

Síndrome del Ovario Poliquístico en la Adolescente

Lourdes Ibáñez

Hospital Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona

El hiperandrogenismo ovárico asociado a oligo-anovulación ["Síndrome del Ovario Poliquístico (SOP) según la definición del National Institutes of Health] es la causa más frecuente de hirsutismo, acné y trastornos menstruales en la adolescente, y es también la **causa más frecuente de infertilidad por anovulación** ⁽¹⁾. Los tratamientos de fertilidad resultan en embarazos complicados con diabetes gestacional, pre-eclampsia, y partos prematuros⁽²⁾. El SOP se asocia a otras co-morbilidades en la edad adulta, como diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular, carcinoma de endometrio y depresión, que alteran de manera significativa la calidad de vida de estas pacientes ⁽³⁾.

Aunque la **fisiopatología** del SOP no está del todo esclarecida, en la mayoría de los casos el hiperandrogenismo podría ser el resultado de un desequilibrio entre la capacidad para almacenar lípidos que tiene la paciente (determinada por la adipogénesis en etapas precoces de la vida) y la cantidad de lípidos (aporte calórico) que tiene que almacenar en etapas posteriores de la vida. En caso de un aporte calórico excesivo, los lípidos se depositan ectópicamente en hígado y otras vísceras, determinando resistencia a la insulina, aumento de la síntesis de gonadotropinas y andrógenos, y un estado de inflamación de bajo grado ^(1,4). La epidemia de obesidad en edad pediátrica y el bajo peso al nacer seguido de un crecimiento postnatal rápido y exagerado serían factores predisponentes al desarrollo de esta secuencia en pacientes con susceptibilidad genética ^(1,4).

No existe consenso sobre los **criterios diagnósticos** del SOP en adolescentes. La utilización de los criterios aplicables en adultas puede determinar un diagnóstico erróneo, sobre todo en adolescentes muy jóvenes en las que las irregularidades menstruales durante los primeros años post-menarquia

son fisiológicas ⁽⁵⁾. En ausencia de consenso, proponemos la siguiente tríada en la práctica clínica: a) presencia de hirsutismo o acné inflamatorio ^(6,7); b) aumento de las concentraciones de testosterona total y/o del índice de andrógenos libre [IAL; testosterona total (nmol/L) x 100 / sex hormone-binding globulin (SHBG, nmol/L)], en fase folicular del ciclo (días 3-8) o después de dos meses de amenorrea ^(1,3); c) oligomenorrea (ciclos de más de 45 días) o amenorrea secundaria (ausencia de ciclos durante más de 3 meses) dos o más años después de la menarquia ^(1,5).

Al menos dos tercios de las pacientes con SOP presentan **resistencia a la insulina**, que puede estimarse a partir de las concentraciones basales de glucosa e insulina mediante el "homeostasis model assessment" (HOMA). La resistencia a la insulina puede existir en ausencia de obesidad, favorecida por la distribución centripeta de la grasa (visceral) que presentan estas adolescentes, y se asocia a un perfil lipídico desfavorable y a alteración de marcadores de inflamación (proteína C-reactiva ultrasensible), y de riesgo cardiovascular (grosor de la carótida) ⁽⁸⁾. En adolescentes obesas, o en aquéllas con bajo peso al nacer, pubertad adelantada y menarquia temprana, estaría indicado realizar además una sobrecarga oral de glucosa, por mayor riesgo de presentar intolerancia a la glucosa.

Se debe establecer el **diagnóstico diferencial** con otras entidades, fundamentalmente con la hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa; para ello se determinarán de forma sistemática las concentraciones séricas de 17-hidroxiprogesterona (normal <200 ng/dL), en fase folicular del ciclo o después de dos meses de amenorrea ^(1,5). Otras patologías que se acompañan de hiperandrogenismo (tumores productores de andrógenos) suelen presentar características clínicas específicas.

No existe ningún fármaco autorizado para el **tratamiento** del SOP. Las opciones terapéuticas deben tener como objetivo no sólo revertir los síntomas y signos derivados del exceso de andrógenos, sino también normalizar los marcadores de riesgo de las co-morbilidades, con el fin de retrasar o evitar su desarrollo. El tratamiento **farmacológico** clásicamente recomendado independientemente de la necesidad –o no- de contracepción- son los anticonceptivos orales (ACOs), constituidos por diferentes asociaciones de estroprogestágenos ⁽⁹⁾. Los ACOs reducen la secreción ovárica de andrógenos, y elevan de manera significativa las concentraciones de SHBG, determinando ciclos “regulares” anovulatorios. Sin embargo, los efectos sobre la fertilidad y la homeostasis endocrino-metabólica son contradictorios ⁽¹⁰⁾.

