

Síndrome del ovario poliquístico

Autor

María Jesús Gallardo Guerra
Lluís Cuixart Costa
Sonia Fuentes Rodríguez

M. especialistas en Medicina Familiar y Comunitaria.

EAP Dreta de l'Eixample. Barcelona- España.

Revisado por:

Ángeles Ramírez Hidalgo. M. Especialista en Ginecología y Obstetricia. Colaboradora de la Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria de Barcelona ciudad. Ginecóloga y Obstetra del SASSIR. IMAS. CSB en CASSIR Gòtic y CASSIR Drassanes. Barcelona-España.

Guías Clínicas 2006; 6 (22)

Elaborada con opinión de médicos y revisión posterior por colegas.

Aunque las afirmaciones sobre la utilidad de algunos fármacos en determinados procesos está fundada en estudios clínicos, algunos medicamentos pueden no estar autorizados en España para ese uso. El profesional debe consultar la ficha técnica de cada medicamento antes de su uso para una indicación concreta. Si no figurara tal indicación en la ficha técnica del medicamento solo podrá recomendarlo como uso compasivo.

Conflicto de intereses: Ninguno declarado.

Aviso a pacientes o familiares:

La información de este sitio está dirigido a profesionales de atención primaria. Su contenido no debe usarse para diagnosticar o tratar problema alguno. Si tiene o sospecha la existencia de un problema de salud, imprima este documento y consulte a su médico de cabecera.

Puntos clave

- Es el trastorno endocrino más frecuente entre mujeres jóvenes. Puede causar alteraciones metabólicas y cardiovasculares similares a las del síndrome metabólico.
- Criterios diagnósticos:
 - Sospecha clínica (anamnesis y exploración)
 - Confirmación mediante pruebas complementarias.
 - A menudo se asocia a otras patologías
- El tratamiento del SOP no debe limitarse a tratar el motivo de consulta sino a realizar una intervención integral de los riesgos de estas mujeres (hipertensión, dislipemia, obesidad, diabetes, alteraciones cardiovasculares, cáncer de endometrio, abortos, diabetes gestacional, hipertensión relacionada al embarazo etc.) Dependerá de la severidad de los síntomas y del objetivo principal terapéutico que persigamos. Las diferentes opciones terapéuticas se presentan según el problema clínico que presenten

¿Qué es?

Se trata del trastorno endocrino más frecuente entre mujeres jóvenes, con una prevalencia del 6-10%, siendo una de las principales causas de amenorrea e infertilidad ¹. Puede ocasionar además alteraciones metabólicas y cardiovasculares similares a las que definen el síndrome metabólico, con el que coincide en presentar resistencia a la insulina como anomalía metabólica central ². [C]

Para su diagnóstico, después de excluirse otras patologías con síntomas similares, han de cumplirse al menos dos de los siguientes criterios:

- Oligo/anovulación (clínica de oligoamenorrea o amenorrea)
- Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico
- Ovario poliquístico (definido por la presencia de 12 ó más folículos, de diámetro entre los 2- 9 mm y/o un volumen ovárico mayor de 10 mm) ³

Existen diversas teorías sobre su etiopatogenia, aceptándose actualmente que se trata de una alteración multisistémica endocrino-metabólica, multifactorial y poligénica compleja, que genera fenotipos clínicos y bioquímicos heterogéneos [B] y en la que participan genes que regulan el eje hipotálamo- hipófisis- ovario y de la resistencia a la insulina ocasionando una disregulación androgénica ⁴.

Hay evidencias de una agregación familiar y parece seguir un patrón de herencia autosómica dominante; las madres de aproximadamente el 50 % de las pacientes también lo padecieron ⁵. [C]

Parece ser que en las mujeres con SOP existe:

- Alteración a nivel del eje hipotálamo-hipófisis-ovario con un aumento de actividad del hipotálamo que produce un mayor número de pulsos de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), aumentando así la hormona luteinizante (LH) y la relación LH/ hormona folículoestimulante (FSH). Al predominar la LH sobre la FSH se sintetizan preferentemente andrógenos a nivel de ovario.
- Resistencia a la acción de la insulina a nivel de los tejidos por una alteración intrínseca a nivel del posreceptor de la insulina, con incapacidad para la utilización de la glucosa por los tejidos periféricos, llegando a provocar hiperglucemia (intolerancia a la glucosa/diabetes mellitus) e hiperinsulinismo compensatorio.

Clínica ¿cuándo sospechar un SOP?

Su diagnóstico en ocasiones es difícil ya que los signos y síntomas de presentación, que se inician durante la menarquía, son heterogéneos y

pueden modificarse a lo largo del tiempo.

