

SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

Trastorno endocrino-metabólico heterogéneo en su presentación clínica.

Existen varias clasificaciones:

	NIH 1990	ESHRE/ASRM 2003 (Rotterdam)	AES 2006	NIH 2012
Hiperandrogenismo (BQ y/o clínico)(HA)	✓	✓	✓	✓
Oligoanovulación (OA)	✓	✓		✓
Morfología SOP (PCOM): >12 folículos <10mm o vol ovárico >10cm ³ .		✓		
Crterios	2/2 necesarios	2/3 necesarios	2/3 necesarios siendo IMPRESINDIBLE hiperandrogenismo	2/3 necesarios FENOTIPOS: A: HA+OA+PCOM B: HA+OA C (ovulatorio): HA+PCOM D: OA+PCOM A y B mayor gravedad por el hiperandrogenismo.

* La Task Force AES en 2014 establece el requisito en 25 folículos no en 12.

*Tras la exclusión de otras enfermedades como hiperplasia suprarrenal congénita, tumores secretores de andrógenos, hiperprolactinemia, sd. Cushing, alteraciones tiroideas (determinación de LH, FSH, prolactina, 17 β-estradiol, TSH, 17-OHprogesterona, SDHEA)

*Tanto la ecografía como las determinaciones hormonales deben realizarse en fase folicular temprana.

EPIDEMIOLOGIA

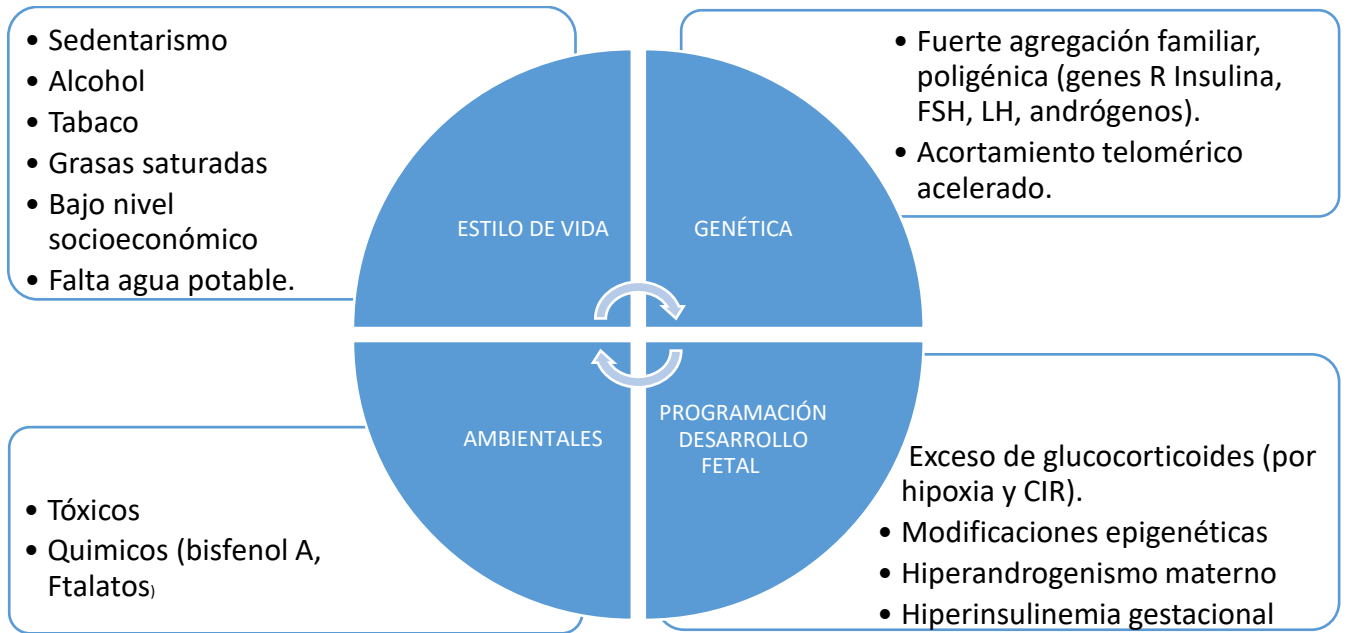
-Trastorno endocrino más frecuente en la mujer edad reproductiva, con una prevalencia del 6-10 %.

