

Síndrome de ovario poliquístico en la adolescente

M.B. Roldán Martín*, B. Corredor Andrés**

*Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá. Madrid.

**Hospital Virgen de la Salud. Toledo



Resumen

El síndrome de ovario poliquístico (SOP), caracterizado por un desequilibrio hormonal y disfunción ovulatoria, comienza con frecuencia durante la adolescencia. Es la enfermedad endocrinológica más prevalente en mujeres premenopáusicas. Su etiopatogenia es compleja y multifactorial, e incluye factores genéticos, epigenéticos y ambientales. El diagnóstico en las adolescentes se basa en la presencia de signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo y de reglas irregulares.

Las alteraciones metabólicas y cosméticas del SOP impactan negativamente sobre la calidad de vida de las pacientes; de ahí, la importancia del diagnóstico y tratamiento en etapas precoces de la vida.

Abstract

Polycystic ovary syndrome, characterized by hormonal imbalance and ovulatory dysfunction, often starts during adolescence. It is the most prevalent endocrine disorder affecting premenopausal women. Its etiopathogenesis is complex and multifactorial and includes genetic, epigenetic and environmental factors. Its diagnosis in adolescents is based on the detection of clinical and/or biochemical signs of hyperandrogenism and irregular menstrual cycles.

The metabolic and cosmetic disorders derived from the syndrome negatively impact on the quality of life of patients. Hence, early identification and treatment is crucial.

Palabras clave: Adolescencia; Hiperandrogenismo; Oligomenorrea; Síndrome de ovario poliquístico.

Key words: Adolescence; Hyperandrogenism; Oligomenorrhea; Polycystic ovary syndrome.

Introducción

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es el trastorno endocrinometabólico más frecuente en mujeres en edad reproductiva.

Su principal base fisiopatológica es un exceso de producción de andrógenos de origen ovárico y suprarrenal. El fenotipo clínico consiste en signos y síntomas derivados del exceso androgénico: reglas irregulares, anovulación crónica e infertilidad en la edad adulta. La ausencia de consenso para su definición hace difícil el diagnóstico en adolescentes y, dada la semejanza entre un desarrollo puberal normal y algunas formas de SOP, este se debería diferir hasta, al menos, el tercer año después de la menarquia⁽¹⁻³⁾.

La obesidad y la resistencia a la insulina, asociados con frecuencia al SOP, no son criterios necesarios para el diagnóstico^(4,5). La identificación precoz de

las niñas en riesgo de desarrollar SOP y de las pacientes con SOP es importante para intervenir y minimizar el desarrollo de comorbilidades. No existe un tratamiento etiológico, siendo el objetivo mejorar los síntomas y signos clínicos derivados del hiperandrogenismo, de la disfunción ovulatoria y de las complicaciones metabólicas existentes.

Epidemiología

La prevalencia del SOP oscila entre un 6 y un 15% en mujeres, y es del 6% en niñas adolescentes^(6,7).

Los factores de riesgo asociados con la aparición de SOP son: obesidad de inicio precoz asociada a resistencia a la insulina, bajo peso al nacer asociado a una recuperación postnatal rápida y exagerada de peso, la pubarquia prematura, pubertad adelantada, hiperplasia

suprarrenal congénita y otros trastornos virilizantes⁽⁸⁾.

Etiología y fisiopatología

La etiología del SOP es multifactorial y están implicados factores genéticos y ambientales intrauterinos (programación del desarrollo fetal) y extrauterinos (dieta, obesidad y vida sedentaria)^(9,10).

La fisiopatología es compleja, siendo el trastorno central la disfunción de la síntesis de andrógenos en ovarios y glándulas suprarrenales y de la foliculogénesis ovárica, que conducen a un estado de hiperandrogenismo. Se asocia con frecuencia a resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, y a la alteración del eje hipotálamo-hipofisario (hipersecreción de hormona luteinizante LH) (Fig. 1). La expresión fenotípica del SOP estará influida por la aparición de

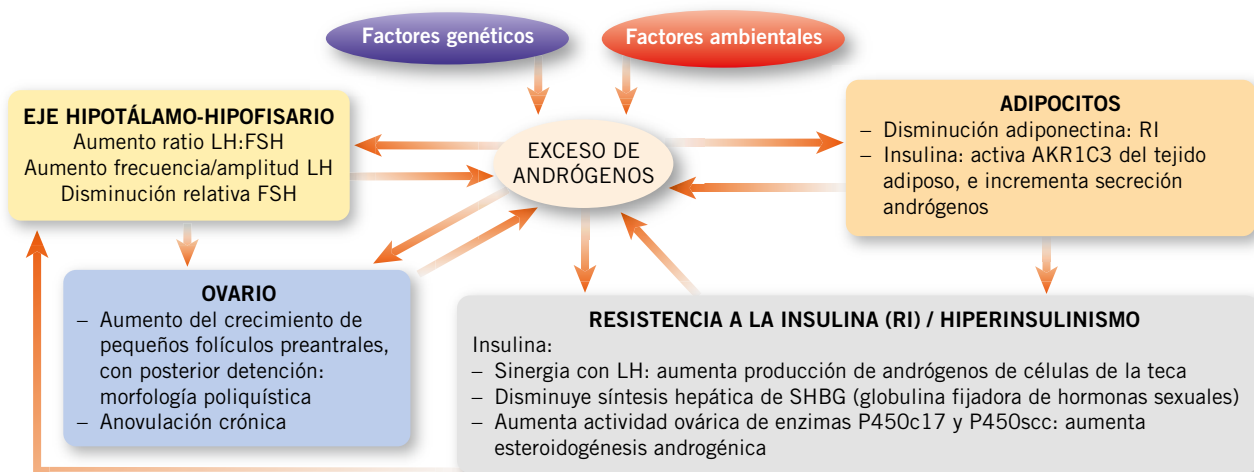


Figura 1. Fisiopatología del síndrome de ovario poliquístico.

obesidad y la gravedad de la resistencia a la insulina.

Genética

Existe un fuerte componente de agregación familiar, lo que sugiere una posible base genética en su etiopatogenia. La mayoría de autores coinciden en que el SOP es una entidad poligénica y que la modulación por factores ambientales explica la gran heterogeneidad de su expresividad clínica. Se han descrito variantes genéticas en locus, relacionados con enzimas implicadas en la síntesis, secreción y acción de los andrógenos, el metabolismo

de los hidratos de carbono y mecanismos de inflamación sistémica.

Exceso androgénico

Para entender la fisiopatología de la enfermedad, debemos conocer que los andrógenos son secretados por las gónadas y glándulas suprarrenales en respuesta a las hormonas LH y adrenocorticotropina (ACTH), respectivamente⁽¹¹⁾. Los esteroides considerados como andrógenos son: dehidroepiandrosterona (DHEA), sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS), androstenediona, testosterona y 5 α -dihidrotestosterona (DHT),

y son responsables de los cambios relacionados con la aparición de vello con características sexuales, acné y aumento de función de las glándulas apocrinas. La testosterona y DHT son los andrógenos bioactivos más importantes. Los andrógenos ováricos son fundamentalmente testosterona y androstenediona. La testosterona y estradiol circulan en plasma, unidos a la globulina transportadora de hormonas sexuales SHBG (*sex hormone binding globulin*) y solo la fracción libre de la testosterona puede entrar en los tejidos diana (v. Fig. 2 para entender la síntesis de andrógenos).