Historia clínica

- Alteraciones menstruales: amenorrea (ausencia de sangrado durante más de 6 meses en mujeres en edad fértil)/ oligomenorrea (sangrado que ocurre a intervalos >35 días) o sangrado uterino disfuncional como manifestación de la anovulación crónica. También dismenorrea.
- Infertilidad por anovulación (ciclos anovulatorios).
- Abortos previos: se observó en mujeres con SOP una mayor incidencia de abortos en el primer trimestre; abortos precoces en un 30-40% de los casos ⁶.
- Depresión y ansiedad, afectación de la autoestima: de presentación variable, especialmente marcado en la adolescencia ⁷.
- Preguntar por medicación habitual, estilos de vida y antecedentes familiares de SOP, alopecia, problemas menstruales o infertilidad, diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular en mujeres.

Exploración física

- Signos de hiperandrogenismo cutáneo: hirsutismo de aparición generalmente peripuberal y/o seborrea y/o acné y/o alopecia androgénica. Sospecharemos SOP ante un acné que se inicia o empeora en la edad adulta o que no responde a los tratamientos habituales. Acné de línea mandibular y cuello.
- Sobrepeso u obesidad central: presente en un 30% de los casos. Índice de masa corporal y perímetro cintura (valor de riesgo en mujeres si >82 cm.).
- Acantosis nigricans marcador cutáneo de insulinoresistencia e hiperinsulinemia.

Actitud a seguir ante la sospecha de un SOP ¿cómo se diagnostica?

El diagnóstico de sospecha es clínico. Para la confirmación diagnóstica pueden ser útiles las siguientes exploraciones complementarias.

Exploraciones complementarias

- Analítica: Existen algunas alteraciones que pueden aparecer, aunque no de forma constante, y

cuya ausencia no descarta el diagnóstico de SOP.

- Ecografía transvaginal [C]: Hasta en un 80% de los casos se observa un crecimiento bilateral de los ovarios (>10 mL de aumento de volumen), con presencia de más de 12 folículos de un diámetro entre 2-9 mm subcorticales rodeado de un estroma denso. No es un signo patognomónico del SOP, y pueden presentarse en mujeres sin afectación clínica (lo presentan el 20% de mujeres jóvenes asintomáticas) ^{10,11}.

La presencia de poliquistosis ovárica es uno de los criterios diagnósticos, pero su presencia no es indispensable para el diagnóstico de un SOP.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de SOP es un diagnóstico de exclusión y hay que descartar otros trastornos con manifestaciones clínicas similares.

Asociación con otras patologías [B]

Las pacientes con SOP tienen mayor probabilidad de presentar Resistencia a la insulina (RI) ² con hiperinsulinemia basal ¹⁴ y un riesgo aumentado de desarrollar diabetes mellitus. La prevalencia varía según la edad ¹⁵. Antes de su aparición, puede ponerse de manifiesto sólo en situaciones que aumenten la RI, como el embarazo (diabetes gestacional) ¹⁶ o durante la administración de glucocorticoides. En ocasiones, aunque es poco común, la intolerancia a la glucosa puede observarse ya en la adolescencia ¹⁷.

También pueden presentar Hipertensión arterial sobretodo durante la perimenopausia debido a la RI, la hiperinsulinemia compensadora y el hiperandrogenismo ^{18,19}. Presentan además Dislipemia con alteraciones del perfil lipídico (aumento del colesterol total, triglicéridos y LDL-colesterol; reducción de los niveles de HDL-colesterol y de apolipoproteína A-I) relacionadas con el hiperandrogenismo y el hiperinsulinismo ²⁰.

El riesgo cardiovascular ^{21,22} en estas pacientes está elevado no sólo por la coexistencia de factores de riesgo cardiovascular, si no también por la Disfunción endotelial ²³, que aparece en edades precoces (alrededor de la segunda década de la vida), con reducción de la actividad fibrinolítica y elevación de la actividad procoagulante y por la resistencia al efecto vasodilatador de la insulina ²⁴ Estas mujeres presen-