NO es la enfermedad endocrina más común en la mujer (DM)

-Causa frecuente de infertilidad en pacientes anovuladoras.

-Manifestaciones clínicas se inician en la adolescencia.

FISIOPATOLOGIA

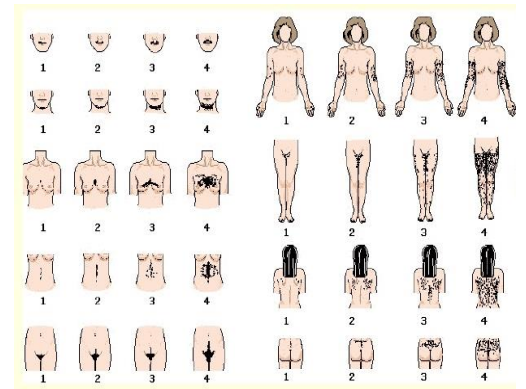


DIAGNÓSTICO

✓ Hiperandrogenismo:

○ Manifestaciones clínicas:

- Hirsutismo: pelo en zonas andrógenos-dependientes, valoración escala Ferriman Gallwey (divide la superficie corporal en 9 regiones, cada una puntuación 1-4, **valores > 6-8** son diagnósticas de hirsutismo).
- Acné: evaluado de forma independiente en cara y espalda como leve, moderado o severo
- Mayor componente graso de la piel
- Alopecia androgénica
- Virilización (hipertrofia clítoris, calvicie androgénica, cambios en la voz, etc.)

