

Resumen de la sesión "Meet the Expert", "8th Meeting of the LWPES/SLEPI/Austrolasian Pediatric Endocrinology Societies". Nueva York, 2009.

Síndrome de ovario poliquístico en la adolescencia: Diagnóstico y fisiopatología

Ethel Codner D.¹

Polycystic ovary syndrome in adolescence: diagnosis and physiopathology

The diagnosis of polycystic ovary syndrome is difficult. This article discusses the controversies about its diagnosis during adolescence and the difficulties that are found when the available diagnostic classifications are used. Some abnormalities that are associated with the development of the disease will also be discussed. This revision corresponds to a presentation made in the session "Meet the expert", entitled "PCOS Diagnostic and Developmental Issues", of the World Congress of Pediatric Endocrinology, held in New York between September 9 and 12, 2009.

¹Profesor Asociado. Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI), Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Correspondencia a:
Dra Ethel Codner D.
Instituto de Investigaciones Materno Infantil (I.D.I.M.I.).
Escuela de Medicina, Universidad de Chile,
Casilla 226-3.
Santiago, Chile.
Teléfono: 562-977-0865 FAX: 424 72 40.
E-mail: ecodner@med.uchile.cl

Introducción

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) representa una condición clínica heterogénea, con manifestaciones clínicas de gravedad variable. Durante los últimos años se ha hecho clara la asociación del cuadro con complicaciones metabólicas a largo plazo y por lo tanto, el objetivo de realizar el diagnóstico es permitir la detección de aquellas pacientes cuyo cuadro se asocia a mayor riesgo en el futuro. A continuación se discutirán las controversias en el diagnóstico durante la adolescencia y algunos elementos que participan en el desarrollo de esta enfermedad. Esta revisión corresponde a la presentación de la Sesión "Meet the Expert" efectuada en el Congreso Mundial de Endocrinología Infantil, efectuado en Nueva York entre el 9 y 12 de Septiembre de 2009, y titulado "PCOS Diagnostic and Developmental Issues".

Existen tres clasificaciones diagnósticas de SOP publicadas para evaluar a la mujer adulta, que se describen detalladamente en la Tabla 1¹⁻³. La primera y más conocida, conocida como NICHD, acepta el diagnóstico de SOP si

existe en forma simultánea anovulación/oligomenorrea e hiperandrogenismo. Estos casos corresponden a las formas más graves, y a las pacientes que claramente tienen asociación con un mayor riesgo de complicaciones metabólicas en el futuro.

Posteriormente en el año 2004, se publicó la clasificación con los criterios de Rotterdam² que incluyen la ecografía con morfología de ovario poliquístico (PCOM) como criterio diagnóstico. Este esquema exige presentar dos de tres criterios: hiperandrogenismo clínico/bioquímico; anovulación y ecografía de ovario poliquístico, y por lo tanto, clasifica como SOP a algunas pacientes sin hiperandrogenismo que presentan trastornos menstruales y ecografía alterada. Sin embargo, la discusión sobre si estos se asocian con morbilidad médica y corresponden realmente a SOP, aún continúa^{5,6}.

La Sociedad de Exceso de Andrógenos (AES) publicó el año 2006 una nueva clasificación que requiere la presencia de hiperandrogenismo clínico/bioquímico en conjunto con anovulación u ovario poliquístico a la ecografía para realizar

Documentos

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Síndrome de Ovario Poliquístico según las diferentes clasificaciones publicadas (Modificado de Codner E, Escobar-Morreale HF²⁷)