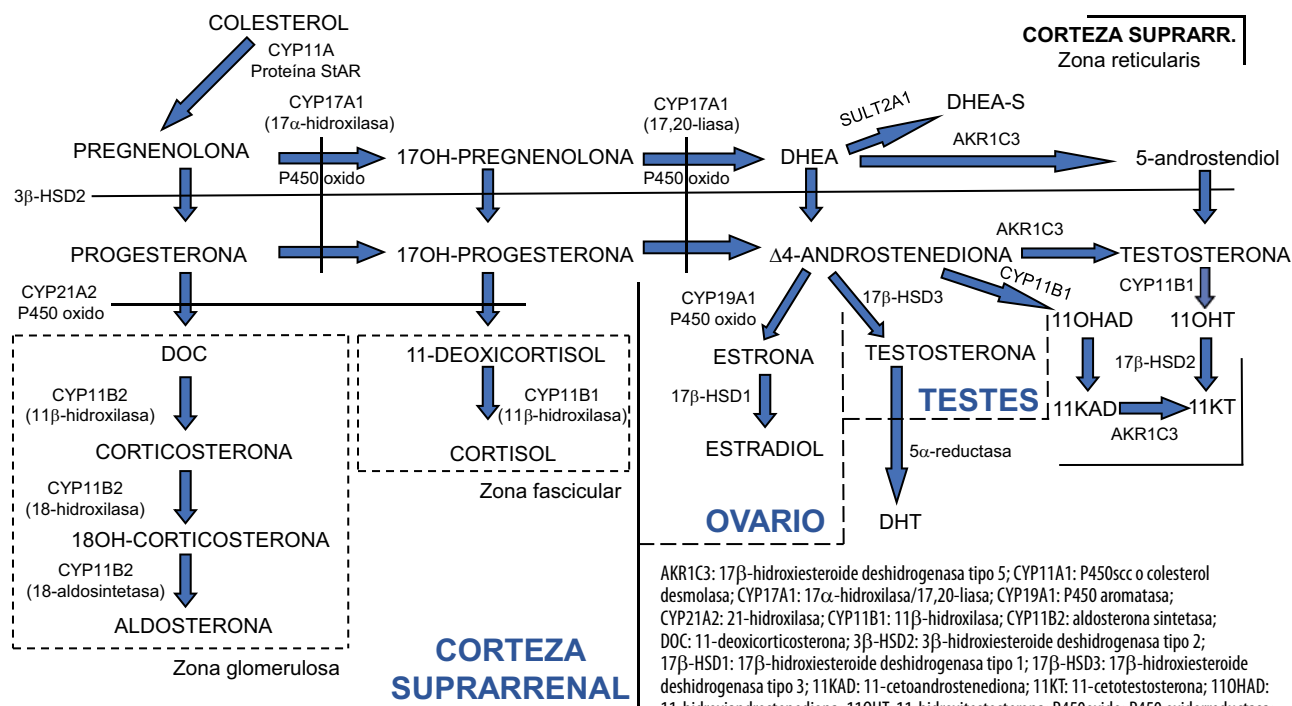


Figura 2. Síntesis de andrógenos.

AKR1C3: 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 5; CYP11A1: P450sc o colesterol desmolasa; CYP17A1: 17 α -hidroxilasa/17,20-liasa; CYP19A1: P450 aromatas; CYP21A2: 21-hidroxilasa; CYP11B1: 11 β -hidroxilasa; CYP11B2: aldosterona sintetasa; DOC: 11-deoxicorticotestosterona; 3 β -HSD2: 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2; 17 β -HSD1: 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1; 17 β -HSD3: 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 3; 11KAD: 11-cetoandrostenediona; 11KT: 11-cetotestosterona; 11OHAD: 11-hidroxiandrostenediona; 11OHT: 11-hidroxitestosterona; P450Oxido: P450 oxidoreductasa; StAR: proteína reguladora aguda esteroidogénica; SUL2A1: esteroide sulfotransferasa 2A1.

Resistencia a la insulina e hiperinsulinemia compensadora

Son hallazgos comunes en mujeres con SOP, independientemente de su grado de adiposidad, distribución de la grasa corporal y niveles de andrógenos⁽¹²⁾. La insulina juega un papel importante en el aumento de la producción androgénica, disminuyendo la síntesis hepática de SHBG, lo que aumenta los niveles de andrógenos libres circulantes. También favorece un aumento de la actividad de las enzimas P450c17 y P450scc que se traduce en un aumento de la esteroidogénesis androgénica. Además, puede aumentar la actividad aldo-ceto reductasa 1C3 (AKR1C3) en el tejido adiposo subcutáneo y estimular la esteroidogénesis de andrógenos ováricos. Los mecanismos moleculares responsables de la resistencia a la insulina en el SOP incluyen: defectos en el post-receptor de la insulina, incremento de ácidos grasos libres y aumento de la secreción de citoquinas y andrógenos.

Por otro lado, el exceso de andrógenos también da lugar a la aparición de alteraciones metabólicas, incluyendo adiposidad central, resistencia a la insulina y trastornos del metabolismo hidrocarbonado. Además, se asocia con la disminución de los niveles de adiponectina y la consiguiente disminución de la sensibilidad a la insulina.

Alteración neuroendocrina

Aunque no es obligatorio para el diagnóstico, una característica del SOP es la presencia de una secreción alterada de las gonadotropinas (LH y hormona folículo estimulante FSH) que controlan: la esteroidogénesis ovárica, la dinámica folicular y la ovulación. Es típico el aumento de los niveles circulantes de LH y el aumento de la relación LH/FSH. La hiperinsulinemia, junto con la hiperandrogenemia, alteran la pulsatilidad de la LH.

Fisiopatología ovárica primaria

En el SOP, el equilibrio entre: los andrógenos, la hormona antimulleriana (AMH) y la FSH, está interrumpido y conduce a la detención del desarrollo del folículo antral. El predominio de LH estimula las células de la teca para producir andrógenos, siendo las concentraciones de FSH y la conversión de andrógenos a estradiol insuficientes⁽¹³⁾.

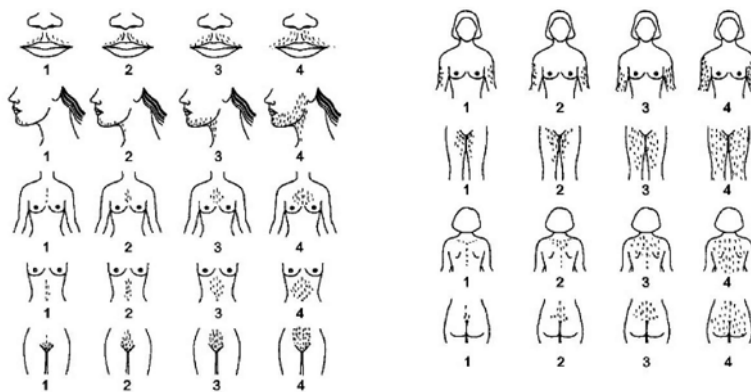


Figura 3. Escala de Ferriman-Gallwey modificada. Nueve regiones corporales (labio superior, mentón, tórax, abdomen superior, abdomen inferior, brazos, muslos, región superior de la espalda y región inferior de la espalda). Una puntuación superior a 10 en población española se deberá considerar patológica. Deben ser valoradas según la presencia de vello terminal de acuerdo con: 1 punto (mínima presencia), 2 puntos (superior a lo habitual, pero menor que en varones), 3 puntos (similar a un varón), 4 puntos (superior a lo habitual para un varón). Ausencia de vello terminal, puntúa 0. Para la adecuada valoración debe haber pasado, al menos, 3 meses desde la última depilación con láser o electrolisis, 4 semanas desde el uso de cera y 5 días desde el afeitado.

Esto impide la selección de un folículo dominante y da lugar a anovulación crónica. El mayor crecimiento de pequeños folículos y, principalmente, la detención posterior del crecimiento, conduce a la típica morfología poliquística de los ovarios (MPO).