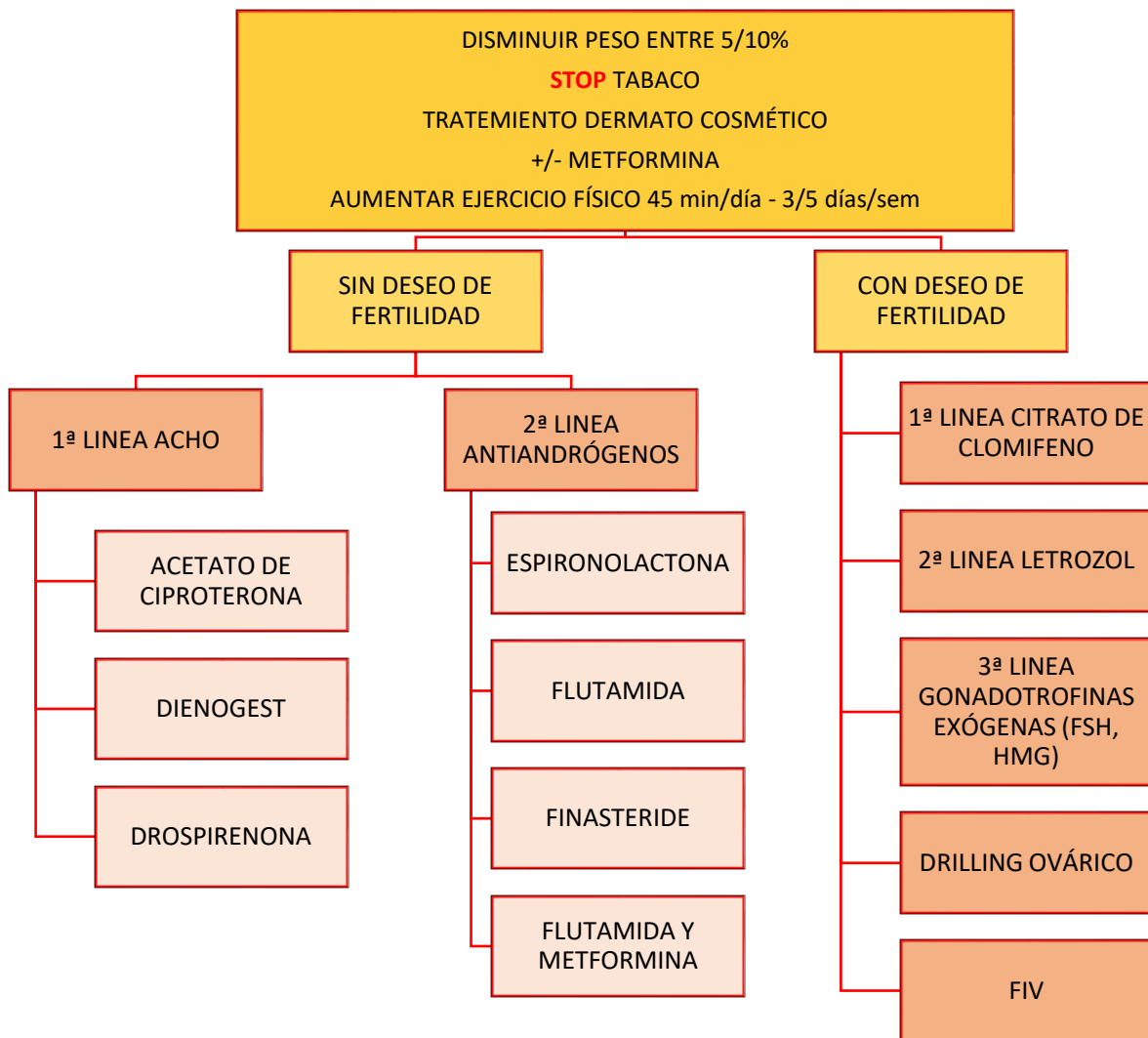


○ Analítica

- Aumento testosterona libre (lo más sensible).
- Aumento testosterona total.
- Aumento índice de andrógenos libres >4.5 (testost. Total $\times 3.47 / \text{SHBG}$) $\times 100$
- SHBG disminuida
- Aumento androstendiona, DHEAS
- Aumento AMH (No criterio en la actualidad, marcador hiperandrogenismo)

Oligoanovulación: ciclos < 21 días o > 35 días. La presencia de ciclos regulares en pacientes con hiperandrogenismo NO garantiza la normoovulación. También se puede presentar como amenorrea 1ª o 2ª. Aumento LH con deficiencia relativa FSH, debido a un incremento pulsatilidad GnRH. LH/FSH $> 2-3$ (en la actualidad no criterio), hiperestrogenismo.

TRATAMIENTO



a) **Reducción del peso** (5-10% peso), **tratamiento de primera línea** en mujeres con sobrepeso: dieta hipocalórica 1200-1400 kcal/día, disminuir ingesta diaria 500-1000kcal y **aumento de ejercicio físico**. Ambas medidas pueden restaurar la ovulación en 40% de los casos.

b) **Tratamiento dermatocósmético**: cera, aclarado del pelo, afeitado, agentes depiladores químicos, fotodepilación y electrolisis. Eflornitina: inhibe crecimiento pelo.

c) **Metformina**: 875mg 2 veces/día (Niñas 850mg/día)

-En niñas con bajo peso al nacer y pubarquia precoz (tratamiento precoz 8-12 años): postpone la menarquia y aumenta talla final, menor grasa, mejores niveles de insulina, andrógenos y lípidos.

-No recomendada como primera línea, salvo en intolerancia glucosa o DM II.

-Usada en ciclos de FIV si se emplean agonistas GnRH

PACIENTES SIN DESEOS DE FERTILIDAD

Objetivos: restaurar ciclos menstruales y corregir los efectos hiperandrogénicos.

1. **ACHO: primera opción de tratamiento del SOP.** Estrógenos con progestágeno antiandrogénico (acetato de ciproterona, dienogest y drospirenona) o androgénicamente neutros (gestodeno, desogestrel, norgestimato).
 - a. **Acetato ciproterona**: inhibidor competitivo del receptor de la DHT, reduce la actividad de la 5 alfa reductasa, reduce la secreción ovárica de andrógenos por inhibición de la secreción de gonadotrofinas (fundamentalmente LH)
 - b. **Dienogest**: actividad antiandrogénica menor el acetato de ciproterona pero mayor que la drospirenona.
 - c. **Drospirenona**: actividad antiandrogénica y antimineralocorticoide.