Tabla I. Alteraciones analítica en el SOP

↑ LH ↑ Relación LH/FSH >2 8 [B]	En la práctica clínica no es preciso documentar dicha alteración para el diagnóstico del SOP.
Hiperandrogenismo (↑ niveles de andrógenos) • Testosterona total normal o moderadamente ↑ • Dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS) • ↑ Androstenediona [B] (andrógeno ovárico) • ↑↑ del índice andrógenos libres o biológicamente activos	Testosterona total >200 ng/d es sugestivo de tumor virilizante de ovario o adrenal. Para valorar si su origen es suprarrenal. Si valores >400µg/dl indica secreción androgénica por las adrenales, como en la Hiperplasia suprarrenal congénita. Cifras muy altas (>800 µg/dl son típicas de tumores suprarrenales). Andrógeno predominante en SOP Índice andrógenos libres = Testosterona total x 100/ SHBG
↓ Proteína transportadora de esteroides (SHBG) [C]	
Intolerancia a la glucosa o Diabetes mellitus tipo 2 9 [C]	
Perfil lipídico: ↑ Colesterol total y del LDLc ↑ Triglicéridos ↓ HDLc	

Tabla II. Diagnóstico diferencial del SOP

Diagnósticos	Síntomas/signos	Pruebas diagnósticas de laboratorio	Comentario
Hiperplasia suprarrenal congénita de aparición tardía (déficit de 21-hidroxilasa)	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperandrogenismo variable • Pseudopubertad precoz • Trastornos del ciclo menstrual • Infertilidad 	Determinación de la 17 OH-Progesterona basal >200 ng/dl y tras prueba de estimulación con 0,25 mg de ACTH >1500 ng/dl	Según Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología a toda mujer joven con sospecha de un SOP debería hacerse este screening 12 [D]
Síndrome de Cushing	<ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones menstruales • Hirsutismo • Fenotipo (Cara de luna, aumento de peso, estrías cutáneas color púrpura, joroba de búfalo...) • No aparición específicamente peripuberal 	Cortisol libre urinario (tres determinaciones en orina de 24 horas) No hipersecreción de LH	Falsos positivos en el SOP. [C]
Hipogonadismo hipogonadotropo (insuficiencia hipotálamo-hipofisaria)	<ul style="list-style-type: none"> • Amenorrea • Obesidad • Alteración del desarrollo puberal 	↓ FSH, LH y esteroides ováricos (estradiol= E-2 basal)	La hipófisis no segrega suficiente cantidad de gonadotropinas (LH y FSH) para estimular las gónadas (testículos y ovarios)
Hiperprolactinemia (hPRL) (p.Ej. prolactinoma)	<ul style="list-style-type: none"> • Amenorrea u otros trastornos del ciclo • Galactorrea (*) • Cefalea • Alteraciones visuales (*) Si la mujer presenta trastornos del ciclo y galactorrea se debe solicitar TSH y prolactina	TSH	Hipertiroidismo puede ser causa de amenorrea pero es menos frecuente.
Hipotiroidismo primario			
Acromegalia	Hipertricosis Acanthisis nigricans		
Fallo ovárico prematuro	Amenorrea secundaria	FSH-LH ↑ Estradiol ↓	Ausencia de función ovárica en <40 años.
Obesidad simple			
Tumores productores de andrógenos (ováricos o extraováricos)	También generan virilización y amenorrea	Testosterona total >200 ng/dl	
Fármacos (corticoides, andrógenos, esteroides anabolizantes, ácido valproico, danazol, ciclosporina, etc.)			
Hirsutismo idiopático	Ciclos menstruales regulares	Niveles séricos de andrógenos normales.	

tan una prevalencia de infarto de miocardio siete veces mayor²⁵ (la cardiopatía isquémica es su principal causa de muerte) y un aumento de la enfermedad cerebrovascular²⁶.

La enfermedad cardiovascular precoz, que guarda estrecha relación con la insulinresistencia²⁷, se puede demostrar mediante marcadores no invasivos (grosor de la capa íntima y media de la carótida, velocidad onda de pulso, flujo medio por arterial braquial).

Diversos estudios han evidenciado que el Síndrome metabólico es más prevalente en mujeres con SOP que en la población general y que esto supone a su vez un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular²⁸ sobre todo entre las jóvenes con altos niveles de insulina e IMC elevado²⁹.

Es difícil establecer si hay verdadera influencia del SOP como factor de riesgo independiente de Cáncer de ovario ya que el aumento de riesgo puede deberse más a factores concomitantes tales como la obesidad, la anovulación, la infertilidad o los tratamien-

Recursos en la red

- Schroeder BM; American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) ACOG releases guidelines on diagnosis and management of polycystic ovary syndrome. Am Fam Physician. 2003 ;67(7):1619-20, 1622 [<http://www.aafp.org/afp/20030401/practice.html>]
- Sheehan MT. Polycystic ovarian syndrome: diagnosis and management. Clin Med Res. 2004; 2(1):13-27. [<http://www.clinmedres.org/cgi/content/full/2/1/13>]

tos hormonales para la infertilidad³⁰. La obesidad, el hiperandrogenismo, la infertilidad y la nuliparidad, presentes en pacientes con SOP, aumentan el riesgo de desarrollar Cáncer de mama, aconsejándose vigilancia de la mama en estas pacientes. Las mujeres

Grados de Recomendación

[A] Existen pruebas sólidas para hacer esta recomendación. Existen estudios o alguna revisión sistemática de buena calidad con resultados homogéneos y claros.