Clínica

Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico

El **hirsutismo** es el exceso de pelo terminal rígido en zonas dependientes de andrógenos. Refleja la interacción entre el exceso de andrógenos circulantes, la concentración local y la sensibilidad del folículo piloso a los andrógenos. La valoración clínica se realiza con la escala de Ferriman-Gallwey modificada, la cual establece un punto de corte para cada grupo poblacional y étnico (Fig. 3). En España, ese punto es de 10 y, cuando no existan valores locales, un punto de corte ≥ 8 es recomendado para la mayoría de poblaciones (excepto en poblaciones orientales en las que es ≥ 2). Se desconoce cuál es el punto de corte a utilizar en adolescentes.

Hay que tener en cuenta que el hirsutismo leve puede estar relacionado con factores raciales o familiares. La severidad del hirsutismo no se correlaciona con las concentraciones circulantes de andrógenos. El diagnóstico diferencial debe hacerse con la hipertrichosis, que es el aumento de pelo corporal en zonas donde ya existe normalmente en la mujer.

La **hiperandrogenemia** se define como un aumento de las concentraciones de: testosterona, testosterona libre, androstenediona o DHEAS. Existen casos de hiperandrogenismo bioquímico sin traducción clínica (hiperandrogenismo “críptico”). Los métodos de determinación de andrógenos disponibles en la mayoría de laboratorios clínicos, no tienen la sensibilidad y especificidad necesaria para analizar las concentraciones, muy bajas, características de niños y mujeres.

Disfunción ovulatoria

Los ciclos anovulatorios y las irregularidades menstruales son frecuentes en los primeros años tras la menarquia. La persistencia de: oligomenorrea (ciclos menstruales de más de 35 días) y/o sangrado uterino disfuncional (ciclos cada menos de 21 días o sangrados excesivos) o amenorrea secundaria (ausencia de ciclos durante más de 3 meses) a partir del tercer año tras la menarquia, o amenorrea primaria (ausencia de menarquia tras tres años del inicio de la telarquía o a los 15 años de edad) en adolescentes con pubertad completa, deben requerir la investigación del exceso de andrógenos.

Características clínicas asociadas, no consideradas criterios diagnósticos

Acné y alopecia

Aunque el acné es un problema común en la adolescencia, generalmente es transitorio y puede no ser indicativo de

Tabla I. Criterios diagnósticos del síndrome de ovario poliquístico según el consenso de Rotterdam, avalados por el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos en el año 2012^(15,17)

Disfunción ovulatoria:

- Amenorrea primaria: ausencia de menarquía a los 15 años o >3 años tras inicio de telarquía
- Irregularidades menstruales:
 - Normal, durante el primer año postmenarquia
 - Oligomenorrea: ciclos >45 días de 1-3 años postmenarquia o >35 días a partir del tercer año
 - <8 ciclos al año a partir del tercer año tras menarquia
 - Polimenorrea: ciclos menstruales <21 días
 - Ciclo menstrual >90 días después de 1 año postmenarquia (amenorrea secundaria)

Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico:

- Hirsutismo, acné y alopecia androgénica
- Elevación de testosterona total y libre calculada y/o otros andrógenos (androstenediona, DHEAS)

Morfología poliquística ovárica

Exclusión de otras causas de exceso androgénico:

Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica, tumores productores de andrógenos, disfunción tiroidea, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing y fármacos con actividad androgénica

DHEAS: dehidroepiandrosterona sulfato.

hiperandrogenismo. El acné en la frente y el centro de la cara es muy común durante el período de adrenarquía y adolescencia. El acné inflamatorio moderado o grave, especialmente si no responde a la terapia tópica, debe requerir la investigación de un exceso de andrógenos. La alopecia es infrecuente en la adolescencia.

Morfología poliquística ovárica

En adolescentes, no es un criterio diagnóstico, debido a que hasta un 10% de las adolescentes asintomáticas pueden presentar ovarios poliquísticos ecográficos. Se sugiere que los estudios ecográficos no son necesarios hasta después de 8 años de la menarquía⁽¹⁴⁾.

Tradicionalmente, se han definido los ovarios poliquísticos en mujeres adultas, como la presencia de 12 o más folículos de 2-9 mm en, al menos, un ovario o un ovario > 10 cc por ecografía transvaginal. En la actualidad, con los ecógrafos de alta resolución, el diagnóstico de los ovarios poliquísticos requiere de la presencia de un volumen ovárico ≥ 10 cc y/o 25 folículos por ovario, no siendo un criterio necesario para el diagnóstico cuando existe evidencia clínica de hiperandrogenismo y disfunción ovárica⁽¹⁵⁾. En adolescentes, un volumen ovárico superior a 2 DE para la media de la población sana

y/o un aumento del volumen ovárico de 12 cc, pueden ser utilizados para considerar el diagnóstico de SOP⁽³⁾.

Obesidad e hiperinsulinismo

Aunque la resistencia a la insulina y la obesidad se asocian con frecuencia al SOP, no siempre están presentes y, por lo tanto, no son criterios diagnósticos. Un 35% de las mujeres con SOP y obesidad desarrollan intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) a la edad de 30 años. Además, las mujeres con SOP tienen 2-3 veces más riesgo

de desarrollar síndrome metabólico que las mujeres sin SOP y, por tanto, mayor riesgo de asociar enfermedades cardiovasculares en el futuro⁽¹⁶⁾.

Biomarcadores

La ratio elevada entre testosterona total y dihidrotestosterona (T / DHT) más frecuente en pacientes con SOP y asociada con un fenotipo metabólico adverso.

Los niveles elevados de AMH (marcador de desarrollo folicular, sintetizada en las células de la granulosa de los folículos ováricos) son un hallazgo constante en mujeres adultas, aunque no se han estandarizado los niveles de corte para los diferentes métodos utilizados para su determinación. Tampoco estos niveles se utilizan como criterio diagnóstico en adolescentes con SOP.

Diagnóstico

En mujeres adultas, se recomienda utilizar los criterios diagnósticos de Rotterdam, siendo el SOP un diagnóstico de exclusión tras descartar otras enfermedades que pudieran simular los síntomas y signos clínicos del SOP^(15,17).

Acorde con estos criterios, el SOP exige la presencia de 2 de las siguientes:

1. Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico.
2. Disfunción ovulatoria.
3. MPO (morfología poliquística ovárica) en la ecografía transvaginal (Tabla I). Esto permite identificar 4 fenotipos clínicos de la enfermedad, cada uno de ellos con una gravedad diferente (Tabla II).

Tabla II. Fenotipos clínicos del síndrome de ovario poliquístico, con la repercusión clínica de cada uno de ellos en términos de gravedad⁽¹⁷⁾

<i>Fenotipos</i>	<i>Clasificación</i>	<i>Criterios diagnósticos</i>	<i>Asociaciones metabólicas^a</i>
Fenotipo I	Fenotipo clásico	Hiperandrogenismo + Oligo-ovulación + MPO	+++
Fenotipo II	Fenotipo clásico	Hiperandrogenismo + Oligo-ovulación	+++
Fenotipo III	Fenotipo ovulatorio	Hiperandrogenismo + MPO	++
Fenotipo IV	Fenotipo no hiperandrogénico	Oligo-ovulación + MPO	+/-

MPO: morfología poliquística ovárica.

^aLa asociación con alteraciones metabólicas está determinada, sobre todo, por la hiperandrogenemia más que por el hiperandrogenismo clínico.