2. Antiandrógenos:

- a. **Espironolactona** 25-100 mg/día: antagonista puro de la aldosterona, inhibe el citocromo P450 necesario para la síntesis de andrógenos a nivel ovario y suprarrenal, inhibe también la acción de la DHT al ocupar sus receptores.
- b. **Flutamida** 125 mg/día: potente antiandrógeno, inhibidor competitivo de andrógenos en su receptor periférico, inhibición selectiva de la SDHEA. Es más eficaz que la espironolactona, aunque puede requerir tto estrógeno/progestágeno para mantener el ciclo. Aconsejable realizar control hepático.
- c. **Finasteride** 2.5-5mg/día: inhibidos selectivo de la 5alfa reductasa, se utiliza asociado a ACHO para mantener el ciclo, indicación en el hirsutismo idiopático heteroconstitucional.
- d. Se pueden **combinar dosis bajas de flutamida y metformina**.

No deben esperarse respuestas clínicas en un periodo inferior a 4-6 meses. El uso de ACHO no es terapia curativa, al suspenderlos generalmente recidivarán el hiperandrogenismo y anovulación.

TRATAMIENTO EN PACIENTES CON DESEOS DE FERTILIDAD

-El tratamiento de **primera línea es la inducción de la ovulación con citrato de clomifeno** (antiestrógeno), Dosis 50-150 mg/día por 5 días empezando el día 2 al 5 (dosis máx 150 mg/día), después de que se inicie una menstruación espontánea o inducida por progesterona. Se recomienda usar dosis crecientes, durante 3-6 ciclos y no usar más de 6 meses. El 75% de las pacientes con SOP logrará la ovulación, la tasa de embarazo alcanza el 54% después de un año.

-**No indicado el empleo de metformina** en la inducción de la ovulación de rutina, sí en pacientes resistentes al clomifeno, insulinoresistentes, añosas e IMC >35.

-**Segunda línea: Letrozol:** inhibidor aromatasa con efecto antiestrogénico, a dosis de 5-7.5mg/día durante 5-10 días empezando los días 3 a 7; actualmente **no está aprobado** aún para el tratamiento de la infertilidad como inductor de la ovulación. Se usa en países en los que está permitido si resistencia al clomifeno o IMC >30.

-**Tercera línea: administración de gonadotropinas exógenas (FSH, HMG) para inducir la ovulación,** esto se asocia con desarrollo folicular excesivo, aumento de la tasa de embarazos múltiples y riesgo del síndrome de estimulación ovárica.

PROTOCOLO INDUCCIÓN OVULACIÓN CON GONADOTROFINAS

Pauta lenta ascendente. Máximo 6 meses.

Dosis inicial: 37.5, 50 o 75 UI de FSH.

Día inicio: 2-5º día de ciclo menstrual (espontánea o tras deprivación).

Ajuste de dosis:

- ✓ Al inicio del ciclo a los 14 días, posteriormente cada 7 días.
- ✓ En caso de no respuesta después de 14 días de estimulación, se incrementa la dosis cada 7 días en 50 UI o 37,5 UI. Incremento de un 50% de la dosis previa.
- ✓ Se mantiene la misma dosis si folículo >11mm y/o E2 >80 y se repite control cada 1-3 días.
- ✓ Dosis diaria máxima recomendada 225 UI.
- ✓ Se reduce progresivamente si se observa crecimiento folicular excesivo y/o E2 no acorde con crecimiento folicular.
- ✓ Dosis inicial en los ciclos siguientes: dependerá de la dosis efectiva del ciclo previo, si la dosis efectiva fue la inicial se iniciará con la misma, si fue superior empezar con la inmediata inferior a la dosis efectiva)

Monitorización: ecoTV inicialmente cada 4-7 días si no hay respuesta y cada 2-3 días si folículo >12mm.