[B] Existen pruebas suficientes para hacer la recomendación con claridad. Hay al menos un estudio de muy buena calidad o múltiples estudios con diseño aceptable que la sustentan.

[C] Existen pruebas limitadas. Al menos algún estudio aceptable.

[D] No hay pruebas basadas en estudios clínicos. La recomendación se sustenta únicamente en la opinión de expertos.

con SOP tienen un riesgo aumentado para el desarrollo de Cáncer endometrial debido a la estimulación estrogénica mantenida a nivel del endometrio sin la inhibición inducida por la progesterona y a otros factores de riesgo concomitantes como la obesidad, la nuliparidad, la hipertensión y la diabetes. Debe evaluarse el endometrio en todas las mujeres con SOP, dado el riesgo que tienen de desarrollar en forma precoz hiperplasia y adenocarcinoma endometrial³⁰.

Síndrome de la apnea obstructiva del sueño (SAOS): La prevalencia de este trastorno en mujeres con SOP es mayor de lo esperable, hecho no explicable únicamente por la obesidad³¹, sino relacionado con la insulinoresistencia³² (algunos estudios han demostrado que existe correlación entre los niveles de hiperinsulinemia y el riesgo y severidad del SAOS³²).

Epilepsia: Alrededor del 26% de mujeres con epilepsia presentan un SOP independientemente de la medicación antiepiléptica que reciban³³. Por su parte el ácido valproico puede causar SOP debido a su acción directa sobre las hormonas sexuales (aumento de los niveles de testosterona) o por el hiperinsulinismo secundario a la ganancia de peso³⁴.

Tratamiento

El tratamiento del SOP no debe limitarse a tratar el motivo de consulta sino a realizar una intervención integral de los riesgos de estas mujeres (hipertensión, dislipemia, obesidad, diabetes, alteraciones cardiovasculares, cáncer de endometrio, abortos, diabetes gestacional, hipertensión relacionada al embarazo etc.). Dependerá de la severidad de los síntomas y del objetivo principal terapéutico que persigamos. Estas son las diferentes opciones según el problema clínico que presenten:

Alteraciones metabólicas (resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa):

El tratamiento del SOP debe acompañarse siempre de consejos sobre estilos saludables de vida (dieta mediterránea, ejercicio físico regular, intervenciones para disminuir peso, evitar el sedentarismo y el tabaquismo) con el fin de disminuir los factores de riesgo cardiovascular y el riesgo de desarrollar diabetes mellitus [D]. Se necesitan más ECA para valorar las intervenciones que tratan de lograr pérdida de peso en mujeres con SOP³⁵.

Agentes sensibilizadores a la insulina

Diversos estudios han propuesto el uso de agentes sensibilizadores a la insulina para el tratamiento de SOP, con el objetivo de reducir la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia. Los principales son Metformina, Rosiglitazona y Pioglitazona. Son fármacos muy utilizados en el tratamiento de la diabetes mellitus no insulino-dependiente (DMNDI). Aunque disminuyen los niveles elevados de glucemia en los diabéticos, cuando se administra a personas sin diabetes sólo disminuyen los niveles de insulina sin modificar la glucemia.

- Metformina [A-D] En una revisión Cochrane³⁶ no se encontró evidencia del efecto de la Metformina sobre el índice de masa corporal o la relación cintura-cadera pero sí una reducción significativa de la insulina en ayunas y una disminución de la resistencia a la insulina explicada por ser un agente sensibilizador, además de influir positivamente en otros parámetros del síndrome metabólico (presión arterial sistólica y diastólica, colesterol total y colesterol HDL y LDL sin afectar los niveles de TG),

produciendo beneficios moderados sobre el riesgo cardiovascular. Esto justifica su recomendación como tratamiento de primera línea en mujeres con SOP.

Está contraindicada en presencia de insuficiencia renal debido al peligro de acidosis láctica y se asocia con una reducción en la absorción de la vitamina B12. Aunque no hay pruebas de que presente efectos teratogénicos, debe evitarse su uso durante la gestación hasta que su seguridad en el primer trimestre se evalúe totalmente.