Tabla III. Criterios diagnósticos del síndrome de ovario poliquístico en adolescentes (criterios necesarios + situaciones necesarias). Tabla modificada de Ibañez, et al⁽³⁾

Criterios necesarios	Criterios adicionales^a	Criterios no necesarios^b	Situaciones necesarias
Irregularidades menstruales	Ovarios poliquísticos	Obesidad <i>Acanthosis nigricans</i>	A partir del 3 ^{er} año tras la menarquia
Evidencia de hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico	Acné quístico leve	Resistencia a insulina Biomarcadores	Descartar otras causas de hiperandrogenismo

^aEstos criterios, a menudo, se usan como apoyo a los criterios necesarios, pero no deben usarse de forma independiente para realizar el diagnóstico. ^bEstos criterios se han asociado, pero no son diagnósticos.

El diagnóstico de SOP en la adolescencia es difícil, porque durante la pubertad se producen, de forma fisiológica (aunque exagerada), cambios hormonales que recuerdan un SOP. Las niñas pueden presentar: acné, un aumento del crecimiento del vello terminal e irregularidades menstruales durante el primer año después de la menarquia y, a veces, los hallazgos de SOP son transitorios (Tabla III)⁽³⁾.

La evaluación inicial debe incluir las determinaciones de⁽³⁾:

- Testosterona total.
- Testosterona libre: es el método más útil para definir la presencia de hiperandrogenemia. También se podría calcular a partir de las concentraciones de testosterona total y de SHBG.
- Índice de andrógenos libre (IAL): presenta buena correlación con los niveles de testosterona libre.

Se calcula como testosterona total nmol/L / SHBG nmol/L x 100, considerándose normal un valor < 5.

Un IAL > 30 o niveles de testosterona > 200 ng/dl asociados al desarrollo de hirsutismo grave de rápida evolución, sugieren la existencia de un tumor productor de andrógenos.

- Androstenediona y DHEAS: su determinación no es imprescindible, aunque aumenta el porcentaje de mujeres con hiperandrogenemia respecto a la determinación aislada de testosterona. Esto se explica, porque las glándulas suprarrenales contribuyen al exceso androgénico.
- 17-hidroxiprogesterona (17-OHP), valores superiores a 2 ng/mL (6,0 nmol/L) son sugestivos de formas no clásicas de hiperplasia suprarrenal (HSCNC).

Estas determinaciones deben realizarse por la mañana (8-10 am) y en fase folicular (días 5-8º del ciclo) o después de, al menos, dos meses de amenorrea.

- Test de ACTH: está indicado cuando las concentraciones basales de 17-OHP son > 2 ng/mL (6 nmol/L). Si tras el test de ACTH, los niveles de 17-OHP son >10 ng/mL (30 nmol/L), se aconseja completar el despistaje de HSCNC por déficit de 21-hidroxilasa y realizar estudio genético.
- Test de embarazo en aquellas adolescentes sexualmente activas con amenorrea.
- Otras determinaciones: tiroxina libre (T4 L) y hormona estimulante del tiroides (TSH), cortisol urinario, factor de crecimiento semejante a la insulina número 1 (IGF-1), prolactina, LH y FSH.

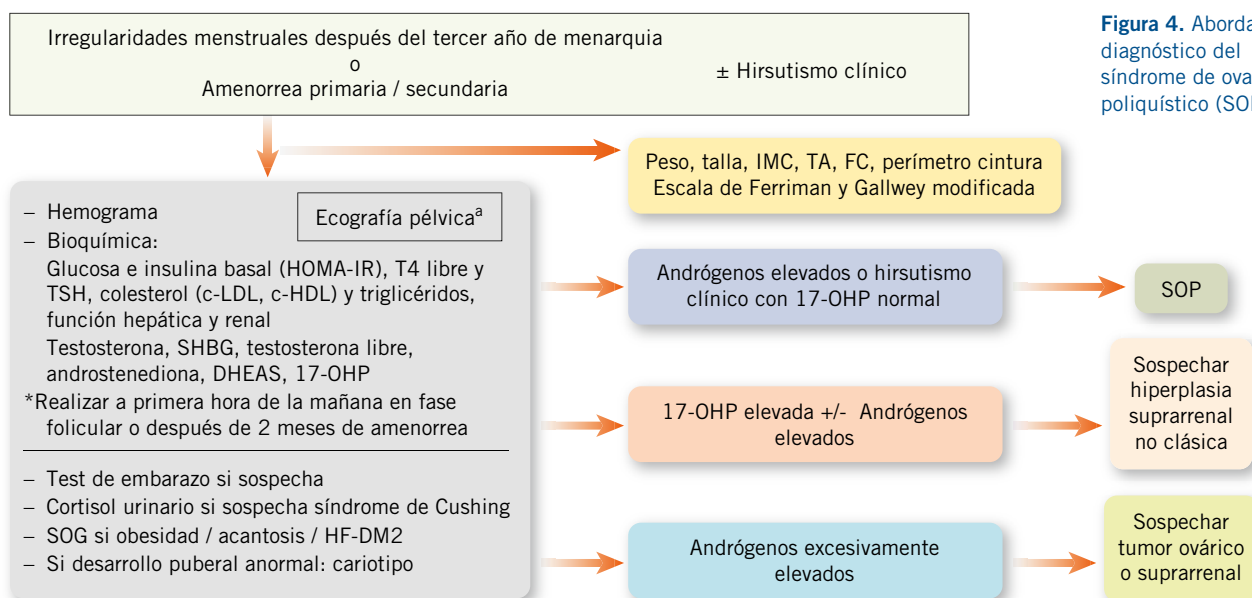


Figura 4. Abordaje diagnóstico del síndrome de ovario poliquístico (SOP).

HOMA-IR: índice de resistencia a la insulina; SHBG: proteína transportadora de esteroides sexuales; SOG: sobrecarga oral de glucosa; HF-DM2: historia familiar de diabetes mellitus tipo 2; 17-OHP: 17-hidroxiprogesterona.

^aSe recomienda como prueba inicial en aquellos casos de hiperandrogenismo de aparición rápida.

- Actualmente, se recomienda realizar estudio de los factores de riesgo cardiovascular que incluiría: glucemia e insulina basal, índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR), perfil lipídico, función hepática y renal. En aquellas adolescentes que presenten obesidad, acantosis o historia familiar de DM2, se deberá realizar un test de sobrecarga oral de glucosa⁽¹⁶⁾.
- Ecografía pélvica: no es precisa para el diagnóstico de SOP en la adolescente. Sin embargo, algunos autores recomiendan su realización ante una adolescente con síntomas anovulatorios e hiperandrogenismo, por ser de utilidad para descartar patología subyacente, como los tumores secretores de andrógenos.

Durante el seguimiento, se aconseja revisar periódicamente (cada 6-12 meses): el peso, tensión arterial, niveles de glucosa y lípidos. En la figura 4, se resume el abordaje diagnóstico del SOP.

Diagnóstico diferencial

Para poder establecer el diagnóstico de SOP, es preciso excluir otras causas de exceso de andrógenos y amenorrea, siendo el diagnóstico diferencial más frecuente la HSCNC (Fig. 5)⁽¹⁸⁾.

Otras patologías a tener en cuenta son: hipotiroidismo, hiperprolactinemia, tumor secretor de andrógenos, síndrome de Cushing, acromegalia y secundario a fármacos (glucocorticoides, esteroides anabolizantes, fenitoína, minoxidil y ciclosporina).