	Criterios diagnósticos	Fenotipos posibles	Diagnósticos que deben ser excluidos	Elementos de hiperandrogenismo clínico	Hiperandrogenismo bioquímico	Morfología ovárica
NICHD 1990 ¹	Requiere la presencia simultánea de: 1. Hiperandrogenismo clínico o bioquímico 2. Trastorno menstrual	1. Hiperandrogenismo clínico o bioquímico + trastorno menstrual	Hiperplasia Adrenal Congénita Tumor secretor de andrógenos S. Cushing Hiperprolactinemia Drogas Disfunción tiroidea Cuadro grave de resistencia a insulina	1. Hirsutismo 2. Alopecia 3. Acné	1. Índice de andrógenos libres o testosterona libre 2. Testosterona total 3. DHEAS 4. Androstenediona	No incluida
Rotterdam 2003 ²	Requiere la presencia de dos criterios: 1. Hiperandrogenismo clínico o bioquímico 2. Trastorno menstrual 3. Morfología de ovario poliquístico (PCOM)	1. Hiperandrogenismo clínico o bioquímico + trastorno menstrual 2. Hiperandrogenismo clínico o bioquímico + trastorno menstrual + PCOM 3. Hiperandrogenismo clínico o bioquímico + PCOM 4. PCOM + trastorno menstrual	Hiperplasia Adrenal Congénita Tumor secretor de andrógenos S. Cushing Hiperprolactinemia Drogas Disfunción tiroidea Cuadro grave de resistencia a insulina	1. Hirsutismo 2. Acné 3. ¿Alopecia androgénica?	1. Índice de andrógenos libres o testosterona libre* 2. Testosterona total 3. DHEAS	Al menos un ovario con alguno de los siguientes criterios: 1. ≥ 12 folículos de 2-9 mm de diámetro 2. Volumen ovárico > 10 mL
Androgen Excess Society 2006 ³	Requiere la presencia de: hiperandrogenismo, clínico o bioquímico, y al menos uno de los siguientes criterios: 1. Anovulación 2. Morfología de ovario poliquístico (PCOM)	1. Hiperandrogenismo clínico o bioquímico + anovulación 2. Hiperandrogenismo clínico o bioquímico + anovulación + PCOM 3. Hiperandrogenismo clínico o bioquímico + PCOM	Hiperplasia Adrenal Congénita Tumor secretor de andrógenos S. Cushing Hiperprolactinemia Drogas Disfunción tiroidea Cuadro grave de resistencia a insulina	1. Hirsutismo	1. Índice de andrógenos libres o testosterona libre* 2. Testosterona total 3. DHEAS 4. Androstenediona	Al menos un ovario con alguno de los siguientes criterios: 1. ≥ 12 folículos de 2-9 mm de diámetro 2. Volumen ovárico > 10 mL

*Estas clasificaciones aceptan el uso de testosterona libre medida directamente por diálisis, o por métodos de cálculo a partir de la testosterona total, SHBG y albúmina.

el diagnóstico⁴. Esta Sociedad usó medicina basada en evidencias para identificar los elementos del cuadro que tienen relación con problemas metabólicos a largo plazo. Debido a que el factor más determinante en esta asociación es el hiperandrogenismo se consideró que para realizar el diagnóstico de SOP deben existir elementos clínicos o bioquímicos de exceso de andrógenos⁴. El uso de estas clasificaciones en adolescentes es aún más controvertido que en las mujeres adultas debido a las razones que se discutirán a continuación.

Diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico en adolescentes

Hiperandrogenismo clínico. El hirsutismo es el más importante signo clínico a identificar en el hiperandrogenismo clínico y es aceptado por las tres clasificaciones de diagnósticos. El diagnóstico de hirsutismo generalmente se basa en una puntuación de Ferriman-Gallwey modificada superior a ocho⁵. Sin embargo, durante la segunda década de vida, este hallazgo al examen físico se puede encontrar

en desarrollo y puntajes de Ferriman-Gallwey más bajos que ocho pueden ser patológicos en adolescentes. El componente étnico también influye en el punto de corte utilizado como patológico. Por ejemplo, un puntaje de 5 ó 6 puede ser francamente patológico en una niña chilena de 12 años⁶.

En mujeres adultas el acné es aceptado como elemento clínico de hiperandrogenismo, especialmente cuando es moderado o marcado, por las clasificaciones de Rotterdam y NICHD. La AES, en cambio, no lo considera como criterio diagnóstico de hiperandrogenismo debido a su mala correlación con hiperandrogenismo de laboratorio y su baja prevalencia en mujeres adultas con SOP⁷. En la adolescente, el acné, especialmente cuando tiene características inflamatorias o es persistente en el tiempo, es el signo más frecuente de hiperandrogenismo, pero formas leves de acné no deben ser consideradas patológicas durante esta etapa. El acné leve puede ser fisiológico durante este período, explicado en parte por los niveles más bajos de SHBG secundarios a la resistencia a la insulina fisiológica de la pubertad.

Hiperandrogenismo bioquímico. Las tres clasificaciones diagnósticas están de acuerdo en no exigir la presencia de hiperandrogenismo de laboratorio como elemento esencial para realizar el diagnóstico. A su vez, las tres clasificaciones están de acuerdo sobre la utilidad de medir testosterona total. Aunque, la testosterona libre es el andrógeno que con mayor frecuencia se encuentra elevado, la clasificación de Rotterdam y la AES desaconsejan la medición de testosterona libre por RIA o ELISA, y sugieren realizar el cálculo de andrógenos

libres (índice de andrógenos libres o cálculo de testosterona libre), o la medición de la fracción libre de testosterona por diálisis.

Es difícil definir el punto de corte que determina el nivel para considerar elevada la testosterona durante la adolescencia. Los niveles de testosterona disminuyen con la edad⁸ y las adolescentes sanas pueden exhibir niveles plasmáticos de testosterona que se considerarían anormales durante otras etapas de la vida⁹. El índice de andrógenos libres durante el período peripuberal, en forma semejante a lo que ocurre con la testosterona total, es superior al observado en los adultos, debido a los niveles disminuidos de SHBG, que eleva la fracción de esteroides libres¹⁰.