- Glitazonas [D]: Una revisión³⁷ no encontró ECA con Glitazonas en el tratamiento de las alteraciones metabólicas del SOP. Su utilización debe considerarse con cautela y nunca en el embarazo. En mujeres en edad fértil deben tomarse medidas de protección anticonceptiva eficaces para evitar el embarazo durante la utilización de Glitazonas.

Alteraciones menstruales (oligomenorrea y amenorrea)

- Medidas generales: La pérdida de peso y la modificación de los estilos de vida han demostrado mejorar el patrón menstrual de la mujer³⁶.
- Fármacos:
 - Anticonceptivos orales [A]. Para regular el ciclo menstrual en mujeres sin deseo gestacional.
 - Metformina [C]. Un ensayo informó mejorías en el patrón menstrual (resultado significativo) para la Metformina en el curso de 3 meses comparada con placebo³⁶ y otro ECA demostró que junto con dieta baja en calorías redujo la oligomenorrea a los 6 meses comparado con placebo³⁶.
 - Rosiglitazona [C]. Demostró ser efectiva, mejorando significativamente los parámetros de resistencia a la insulina y reduciendo los niveles séricos de LH permitiendo el restablecimiento de los ciclos menstruales normales³⁷.

Anovulación (Infertilidad y deseo gestacional)

Hay pruebas sólidas de que las modificaciones en el estilo de vida tienen un efecto beneficioso en la reanudación de la ovulación [A]. Las pacientes con SOP que sufren infertilidad deben ser derivadas al ginecólogo para llevar a cabo tratamiento de fertilidad (inducción de la ovulación).

Fármacos para inducir la ovulación:

- Citrato de Clomifeno sigue siendo el fármaco de primera elección. A pesar de ello 20% de las mujeres no logran ovular. En este caso pueden utilizarse gonadotropinas.
- Gonadotropinas:
 - Preparados de hormona estimulante del folículo (FSH): actúan directamente sobre el ovario promoviendo el desarrollo folicular. Tanto la FSH urinaria como la FSH recombinante (FSHr) son útiles, aunque para la inducción de la ovulación en mujeres con SOP, la FSHr tiene un coste económico superior³⁸.
 - Otras opciones: gonadotropina coriónica humana (hCG) y gonadotrofina menopáusica humana (hMG)
- Metformina [B]: Efectiva para inducir la ovulación en mujeres con SOP que buscan quedarse embarazadas; asociada a Clomifeno aumenta la inducción a la ovulación³⁷. No se dispone de datos relativos a la seguridad del uso de Metformina a largo plazo en mujeres jóvenes ni de su seguridad en embarazos tempranos.
- Tratamiento laparoscópico (electrocauterización) de los ovarios: Sólo en los casos en que no se logre la ovulación con tratamiento médico.

Manifestaciones dermatológicas por exceso de andrógenos:

El hirsutismo, acné y otros signos de hiperandrogenismo pueden ser tratados de formas distintas.

Hirsutismo

- Tratamiento cosmético [D]: decoloración, rasurado -no aumenta la velocidad de crecimiento-, depilación mecánica (métodos depilatorios con crema o loción, cera, electrólisis o láser) que han de ajustarse al coste y a la preferencia de la paciente. No se encontraron ECA sobre la depilación mecánica en mujeres con hirsutismo asociado con SOP ³⁶.
- Antiandrógenos esteroideos. Su estructura es esteroidea y, además de bloquear el receptor de los andrógenos, poseen otras actividades hormonales.
 - Acetato de Ciproterona (AC) ³⁹ [B] es el antiandrógeno más utilizado en Europa. Es muy potente ya que actúa inhibiendo la esteroidogénesis y también a nivel periférico (bloqueo de receptores e inhibición de la 5- α -reductasa). En la revisión Cochrane ³⁹ no se evidencia si el AC es menos efectivo sin etinilestradiol, pero si parece que podría ser menos efectivo que el Ketoconazol y que la Metformina y que mejoraría su eficacia con uso concomitante de Finasterida. Efectos secundarios: Aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso. Pueden alterarse las pruebas hepáticas y debe suspenderse 2 ciclos antes de un embarazo para evitar la feminización de un feto masculino.
 - Espironolactona [B] Antagonista de la aldosterona que tiene actividad gestágena y disminuye la síntesis de andrógenos y gestágenos. Debido a su acción mineralcorticoidea se utiliza como diurético para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial leve. Existe evidencia de que Espironolactona oral es un tratamiento efectivo para el hirsutismo ⁴⁰.
- Antiandrógenos no esteroideos (antiandrógenos puros)
 - Flutamida [C] Bloquea los receptores androgénicos a nivel periférico. Fármaco empleado principalmente en el tratamiento del cáncer de próstata (única indicación aceptada por la legislación española), aunque existe algún ECA en mujeres con hiperandrogenismo en los que parece ser más efectivo que Finasterida o Espironolactona- ACO en la disminución de hirsutismo a los 12 meses.
 - Finasterida [C] Inhibidor de la 5- α -reductasa responsable de convertir la testosterona en dihidrotestosterona. Sólo está aprobado en España para el tratamiento de la enfermedad prostática y para el tratamiento de la alopecia androgénica masculina. Aunque no es más efectivo que otros regímenes, sí tiene menos efectos secundarios [B]. Es teratogénico.
- Anticonceptivos orales. Estrógeno (siempre tiene una actividad antiandrogénica): Etinilestradiol combinado con un Gestágeno (sólo con acción antiandrogénica):
 - Acetato de Ciproterona (Etinilestradiol/ Ciproterona) [B] Es un buen tratamiento de primera línea para el hirsutismo, pese a ser menos efectivo que el Ketoconazol y que la Metformina. Según algunos ECA los ACO son eficaces para mejorar el hirsutismo a los 6 meses de tratamiento ³⁶ en mujeres sin deseos gestacionales. Pueden usarse solos (en el hirsutismo moderado) o asociados a otros fármacos, lo que