Hiperplasia suprarrenal congénita

Las hiperplasias suprarrenales congénitas (HSC) son un grupo de trastornos de herencia autosómica recesiva, que resultan de mutaciones que reducen o anulan la actividad de enzimas y proteínas involucradas en la síntesis de esteroides suprarrenales y ováricos, y dan lugar en una secreción excesiva de andrógenos suprarrenales. La forma más frecuente de HSC es la deficiencia de 21-hidroxilasa (95% de los casos), cuya prevalencia en la forma no clásica es de 1/1.000 y que es debida a mutaciones en el gen *CYP21A2*, que

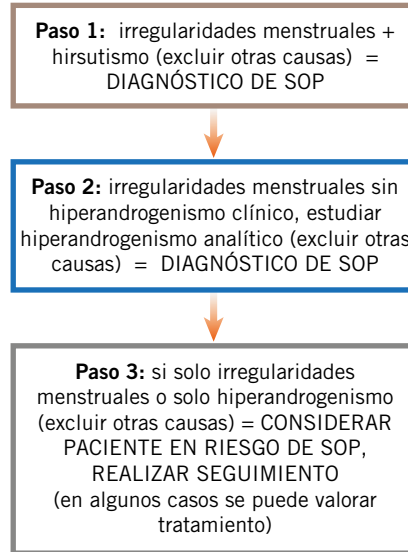


Figura 5. Diagnóstico secuencial del síndrome de ovario poliquístico.

dan origen a un aumento de las concentraciones de 17-OHP y de andrógenos. La aparición de una pubarquia prematura puede ser la primera manifestación clínica de una HSCNC en niños, y la presencia de virilización y una aceleración de la edad ósea sugieren el diagnóstico.

Síndrome de Cushing

En adolescentes, suele ser consecuencia de la administración de glucocorticoides exógenos. Cursa con ganancia ponderal, enlentecimiento del crecimiento, pubertad retrasada (posiblemente secundaria al hipogonadismo inducido por el hipercortisolismo), cambios de personalidad, hipertensión, aparición de estrías cutáneas y una disminución de la mineralización ósea. Algunos pacientes también muestran manifestaciones asociadas al exceso androgénico, tales como desarrollo sexual prematuro, hirsutismo, acné e irregularidades menstruales.

El síndrome de Cushing endógeno es secundario a un aumento de la secreción de cortisol, ACTH o CRH (hormona liberadora de corticotropinas), y puede ser ACTH-dependiente o ACTH-independiente.

Tumores suprarrenales productores de andrógenos

Son raros en la infancia y excepcionales en adultos. En las adolescentes,

se presentan con virilización. Deben sospecharse cuando el inicio de los síntomas sea brusco y con una rápida progresión. El diagnóstico se basa en la realización de un TC (tomografía axial computarizada) y/o RM (resonancia magnética nuclear).

Tumores secretores de andrógenos de origen gonadal

Los tumores ováricos secretores de andrógenos son muy infrecuentes en la edad pediátrica y, en ellos, los niveles de androstenediona o testosterona o de ambas están aumentados. En la mayoría de los casos, derivan de las células germinales. Deben sospecharse, cuando se produzca la aparición rápidamente progresiva de: hirsutismo, acné, oligomenorrea o amenorrea.

Resistencia a glucocorticoides

En este trastorno, excepcional por su rareza, mutaciones con pérdida de función en el receptor glucocorticoideo, alteran la acción de los glucocorticoides en los tejidos diana. Como consecuencia, se produce un aumento de la secreción de ACTH y una hipersecreción de cortisol y andrógenos suprarrenales. Los pacientes presentan concentraciones elevadas de cortisol y andrógenos suprarrenales en ausencia de manifestaciones del síndrome de Cushing, por la resistencia a su acción.

Otras causas de hiperandrogenismo

La hiperprolactinemia puede cursar con hiperandrogenismo, amenorrea, galactorrea, cefaleas y alteraciones visuales; y es producida, en ocasiones, por fármacos (antidepresivos, cimetidina...).

La acromegalia asocia hiperandrogenismo, presumiblemente por la acción directa del factor de crecimiento similar a la insulina IGF-1.

La resistencia a la insulina secundaria a mutaciones en el gen del receptor de la insulina, también puede cursar con: hirsutismo, oligomenorrea e hiperandrogenismo.

El uso del valproato en mujeres con epilepsia ha sido asociado con: irregularidades menstruales, hiperandrogenismo y ovarios poliquísticos.

Tabla IV. Abordaje del paciente adolescente con síndrome de ovario poliquístico. Modificado de Witche^(2,4)

Dieta	Preparar las comidas en el hogar
	Disminuir la frecuencia de comidas en restaurantes
	Incentivar el hábito de comer en familia
	Suprimir “picar” entre horas
	Suprimir las bebidas azucaradas, zumos embotellados...
Ejercicio	Preguntar sobre los hábitos deportivos que interesan al adolescente e incentivar su realización
	Preguntar sobre las posibilidades de realizar deporte en su colegio y/o barrio
	Reducir las horas de televisión
	Incentivar acudir a los sitios andando de forma rutinaria (p. ej.: al colegio)
	Incentivar la realización de actividades deportivas en familia
Adherencia	Conocer el grado de autosuficiencia en la toma de tratamiento
	Conocer si el paciente presenta sintomatología secundaria a la toma de los medicamentos
Síntomas relevantes	Conocer la sintomatología que más le preocupa al paciente (hirsutismo, acné, irregularidades menstruales)
	¿Es el mejor tratamiento para tratar los síntomas que más preocupan a la adolescente?
	Detectar precozmente la presencia de síntomas depresivos o de ansiedad
Información	Explicar en qué consiste la enfermedad y los factores de riesgo cardiovascular que asocia
	Reforzar la necesidad de mantener un hábito de vida saludable en el futuro

Tratamiento

El tratamiento del SOP debe ser individualizado, ya que no existe un tratamiento etiológico^(1, 5,18).

Las modificaciones en el estilo de vida y distintos fármacos, son utilizados para mejorar el hirsutismo, el acné, la disfunción ovulatoria y las complicaciones metabólicas. Las opciones de tratamiento deben adaptarse a la presentación, las necesidades y las preferencias de cada paciente, y sopesar los posibles efectos secundarios. No olvidar que uno de los objetivos del tratamiento, es la mejora de la imagen corporal y la autoestima de las adolescentes (Tabla IV) (Fig. 6).

Intervención de estilo de vida

La pérdida de peso y el aumento del ejercicio físico se recomiendan como terapia de primera línea. Favorecen la disminución de los niveles de andró-

genos y la normalización de los ciclos menstruales. Los beneficios clínicos o metabólicos pueden observarse a las 12 semanas del inicio de dieta y ejercicio físico. La pérdida de un 5-10% de

peso en las pacientes adultas con SOP y sobrepeso se traduce, en muchos casos, en la recuperación de la regla y la aparición de ciclos ovulatorios. Sin embargo, se ha observado que en monoterapia no es una medida suficientemente eficaz, debido a la dificultad de mantener los hábitos de vida saludables a largo plazo.

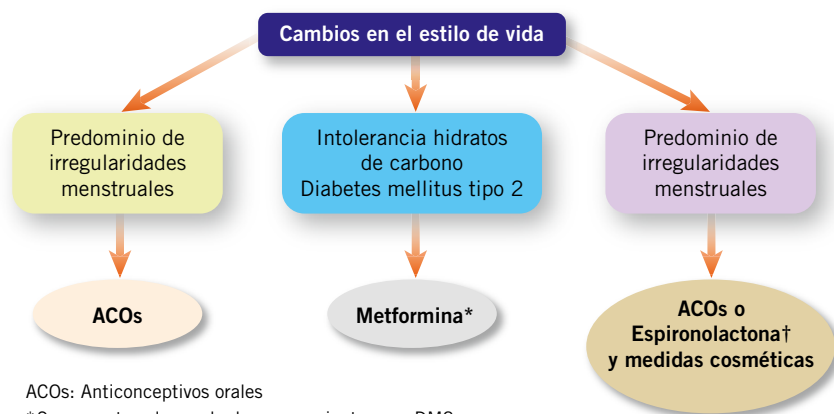
Medidas cosméticas

Comprenden la decoloración, la depilación, la electrolisis y el láser. Se recomienda este último como tratamiento de primera línea del hirsutismo y es el único método que ha demostrado eficacia en la eliminación del vello. Los estudios disponibles muestran que el “diodo” y la “alexandrita” ofrecen la mayor tasa de éxito.