En adolescentes con **sobrepeso/obesidad**, la dieta equilibrada y el ejercicio físico son los pilares fundamentales del tratamiento. Se ha demostrado que en mujeres obesas con SOP, la pérdida de peso asociada a pérdida de grasa abdominal restaura la ovulación ⁽¹¹⁾. Ocasionalmente, la administración de sensibilizantes de la acción de la insulina, como la metformina, tiene efectos aditivos beneficiosos ⁽¹²⁾. En adolescentes **sin obesidad** que no precisan contracepción –la mayoría de las adolescentes jóvenes- la combinación de sensibilizantes de la acción de la insulina y antiandrógenos a dosis bajas tiene los mismos efectos sobre el hiperandrogenismo que los ACOs, pero ejerce efectos más beneficiosos sobre la resistencia a la insulina, marcadores de riesgo cardiovascular y grasa ectópica (hepática) ^(8, 13, 14). Estos efectos persisten al suspender el tratamiento, y se acompañan de una porcentaje de ciclos ovulatorios significativamente superior que después del tratamiento con ACOs ^(8, 15). En caso de riesgo de embarazo, la terapia combinada puede asociarse a contracepción de larga duración, como los dispositivos intrauterinos, considerados aptos para adolescentes ⁽¹⁶⁾.

En resumen, es importante detectar pacientes de riesgo para el desarrollo de SOP y establecer medidas preventivas precoces (dieta, ejercicio físico regular, y ocasionalmente sensibilización a la insulina); en pacientes que hayan desarrollado SOP, instaurar un tratamiento farmacológico que permita no sólo revertir la sintomatología, sino restablecer la función ovulatoria y retrasar o prevenir el desarrollo futuro de co-morbilidades.

Referencias bibliográficas

1. Ibáñez L, Ong KK, López-Bermejo A, Dunger DB, de Zegher F. Hyperinsulinemic androgen excess in adolescent girls. *Nat Rev Endocrinol* 2014;100:499-508.

2. Palomba S, de Wilde MA, Falbo A, Koster MP, La Sala GB, Fauser BC. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2015; 21:575-592.

3. Hart R, Doherty DA. The potential implications of a PCOS diagnosis on a woman's long-term health using data linkage. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:911-919.

4. Corbett SJ, Morin-Papunen L. The Polycystic Ovary Syndrome and recent human evolution. *Mol Cell Endocrinol* 2013; 373:39-50.

5. Witchel SF, Oberfield S, Rosenfield RL, Codner E, Bonny A, Ibáñez L, Pena A, Horikawa R, Gomez-Lobo V, Joel D, Tfayli H, Arslanian S, Dabadghao P, Garcia Rudaz C, Lee PA. The diagnosis of polycystic ovary syndrome during adolescence. *Horm Res Paediatr* 2015; Apr 1. [Epub ahead of print]

6. Rosenfield RL. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Pediatrics* 2015; 136: 1154-1165.

7. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 21:1440-1447.

8. Ibáñez L, Díaz M, Sebastiani G, Marcos MV, López-Bermejo A, de Zegher F. Oral contraception vs insulin sensitization for 18 months in nonobese adolescents with androgen excess: posttreatment differences in C-reactive protein, intima-media thickness, visceral adiposity, insulin sensitivity, and menstrual regularity. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:E902-907.

9. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Hassan Murad M, Pasquali R, Welt CK. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:4565-4592.

10. See comment in PubMed Commons below Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, Kelestimur F, Macut D, Micic D, Pasquali R, Pfeifer M, Pignatelli D, Pugeat M, Yildiz BO; ESE PCOS Special Interest Group. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol* 2014; 171:P1-P29.

11. Kuchenbecker WK, Groen H, van Asselt SJ, Bolster JH, Zwerver J, Slart RH, Vd Jagt EJ, Muller Kobold AC, Wolfenbuttel BH, Land JA, Hoek A. In women with polycystic ovary syndrome and obesity, loss of intra-abdominal fat is associated with resumption of ovulation. *Hum Reprod* 2011; 26:2505-2512.

12. Bredella MA, McManus S, Misra M. Impact of metformin monotherapy versus metformin with oestrogen-progesterone on lipids in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 79:199-203.
13. Ibáñez L, de Zegher F. Low-dose flutamide-metformin therapy for hyperinsulinemic hyperandrogenism in non-obese adolescents and women. *Hum Reprod Update* 2006; 12:243-252.
14. Ganie MA, Khurana ML, Nisar S, Shah PA, Shah ZA, Kulshrestha B, Gupta N, Zargar MA, Wani TA, Mudasir S, Mir FA, Taing S. 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; 98:3599-3607.
15. Ibáñez L, Díaz M, López-Bermejo A, de Zegher F. Early normalization of ovulation in the polycystic ovary syndrome. Program of the 98th Annual Meeting of the Endocrine Society. (OR-21-2). Boston, MA, USA, April 2, 2016.
16. Braverman PK, Adelman WP, Alderman EM, Breuner CC, Levine DA, Marcell AV, O'Brien RF, Committee on Adolescence. Contraception for adolescents. *Pediatrics* 2014; 134:e1244-1256.