incrementa el éxito del tratamiento (existen evidencias de esto en el uso concomitante de AC+etinilestradiol y Finasterida)

- Acetato de Clormadinona [D] Es un pregnano, como el Acetato de Ciproterona, y como él posee marcadas propiedades antiandrogénicas. Su introducción en el mercado español es muy reciente.
 - Drosperinona [C] Bloquea los receptores de andrógenos. Posee una actividad antiandrogénica tres veces inferior al AC y un efecto diurético especialmente útil en las pacientes con tendencia a ganar peso por retención hídrica cuando toman otros ACO.
 - Desogestrel
 - Gestodeno
 - Norgestimato
- También estos gonanos menos androgénicos pueden ser utilizados con el fin de mejorar los síntomas de androgenismo en el SOP. [D] Efectos secundarios potencialmente graves de los ACO: trombosis venosas profundas, tromboembolismo pulmonar, cardiopatía isquémica, ictus y el cáncer de mama. Deben ser manejados con sumo cuidado en mujeres con otros factores de riesgo cardiovascular: tabaquismo, obesidad o en mujeres mayores de 35 años. En general, los AO actuales contienen menor concentración de estrógenos y presentan menos efectos secundarios.
- Ketoconazol: Antifúngico con acción inhibidor enzimática del citocromo P450, con la resultante reducción en la esteroidogénesis adrenal. Existe una evidencia limitada acerca de su efecto sobre el hirsutismo al cabo de 6 meses mostrándose más efectivo que Acetato de Ciproterona- etinilestradiol en dosis bajas o Espironolactona.
 - Sensibilizadores a la insulina. En el hiperandrogenismo ovárico asociado a hiperinsulinismo, la utilización de antiandrógenos no modifica los niveles de insulina, en cambio los agentes sensibilizantes de la insulina, como la Metformina y la troglitazona consiguen reducir concomitantemente sus cifras y las de andrógenos ⁴¹. Con la Metformina [C] se observó un efecto significativo en la reducción del hirsutismo (más efectiva que AC-etinilestradiol) ³⁶ pero se ha estudiado un número insuficiente de mujeres (sólo 24 pacientes) con SOP e hirsutismo para establecer su eficacia ³⁷ (en el ensayo las participantes también recibieron Clomifeno). La asociación de un antiandrógeno a dosis bajas tiene efectos aditivos en la normalización del hirsutismo, las alteraciones endocrinometabólicas, la composición corporal y la anovulación crónica ⁴².