Descarga ovulatoria: hCG (250microgramos) 24 h después de la última dosis FSH si 1-2 folículos 18mm.

Cancelación del ciclo:

- Por hiperrespuesta si más de dos folículos ≥ 16 mm y/o >3 de ≥ 14 mm.
- Por hiporespuesta tras la ausencia de respuesta tras 45 días de estimulación.

La tasa de gestación múltiple es mayor con el uso de gonadotropinas en inducción de la ovulación que para FIV.

Otras alternativas:

-Drilling ovárico (unilateral) en pacientes con indicación de laparoscopia, en mujeres jóvenes, no obesas, realizar múltiples puntos (5-10) con electrocoagulación bipolar o láser en casos de resistencia al clomifeno o no puedan llevar gonadotropinas. Parece efectivo en 50% de los casos, requiere añadir la inducción de la ovulación con citrato de clomifeno, unas 6 semanas después de la intervención, no se recomiendan las gonadotrofinas hasta 6 meses después.

No se ha encontrado diferencia en la tasa de embarazo entre inducción con gonadotrofinas y la utilización del drilling en mujeres con SOP resistentes al clomifeno.

-FIV

- ✚ Cuando ha fracasado la inducción de la ovulación u otro factor asociado a la esterilidad ovulatoria (daño tubárico, endometriosis severa, factor masculino severo) o necesidad de DGP (diagnóstico genético preimplantatorio).
- ✚ Gonadotropinas a dosis bajas + antagonistas GnRH, en caso de usar agonistas GnRH se recomienda añadir metformina para prevenir la hiperestimulación.
- ✚ Controlar la gestación múltiple con transferencia de embrión único.
- ✚ EL síndrome de hiperestimulación se previene usando dosis bajas de gonadotropinas con antagonistas GnRH, realizando la maduración final del ovocito con agonistas GnRH, empleando agonistas de la dopamina (cabergolina).

COMPLICACIONES y PATOLOGÍA ASOCIADA:

- Insulinorresistencia (hiperinsulinemia). Se determina con el índice HOMA >2 (>3.8 [(glucemia x insulínemia)/405]. Se puede objetivar acantosis nigricans.
- Intolerancia a la glucosa, DM tipo II (x5-10)
- Obesidad visceral (IMC >30): factor de mal pronóstico del SOP.
- Dislipemia
- Hipertensión arterial.
- Síndrome metabólico: dislipemia (TG >150 , HDL <50), obesidad (perímetro abdominal >80 cm), hipertensión (TA $>130/85$), intolerancia a la glucosa (glucosa >100).
- Trastornos tiroideos: tiroiditis de Hashimoto
- Trastornos de la conducta: Mayor depresión y ansiedad
- Trastornos de alimentación: Bulimia, síndrome por atracón o síndrome alimentación nocturna.
- Riesgo cardiovascular x2 (aterogénesis, trombosis arterial, disfunción cardíaca).
- Infertilidad

ESPECIFICIDADES SEGÚN ETAPAS	
INFANCIA ADOLESCENCIA	<ul style="list-style-type: none"> • Bajo peso al nacimiento • Pubarquia precoz (aparición vello púbico y axilar <8 años).
EMBARAZO: mayor riesgo obstétrico y neonatal	<p>ASOCIADOS: Aumento de riesgo de Diabetes Gestacional, estados hipertensivos del embarazo (preeclampsia), prematuridad, ingreso UCI neonatal.</p> <p>CONTROVERTIDO: Mayor tasa de aborto, macrosomía, bajo peso, muerte anteparto, mortalidad perinatal.</p> <p>NO ASOCIADO: Aumento de la tasa de gemelaridad, no indicado de rutina tratamiento con metformina ni con AAS.</p>
MENOPAUSIA	<p>Incremento de patología endometrial (hiperplasia o cáncer).</p> <p>Vigilancia de resistencia a la insulina, riesgo cardiovascular y complicaciones asociadas.</p> <p>Disminuyen manifestaciones clínicas, menor hiperandrogenismo.</p>