Se dispone de un tratamiento tópico con *clorhidrato de eflornitina* (inhibidor de la enzima ornitina-decarboxilasa, implicada en la diferenciación y crecimiento del folículo piloso). Se observa mejoría a las 4-8 semanas de su inicio, y reducción del vello facial en el 70% de las pacientes tratadas. Precisa aplicación continuada para mantener los efectos (se vuelve a la situación pretratamiento a partir de las 8 semanas de la retirada). Se aplica en una fina capa de crema, 2 veces al día y no se debe lavar la cara hasta 4-8 horas después de la aplicación.

Anticonceptivos combinados orales

Los anticonceptivos orales (ACO) son la primera opción terapéutica, especialmente cuando las pacientes solo presentan irregularidades menstruales⁽¹⁹⁾. La combinación de etinilestradiol (EE) a dosis mínimas efectivas de 20-30



ACO: Anticonceptivos orales

* Su uso está solo aprobado para pacientes con DM2, el resto de indicaciones son fuera de ficha técnica.

† Uso de medidas contraceptivas en caso del empleo de espironolactona.

Figura 6. Tratamiento del síndrome de ovario poliquístico.

microgramos junto con un progestágeno, suprime la producción ovárica de andrógenos, incrementa los niveles de SHBG y disminuye las concentraciones de testosterona libre; además, la progesterona evita la hiperplasia endometrial. En mujeres adultas, se utilizan tres tipos de progestágenos: acetato de ciproterona, desogestrel o drospirenona. Las preparaciones de 35 µg de etinilestradiol más acetato de ciproterona son las más utilizadas.

Con respecto a la recomendación de formulaciones en adolescentes y la duración del tratamiento, no existen estudios que establezcan una específica ni está protocolizado el tiempo de duración de la terapia. El efecto de los ACOs sobre los ciclos menstruales y el acné es evidente en 1-3 meses, sobre el hirsutismo a los 6-9 meses. Se ha demostrado que los ACOs consiguen un mejor control de las alteraciones menstruales y de la clínica secundaria al hiperandrogenismo que la metformina.

Hay que tener en cuenta que los ACOs no abordan la fisiopatología subyacente del trastorno y que pueden estar asociados con un ligero aumento del riesgo de tromboembolismo, de la resistencia a la insulina y con un empeoramiento de la dislipidemia. En el caso de antecedentes familiares de trombosis venosa, es recomendable descartar trombofilias congénitas.

Antiandrógenos

Reducen significativamente el hirsutismo en comparación con el placebo y normalizan la ciclicidad menstrual. La espironolactona es el más utilizado, debido a su disponibilidad y perfil de seguridad, se inicia con una dosis de 25 mg/día y se puede aumentar gradualmente hasta 200 mg/día, según la tolerancia clínica. Los principales efectos adversos son: hiperpotasemia, hiponatremia, hipotensión, taquicardia y *spotting* vaginal. En adolescentes sexualmente activas, los antiandrógenos solo deben usarse cuando se aseguren las medidas anticonceptivas adecuadas, para evitar la virilización incompleta de los fetos masculinos. En un estudio, la combinación de metformina y espironolactona fue superior a cualquier fármaco utilizado de forma aislada, mejorando las irregularidades menstruales, el hirsutismo, los niveles séricos de andrógenos y la resistencia a la insulina⁽²⁰⁾.

Metformina

Es una biguanida que actúa disminuyendo la producción hepática de glucosa y mejorando la sensibilidad a la insulina. Se recomienda en aquellas mujeres con DM2 (diabetes mellitus tipo 2) o intolerancia a los hidratos de carbono, que no mejoran tras cambios en el estilo de vida. La metformina produce un descenso de la resistencia a la insulina, de los niveles de andrógenos y de las cifras de tensión arterial. El uso conjunto con ACOs puede tener un efecto potenciador a nivel metabólico. También tiene un efecto en la regulación del ciclo menstrual, por lo que puede ser de segunda línea en aquellas mujeres en las que los ACOs estén contraindicados. No olvidar que la metformina no ejerce ningún efecto anti-andrógeno y no mejorará significativamente hirsutismo o acné.

La dosis recomendada es un comprimido de 850 mg dos veces al día. Se aconseja iniciarla de forma progresiva para mejorar la tolerancia gastrointestinal: 1/2 comprimidos en la comida durante 7 días; posteriormente, 1 comprimido en la comida durante 7 días; luego, 1 en comida y 1/2 en la cena 7 días y, finalmente, 1 comprimido en comida y cena. Su uso, con esta indicación, se realiza fuera de ficha técnica. El tratamiento prolongado se ha asociado a déficit de vitamina B12, por lo que se recomienda su monitorización.

Otras medidas

Los inositales, isómeros de la glucosa que se encuentran naturalmente en la dieta humana (principalmente, los dos estereoisómeros mioinositol y d-quirositol), han demostrado ser eficaces para mejorar la sensibilidad a la insulina, reducir los andrógenos, mejorar la tensión arterial y disminuir el IMC. Aún se requieren más estudios para probar su eficacia y seguridad, y su uso no está aprobado por la EMA ni la FDA.

Los tratamientos futuros pueden incluir a los antagonistas del receptor de neuroquinina 3 (NK3R). Actúan prolongando preferentemente el intervalo de interpulso de LH, lo que conduce a la disminución de la secreción de LH. Aunque estos medicamentos no están aprobados por la FDA, pueden ser considerados en el futuro en el tratamiento farmacológico del SOP.

Función del pediatra de Atención Primaria

El papel del pediatra de Atención Primaria es fundamental en la detección precoz del SOP, especialmente en la transición desde las consultas de Pediatría a adultos.

El SOP es la causa más frecuente de hirsutismo y trastornos menstruales en la adolescente, y es un reto diagnóstico a esta edad, debido a que muchas de las características del SOP son normales y transitorias durante la pubertad. Es causa potencial de problemas en las jóvenes, no solo físicos, sino también psicológicos; de ahí, la importancia de detectar a las pacientes de riesgo para el desarrollo de SOP.

Los médicos deben prestar atención a las quejas de las adolescentes, implicarse en la sospecha diagnóstica del SOP y en la prevención de las posibles asociaciones del síndrome en la etapa adulta, participando en la educación de las pacientes y sus familias para la adquisición de hábitos de vida saludables que incluyan una alimentación adecuada y la realización de ejercicio físico de forma regular. Es fundamental prevenir el sobrepeso y la obesidad, dado el mayor riesgo de las pacientes de desarrollar precozmente DM2 y enfermedad cardiovascular.

Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de los autores.

- 1.*** Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14: 270-84.
- 2.*** Witchel SF, Burghard AC, Tao RH, Oberfield SE. The diagnosis and treatment of PCOS in adolescents: an update. *Curr Opin Pediatr.* 2019; 31: 562-69.
- 3.** Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel S, Auchus RJ, Chang RJ, Codner E, et al. An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. *Horm Res Paediatr.* 2017; 88: 371-95.
- 4.** Witchel SF, Teede HJ, Peña AS. Curtailing PCOS. *Pediatr Res.* 2020; 87: 353-61.
- 5.** Ortiz-Flores AE, Luque-Ramírez M, Escobar-Morreale HF. Síndrome de ovario poliquístico en la mujer adulta. *Med Clin (Barc).* 2019; 152: 450-7.
- 6.*** Skiba MA, Islam RM, Bell RJ, Davis SR. Understanding variation in prevalence estimates of polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2018; 24: 694-709.