Acné

- Antiandrógenos esteroideos
 - Acetato de Ciproterona [A] Es útil para el tratamiento del acné. El AC a dosis de 2 mg consigue disminuir un 60% las lesiones inflamatorias y no inflamatorias de acné tras 9 ciclos de tratamiento. En los casos resistentes pueden añadirse 12,5 mg de AC los 10 primeros días del ciclo, con lo que se pueden conseguir curaciones en casi el 100% de los casos. La duración del tratamiento no está establecida, aunque, tras suspender el mismo, las recidivas son la regla ⁴³.
 - Acetato de Clormadinona. Existen estudios en fase III que muestran que es útil en el tratamiento del acné, consiguiendo disminuir las lesiones inflamatorias y no inflamatorias en 54% de casos tras 12 ciclos de tratamiento ⁴⁴.
 - Espironolactona [D] No existen evidencias sufi-

cientes que demuestren que la espironolactona sea un tratamiento efectivo para el acné.⁴¹

- **Antiandrógenos no esteroideos [D]** Los estudios directos sobre su eficacia son escasos. Sí existen estudios en los que se tratan pacientes con hirsutismo y en los que se observa además una mejoría de las lesiones de acné. En un estudio⁴⁵ se comparaba la eficacia entre AC a dosis de 2 mg y 50 mg, frente a Flutamida a dosis de 250 mg y Finasterida 5 mg diarios, en mujeres con acné, concluyendo que no había diferencias entre AC y Flutamida y que la Finasterida era menos eficaz.
- **Anticonceptivos orales combinados [A]** Son el tratamiento de elección² en casos de acné moderado o grave, especialmente si se asocia a otros signos de hiperandrogenismo o a ciclos hormonales irregulares y la mujer no tiene un deseo gestacional.
- Se ha visto que reducen las lesiones de acné y su gravedad en comparación a placebo. No hay diferencias significativas de eficacia entre AC+etinilestradiol y un anticonceptivo que contenía dosis secuenciales de desogestrel⁴⁶. En otro estudio tampoco se observaron diferencias si se comparaba con un AO que contenía drospirino-na⁴⁷.
- **Retinoides.** Son efectivos tanto por vía tópica como por vía oral, por sus efectos comedolíticos y antiinflamatorios [A] No existen evidencias específicas en el SOP [D] Es teratogénico, por lo que los ACO están indicados junto con Isotretinoína cuando se desea un efecto anticonceptivo durante su utilización y hasta dos meses después.
- **Metformina [D]** No hay evidencias sobre efectos en el acné³⁷.

