) han identificado un total de 19 locus de genes de riesgo para SOP localizados en las vías neuroendocrinas, metabólicas y reproductivas.

Diagnóstico y sus retos

No existe una prueba diagnóstica específica para establecer el diagnóstico. El diagnóstico del SOP se basa en la presencia de al menos dos de tres de los siguientes criterios conocidos como los criterios de Rotterdam: oligo-anovulación crónica, hiperandrogenismo (clínico y/o bioquímico) y ovarios con morfología poliquística. En casos donde se presente menstruaciones irregulares e hiperandrogenismo no hay necesidad de realizar sonograma para establecer el diagnóstico. En la tabla 1 se describen en detalle las características a tomar en consideración para realizar el diagnóstico.

Es importante recalcar que SOP es un diagnóstico de exclusión. Por lo que otras condiciones como enfermedad tiroidea, hiperprolactinemia e hiperplasia suprarrenal congénita no clásica deben ser descartadas midiendo niveles de TSH, prolactina y 17-hidroxiprogesterona (17OHP) respectivamente. Un valor de 17OHP > 10 ng/mL confirma presencia de deficiencia de 21-hidroxilasa, mientras que un valor entre 2 a 10 ng/mL sugiere la necesidad de realizar una prueba confirmatoria de estimulación con hormona adrenocorticotrópica. Aquellas pacientes con otras manifestaciones atípicas, se recomienda evaluar para hipogonadismo hipo-gonadotrópico o enfermedad de Cushing. En caso de que presenten un cuadro androgénico más severo, se deberá evaluar para tumores secretores de andrógenos.

Tabla 1. Definiciones de características diagnósticas del SOP	
Característica	Definición
Menstruaciones irregulares	> 1 año a < 3 años post menarquia: <21 o >45 días > 3 años post menarquia: <21 o > 35 días > 1 año post menarquia: cualquier ciclo > 90 días - Amenorrea primaria a los 15 años o > 3 años post telarquia
Hiperandrogenismo bioquímico	- Testosterona libre calculada o índice de andrógenos libre - Testosterona biodisponible calculada - Cromatografía líquida/espectrometría de masa con extracción es el método preferido de medida de ensayo; rango de referencia de límites superiores de testosterona libre normal 1.06 ng/dL, testosterona total 60 ng/dL - Puede considerar androstenediona o DHEAS si la testosterona es normal y tiene alto índice de sospecha de hiperandrogenismo
Hiperandrogenismo clínico	- Examinación para acné, alopecia e hirsutismo - Para adolescentes use acné severo e hirsutismo - Utilice una escala visual estandarizada de mFG ≥ 4-6 reconociendo que hay variaciones étnicas que no están bien definidas
Criterios de ultrasonido	- El ultrasonido debe ser transvaginal y utilizando alta resolución - En esta configuración, el recuento de folículos por ovario debe ser ≥ 20 o volumen ovárico ≥ 10 ml - El ultrasonido no debe usarse en pacientes < 8 años post menarquia

Consecuencias y tratamiento

El manejo es uno multidisciplinario, con énfasis en el control de comorbilidades metabólicas como la obesidad, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión y dislipidemia; y de los síntomas asociados al SOP como oligo-anovulación e hirsutismo. En adición, los desórdenes psiquiátricos como la depresión, ansiedad, angustia por la imagen corporal y trastornos alimentarios deben formar parte del cribado ya que su prevalencia es alta en esta población.

La primera línea de intervención es la modificación del estilo de vida. Se ha visto que la pérdida de peso hasta de un 5% tiene un efecto positivo en el hiperandrogenismo, características metabólicas, irregularidades en el ciclo menstrual y en calidad de vida. En cuanto a la terapia médica, los anticonceptivos orales (ACOs) son efectivos en tratar tanto los ciclos menstruales irregulares como también el hirsutismo y acné. Cualquier combinación de estrógeno-progestina se puede utilizar según la preferencia de la paciente tomando en cuenta el perfil de efectos secundarios y el cumplimiento. Es importante conocer que, según recomendado por la Organización Mundial de la Salud, la preparación de estrógeno 35 µg con acetato de ciproterona se debe usar solo como segunda línea en casos de persistencia de hirsutismo y acné ya que tiene un alto riesgo de eventos tromboembólicos.

El uso de monoterapia con metformina tiene un efecto leve a moderado en cambios en la regularidad de los ciclos menstruales e hiperandrogenismo y es inferior a los ACOs; pero en casos que la paciente no tolere los ACOs es una opción. Las nuevas guías recomiendan el uso combinado de metformina con ACOs, mayormente en pacientes con sobrepeso y obesidad, ya que así ayuda a disminuir la resistencia a la insulina.

El uso de antiandrógenos, como espironolactona y finasterida se recomiendan como segunda línea para controlar el hirsutismo. Es importante que se utilice un método contraceptivo efectivo en conjunto con los antiandrógenos ya que son teratogénicos. Además, poseen el riesgo de feminizar el feto masculino en caso de que se utilice durante el embarazo inadvertidamente. La flutamida, otro antiandrógeno, no se recomienda por su alto riesgo de hepatotoxicidad con máximas dosis.

La mayor implicación asociada a la disfunción ovulatoria es la infertilidad. En adición, cuando ésta se asocia a otras características de SOP como la obesidad, también se asocia a una alta prevalencia de hiperplasia y cáncer endometriales. El uso de ACOs puede ser útil para reducir el riesgo de cáncer endometrial. En términos de fertilidad, se recomienda el uso de letrozol como terapia de primera línea sobre el citrato de clomifeno. Ya que éste está asociado a más embarazos y mejora la tasa de nacidos vivos. Antes de comenzar con letrozol, se debe orientar a la paciente que su uso no está aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU (FDA, por sus siglas en inglés) para este propósito y que existe una alternativa disponible (citrato de clomifeno). Cuando se compara el uso de metformina vs. placebo se ha visto una mejoría modesta en cuanto a la ovulación y a la tasa de nacidos vivos. El uso de gonadotropinas se considera de segunda línea cuando se busca fertilidad.

En conclusión, el enfoque del SOP debe incluir educación a la paciente sobre las implicaciones metabólicas, además de las reproductivas, un cuidado multidisciplinario y modificaciones en estilos de vida. El diagnóstico y manejo de pacientes con SOP es uno retante por lo que establecer el diagnóstico

adecuado e intervenir de una manera temprana es importante para asÃ evitar complicaciones y mejorar la calidad de vida de nuestras pacientes.

Referencias

1. Hoeger KM, Dokras A, Piltonen T. Update on PCOS: Consequences, Challenges, and Guiding Treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021; 106(3):1071â€“1083.
2. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al.; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;89(3):251-268.
3. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E; American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); Association of Clinical Endocrinologists (AACE), American College of Endocrinology (ACE), and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: Guide to the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome -Part 1. *Endocrine Practice*. 2015;21(11):1291-1300.
4. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E; American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), American College of Endocrinology (ACE), and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: Guide to the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome â€“ Part 2. *Endocrine Practice*. 2015;21(12):1415-1426.

Author

spedarticulos