- 7.** Christensen SB, Black MH, Smith N, Martínez MM, Jacobsen SJ, Porter AH, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Fertil Steril*. 2013; 100: 470-7.
- 8.** Ibáñez L, Ong KK, López-Bermejo A, Dunger DB, de Zegher F. Hyperinsulinaemic androgen excess in adolescent girls. *Nat Rev Endocrinol*. 2014; 10: 499-508.
- 9.** Hiam D, Moreno-Asso A, Teede HJ, Laven JSE, Stepto NK, Moran LJ, et al. The Genetics of Polycystic Ovary Syndrome: An Overview of Candidate Gene Systematic Reviews and Genome-Wide Association Studies. *J Clin Med*. 2019; 8: 1606. doi:10.3390/jcm8101606.
- 10.** Concha CF, Sir PT, Recabarren SE, Pérez BF. Epigenética del síndrome de ovario poli-quístico. *Rev Med Chil*. 2017; 145: 907-15.
- 11.** Roldán Martín MB, Martín-Frías M, Alonso Blanco M. Hiperandrogenismo. *Pediatr Integr*. 2015; 19(7): 498-508.
- 12.** Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev*. 2012; 33: 981-1030.
- 13.** Franks S, Stark J, Hardy K. Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2008; 14: 367-78.
- 14.** Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras An, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2018; 33: 1602-18.
- 15.** National Institute of Health. Evidence-based methodology workshop on polycystic ovary syndrome. Final report (consultado el 15 Marzo de 2020). Disponible en: <https://prevention-archive.od.nih.gov/docs/programs/pcos/FinalRport.pdf>; National Institute of Health, Bethesda, MD, USA; 2012.
- 16.** Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kan-

Caso clínico

Motivo de consulta y enfermedad actual

Adolescente de 15 años remitida a consultas para valoración de vello corporal aumentado. Tuvo la menarquia a los 11 años y, en la actualidad, las reglas son irregulares cada 40-45 días. No toma medicaciones.

Antecedentes familiares

Madre, sana. Padre, obesidad (IMC 38,5 kg/m²). Ambas abuelas, obesidad y diabetes tipo 2. No constan antecedentes familiares de riesgo cardiovascular ni tromboembolismos venosos.

Antecedentes personales

Embarazo controlado y normal. Parto con fórceps a edad gestacional probable de 36 semanas. PRN: 2.400 g (p38, -0,3 DE).

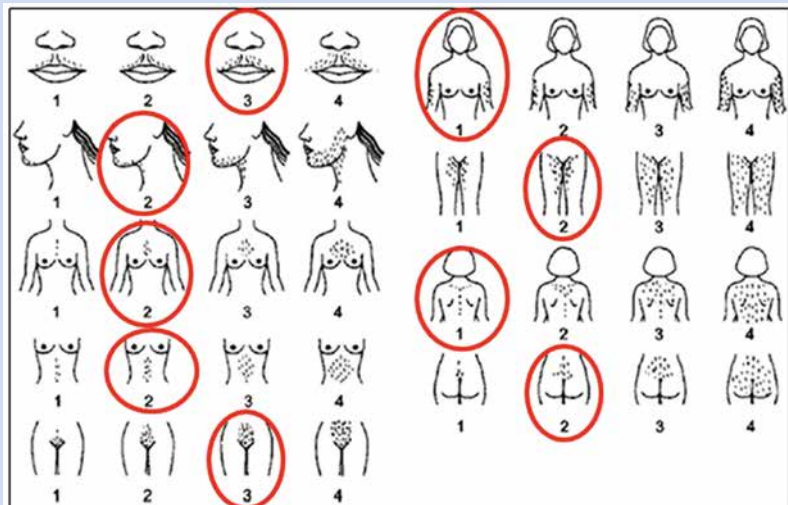
Exploración física

Talla: 176 cm (+2,3 DE). Peso: 70 kg. IMC: 22,7 kg/m² (+0,5 DE). TA: 105/60 mmHg. Acné facial y en parte superior de espalda. Ferriman-Gallwey: 18. ACP: normal. Abdomen: normal. Palpación cervical y tiroidea normal. Tanner V.

Estudios complementarios

Análítica (extracción realizada en 4º día del ciclo menstrual):

- Hemograma, bioquímica y lipidograma: sin alteraciones.
- Estudio hormonal basal: TSH: 2,12 µU/ml (0,5-4,5). T4L: 0,8 ng/dl (0,4-1,4). Prolactina: 17 ng/ml (2-20). Testosterona: 0,9 ng/ml (0,1-0,8). SHBG: 10,9 nmol/l (20-140). FAI (índice de andrógenos libres): 22,2 (N <5). Androstendiona: 5,1 ng/ml (0,5-4,7). DHEA-S: 351 µg/dl (120-360). 17-OHP: 2,8 ng/ml (0,1-2,0).
- Test de estímulo con ACTH (250 mcg iv) para 17-OHP (0 min) 3,0 ng/ml (0,1-2 ng/ml) y (60 min): 18,0 ng/ml.



Estudios de imagen

Ecografía abdominal (realizada en el 5º día del ciclo menstrual): Útero de 7,1 cm de ecoestructura normal. Ovario derecho de 12 cc y ovario izquierdo de 15 cc, sin lesiones quísticas.

Diagnóstico

Hiperplasia suprarrenal congénita forma no clásica.

Tratamiento

Considerar la utilización de un anticonceptivo oral que contenga un antiandrógeno (etinilestradiol 0,035 mg + acetato de ciproterona 2 mg) para el tratamiento del hirsutismo junto con medidas cosméticas.

Evolución

Es necesario realizar el seguimiento a largo plazo de la paciente. Las formas no clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita en adolescentes y mujeres adultas presentan una clínica y hallazgos ecográficos similares a los del síndrome de ovario poli-quístico.

darakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 2038-49.

17.** Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004; 81: 19-25.

18.** Corredor Andrés B, Muñoz Calvo MT, Roldán Martín MB. Síndrome de ovario poliúístico en la adolescente: criterios diagnósticos y opciones terapéuticas. En: Hidalgo Vicario M I, Rodríguez Molinero L, Muñoz Calvo MT. *Medicina de la Adolescencia. Atención Integral*, 3ª edición. Madrid. Ergon S.A.; 2021. p. 1263-70.

19.** Luque-Ramírez M, Nattero-Chávez L, Ortiz Flores AE, Escobar-Morreale HF. Combined oral contraceptives and/or antiandrogens versus insulin sensitizers for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2018; 24: 225-41.

20.** Ganie MA, Khurana ML, Nisar S, Shah P, Shah Z, Kulshrestha B, et al. Improved efficacy of low-dose spironolactone and metformin combination than either drug alone in the management of women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a six-month, open-label randomized study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: 3599-607.

Bibliografía recomendada

- Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14: 270-84.

Artículo de revisión del síndrome de ovario poliúístico, que recoge la etiología, el diagnóstico y tratamiento en la mujer adulta.

- Witchel SF, Burghard AC, Tao RH, Oberfield SE. The diagnosis and treatment of PCOS in adolescents: an update. *Curr Opin Pediatr.* 2019; 31: 562-69.

Artículo de actualización del síndrome de ovario poliúístico en las diferentes etapas de la vida. Revisa la consulta de transición de las adolescentes a servicios de adultos.