Bibliografía

- Bloomgarden ZT. Second World Congress on the Insulin Resistance Syndrome: mediators, pediatric insulin resistance, the polycystic ovary syndrome, and malignancy. *Diabetes Care*. 2005; 28(7):1821-30
- David A. Ehrmann, MD. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2005; 352(12): 1223-36.
- Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004 ;19(1):41-7.
- Xita N, Georgiou I, Tsatsoulis A. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2002; 147(6):717-25.
- Govind A, Obhrai MS, Clayton RN. Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84 (1):38-43.
- Homburg R, Armar NA, Eshel A, Adams J, Jacobs HS. Influence of serum luteinising hormone concentrations on ovulation, conception, and early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome. *BMJ*. 1998; 297: 1024-1026
- Rasgon NL, Rao RC, Hwang S, Altschuler LL, Elman S, Zuckerbrow-Miller J, Korenman SG. Depression in women with polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical correlates. *J Affect Disord*. 2003; 74(3):299-304.
- Arroyo A, Laughlin GA, Morales AJ, Yen SS. Inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome: influence of adiposity. *J Clin Endocrinol Metab*,1997; 82:3728.
- Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care*. 1999; 22(1):141-6.
- Swanson M, Sauerbrei EE, Cooperberg PL. Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries. *J Clin Ultrasound* 1981; 9:219-22.
- Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries: A common finding in normal women. *Lancet*. 1988; 1(8590):870-2.
- Schroeder BM; American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) ACOG releases guidelines on diagnosis and management of polycystic ovary syndrome. *Am Fam Physician*. 2003; 67(7):1619-20, 1622.
- Salmi DJ, Zisser HC, Jovanovic L. Screening for and treatment of polycystic ovary syndrome in teenagers. *Exp Biol Med* (Maywood). 2004 M ; 229(5):369-77.
- Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev*. 1997; 18(6):774-800.
- Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk F, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol*. 1992 ;167(6):1807-12.
- Carlsen SM, Salvesen KA, Vanky E, Fougner KJ. Polycystic ovarian syndrome and diabetes. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2005; 125(19): 2619-21.
- Dunaif A, Finegood DT. Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996; 81:942.
- Busija DW; Miller AW, Katakam P, Erdos B. Insulin resistance and associated dysfunction of resistance vessels and arterial hypertension. *Minerva Med*. 2005; 96(4):223-32.
- Keame O. Insulin resistance and systemic hypertension. *American Journal of Cardiology*, 1999; 84: 33J-36J.
- Wu FC, von Eckardstein A. Androgens and coronary artery disease. *Endocr Rev*. 2003 Apr; 24(2):183-217.
- Boulman N, Levy Y, Leiba R, Shachar S, Linn R, Zinder O, Blumenfeld Z. Increased C-Reactive Protein Levels in the Polycystic Ovary Syndrome: A Marker of Cardiovascular Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(5):2160-5.
- Lobo RA, Carmina E. The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. *Ann Intern Med*. 2000 Jun 20;132(12):989-93.
- Kravariti M, Naka KK, Kalantariou SN, Kazakos N, Katsouras CS, Makrigiannakis A et al. Predictors of endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(9):5088-95.
- Loverro G. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease. *Minerva Endocrinol*. 2004; 29(3):129-38.
- Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Oden A. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1992;71:599-604.
- Sheehan MT. Polycystic ovarian syndrome: diagnosis and management. *Clin Med Res*. 2004; 2(1):13-27.
- Meyer C, McGrath BP, Teede HJ. Overweight women with polycystic ovary syndrome have evidence of subclinical cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(10):5711-6
- Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Surv*. 2005 Sep; 60(9):589-91.
- Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN. Prevalence and Predictors of the Metabolic Syndrome in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 ;91(1):48-53. Epub 2005 Oct 25.
- Balen A. Polycystic ovary syndrome and cancer. *Hum Reprod Update*. 2001; 7(6):522-5.
- Fogel RB, Malhotra A, Pillar G, Pittman SD, Dunaif A, White DP. Increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 ;86(3):1175-80.
- Tasali E, Van Cauter E, Ehrmann DA. Relationships between Sleep Disordered Breathing and Glucose Metabolism in Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(1):36-42.
- Bilo L, Meo R, Valentino R, Di Carlo C, Striano S, Nappi C. Characterization of reproductive endocrine disorders in women with epilepsy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 ;86(7):2950-6.
- Ribacoba Montero R, Martínez Faedo C, Salas-Puig J. Síndrome de ovario poliquístico y ácido valproico. *Rev Neurol*. 2003 Nov 16-30;37(10):975-82.
- Evidencia Clínica. 4ª ed. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano/Legis; 2005
- Lord JM, Flight IHK, Norman RJ. Fármacos sensibilizadores a la insulina (metformina, troglitazona, rosiglitazona, pioglitazona, d-chiro-inositol) para el síndrome de ovario poliquístico (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus , número 4, 2005. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.) [Resumen] [Texto completo en Biblioteca Cochrane]
- Belli SH, Graffigna MN, Oneto A , Otero P, Schuman L, Levalle OA. Effect of rosiglitazone on insulin resistance, growth factors, and reproductive disturbances in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004 Mar; 81(3):624-9.
- Bayram N, van Wely M, van der Veen F. FSH recombinante versus gonadotropinas urinarias o FSH recombinante para la inducción de la ovulación en la subfertilidad asociada a síndrome de ovario poliquístico (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). [Resumen] [Texto completo en Biblioteca Cochrane]
- Van der Spuy ZM, le Roux PA. Acetato de Ciproterona para el hirsutismo (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus , 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). [Resumen] [Texto completo en Biblioteca Cochrane]
- Farquhar C, Lee O, Toomath R, Jepson R. Espironolactona versus placebo o combinada con esteroides para el hirsutismo y el acné (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). [Resumen] [Texto completo en Biblioteca Cochrane]
- Moggetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M et al: Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a ran-

- domized, double blind, placebo-controlled 6 month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:139-46.
42. Ibáñez Toda L. Metformina e hiperandrogenismo de origen ovárico. *Med Clin Monogr (Barc)* 2004; 5(1) 42-6.
43. Falsetti L, Gambera A, Tisi G.. Efficacy of the combination ethinyl oestradiol and cyproterone acetate on endocrine, clinical and ultrasonographic profile in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2001; 16:36-42.
44. Zahradnik HP, Goldberg J, Andreas JO. Efficacy and safety of the new antiandrogenic oral contraceptive Belara. *Contraception*. 1998 Feb; 57(2):103-9.
45. Carmina E, Lobo RA. A comparison of the relative efficacy of antiandrogens for the treatment of acné in hyperandrogenic women. *Clin Endocrinol* 2002;57:231-4.
46. Vartiainen M, de Gezelle H, Broekmeulen CJ. Comparison of the effect on acne with a combiphase desogestrel-containing oral contraceptive and a preparation containing cyproterone acetate. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2001; :46-53.
47. Van Vloten WA, Van Haselen CW, Zuuren EJ, Gerlinger C, Heitcker R. The effect of 2 combined oral contraceptives containing either drospirinone or cyproterone acetate on acne and seborrhea. *Cutis* 2002; 69:2S-15S.