- Skiba MA, Islam RM, Bell RJ, Davis SR. Understanding variation in prevalence

estimates of polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2018; 24: 694-709. Revisión sistemática y metaanálisis de la prevalencia del síndrome de ovario poliúístico

- Roldán Martín MB, Martín-Frías M, Alonso Blanco M. Hiperandrogenismo. *Pediatr Integr.* 2015; 19(7): 498-508.

Artículo de revisión del hiperandrogenismo en niños y adolescentes, con especial énfasis en la fisiopatología y diagnóstico.

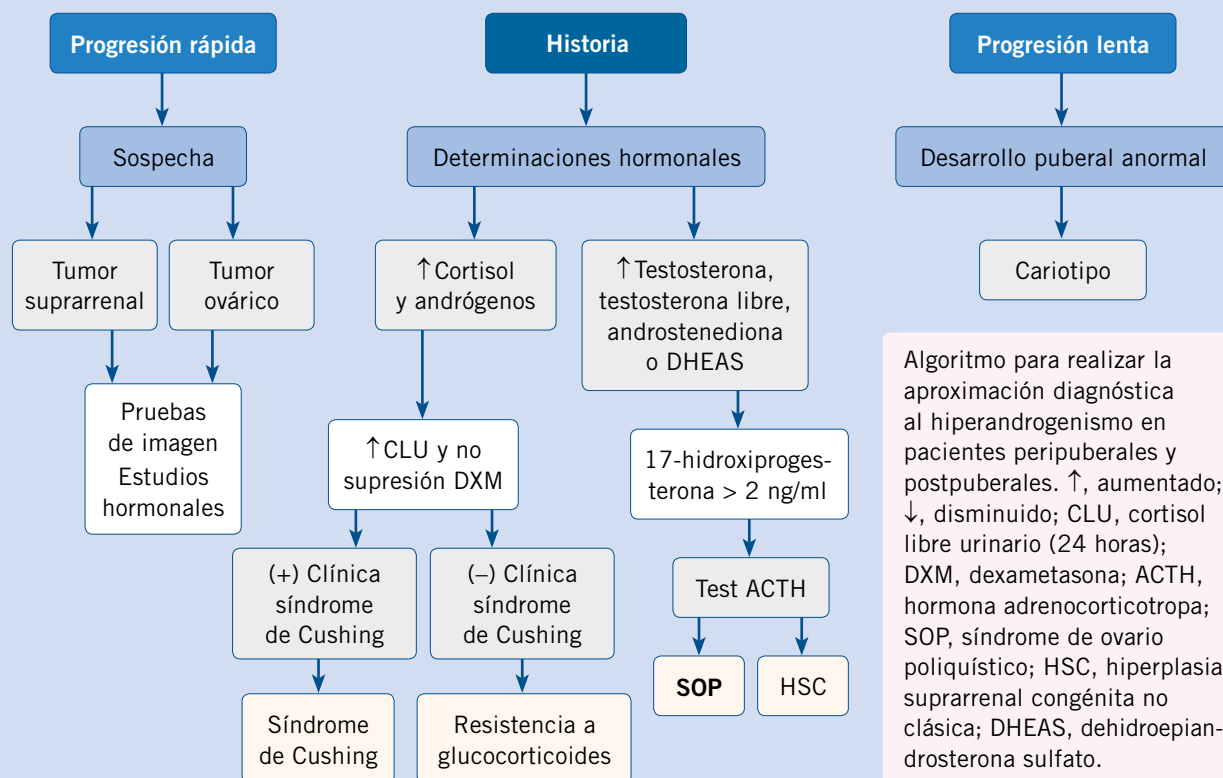
- Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras An, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018; 33: 1602-18.

Recomendaciones obtenidas a partir de guías basadas en la evidencia para el diagnóstico y tratamiento del síndrome de ovario poliúístico.

- National Institute of Health. Evidence-based methodology workshop on polycystic ovary syndrome. 2012.

Página web que actualiza consensos y guías de práctica clínica a partir de las recomendaciones de los diferentes grupos de estudio del síndrome de ovario poliúístico.

Algoritmo diagnóstico del hiperandrogenismo





Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Síndrome de ovario poliquístico en la adolescente

17. Señale la respuesta **INCORRECTA** respecto al diagnóstico del síndrome de ovario poliquístico (SOP) en adolescentes:
- La presencia de ovarios poliquísticos en adolescentes no es un criterio diagnóstico.
 - La obesidad y la resistencia a la insulina son criterios no necesarios.
 - El diagnóstico podrá realizarse a partir del primer año tras la menarquia.
 - El diagnóstico debe realizarse ante la presencia de hirsutismo clínico/bioquímico, junto con la presencia de alteraciones menstruales.
 - Para su diagnóstico, es imprescindible descartar causas secundarias de hiperandrogenismo.
18. Ante la aparición rápida de hirsutismo, ¿qué **PRUEBA** sería de interés realizar?
- Cortisol libre en orina de 24 horas.
 - Ecografía pélvico-abdominal.
 - Sobrecarga oral de glucosa.
 - Test de supresión con dexametasona.
 - Resonancia magnética del área hipotálamo-hipofisaria.
19. Se considerará **OLIGOMENORREA** a partir del tercer año tras la menarquia:
- Ciclos menstruales cada menos de 21 días.
 - Ciclos menstruales de más de 35 días.
 - Ciclos menstruales de más de 21 días.
 - Ciclos menstruales cada menos de 45 días.
 - Ciclos menstruales cada más de 45 días.
20. ¿Qué **ANTIÉPILEPTICO** se asocia a síndrome de ovario poliquístico?
- Levetiracetam.
 - Clobazam.
 - Ácido valproico.
 - Lacosamida.
 - Vigabatrina.
21. Con respecto al **TRATAMIENTO** del síndrome de ovario poliquístico:
- El tratamiento de primera línea es la mejora de los hábitos de vida saludable.
 - Existe una terapia farmacológica específica para el síndrome de ovario poliquístico.
 - Uno de los efectos importantes de la metformina es la reducción de los niveles circulantes de andrógenos.
 - Los anticonceptivos orales son de elección cuando las pacientes presentan irregularidades menstruales.
 - La a y d son ciertas.
22. Señale la respuesta **CORRECTA** sobre la escala de Ferriman-Gallwey modificada:
- Valora la magnitud del hirsutismo por zonas corporales.
 - Una puntuación superior a 10 en mujeres españolas, se considera patológica.
 - Correlaciona la severidad del hirsutismo con las concentraciones circulantes de andrógenos.
 - Para la realización de una adecuada valoración deberá haber pasado, al menos, 1 mes desde la última depilación con láser.
 - La respuesta a y b son correctas.
23. Sospecharemos una hiperplasia suprarrenal congénita como **CAUSA** del hirsutismo ante unos niveles basales de 17-hidroxiprogesterona a partir de:
- 1,5 ng/mL.
 - 2 ng/mL.
 - 5 ng/mL.
 - 6 ng/mL.
 - 10 ng/mL.
24. Con respecto al tratamiento de esta paciente con SOP, señale la **VERDADERA**:
- Una opción terapéutica en esta paciente, sería el uso de anti-conceptivos orales con efecto antiandrogénico.
 - El tratamiento con corticoterapia es de elección, al tratarse de una hiperplasia suprarrenal congénita no clásica.
 - El tratamiento tópico con *clorhidrato de eflornitina* se recomendaría en este caso para eliminar de forma definitiva el vello facial de la paciente.
 - El uso de metformina asociado a un anticonceptivo oral potenciaría la acción antiandrogénica de este último.
 - La b y c son ciertas.