Oligo/Anovulación. Las tres clasificaciones se basan en la presencia de oligo/anovulación como parte esencial del SOP, pero solamente la AES es clara en describir la forma en que este elemento se debe diagnosticar⁷. Ellos sugieren constatar la presencia de anovulación con dos ciclos con progesterona < 3-4 ng/mL en una muestra obtenida los días 20-22 del ciclo menstrual.

Los ciclos anovulatorios y los ciclos menstruales irregulares son fenómenos habituales durante los primeros años que siguen a la menarquía, y que se pueden prolongar hasta los cuatro o cinco años post-menarquía. Debido a esta razón la American Academy of Pediatrics realizó recomendaciones sobre la definición de trastornos menstruales (Tabla 2)¹¹.

Nosotros estudiamos un grupo de adolescentes sanas y observamos un alto porcentaje de niñas que presentó al menos un ciclo con oligomenorrea durante un período de observación de seis meses, definido como ciclo con más de 45 días (Tabla 3)¹². Estudios han demostrado que el largo promedio del ciclo menstrual es mayor los primeros años del ciclo, siendo en general de 32-34 días^{11,12}. Por esta razón se debe ser cuidadoso en no usar los criterios de oligomenorrea de la mujer adulta.

Por otro lado, la presencia de anovulación es fisiológica durante esta etapa. Nosotros estudiamos la función ovulatoria en niñas uno, dos o tres años post-menarquía (Figura 1) y observamos que los ciclos ovulatorios aumentaron progresivamente, pero alcanzaron sólo al 45,7% de los ciclos durante el cuarto año post-menarquía¹³. Por estas razones los consensos de Rotterdam y de la Sociedad de Exceso de Andrógenos, que exigen determinar la presencia de anovulación con medición de progesterona en fase lútea, no deben ser utilizados durante los primeros cinco años post-menarquía.

Morfología de ovario poliquístico. Existe una alta prevalencia de ovario poliquístico durante la adolescencia; entre un 30 y 50% de las adolescentes aparentemente sanas presentan este patrón ecográfico^{14,15}. Esta prevalencia es semejante al 35% de ovario poliquístico ecográfico que se observa en adolescentes hiperandrogénicas¹⁶, por lo que la asociación de este hallazgo con patología ovárica o metabólica no es clara. Mortensen et al, describió algún grado de hiperandrogenismo ovárico en niñas con la presencia de este cuadro¹⁵.

Tabla 2. Definición de los trastornos menstruales que sugieren la necesidad de evaluación durante la adolescencia según la American Academy of Pediatrics¹¹

Trastornos menstruales
1. Ciclos menstruales fueron regulares, mensuales, y posteriormente se convirtieron en marcadamente irregulares
2. Ocurren cada 21 días o menos
3. Ciclos menstruales cada 45 días o más.
4. Uno o más ciclos con un largo ≥ 90 días
5. Duración de 7 días
6. Requiere cambio frecuente de toalla/tampón (cada 1-2 h)
Amenorrea Primaria
1. Menarquía no ha ocurrido pasados 3 años de la telarquia
2. Menarquía no ha ocurrido a los 13 años, y tampoco existe telarquia
3. Amenorrea a los 14 años asociado a hirsutismo
4. Amenorrea a los 14 años con elementos sugerentes de trastorno del apetito o exceso de ejercicio
5. Amenorrea a los 14 años con trastornos genito-urinarios
6. Menarquía no ha ocurrido a los 15 años

Documentos

Tabla 3. Presencia de trastornos menstruales en un grupo de adolescentes chilenas sanas, utilizando la definición de la Academia Americana de Pediatría (Modificado de Gaete X, Vivanco M, Eyzaguirre FC et al.¹²)

	Adolescentes sanas (n = 56)
Duración del seguimiento (meses)	5,3 ± 2,1
Número de ciclos estudiados (n)	4,9 ± 1,5
Duración del ciclo (días)	32,0 ± 6,9
Todos los ciclos normales (%)	41
Al menos un ciclo con:	
Oligomenorrea (%)	19,6
Amenorrea (%)	1,8
Polimenorrea (%)	44,6

Nosotros seguimos un grupo de adolescentes sanas, reclutadas en colegios, desde los dos a los cuatro años postmenarquia. Este grupo de niñas presentó ovario poliquístico ecográfico en un 38% y 31% a los dos y cuatro años post-menarquia, respectivamente. La concordancia entre los hallazgos ecográficos a los dos y cuatro años post-menarquia fue de 52,6% ($p = 0,6$), sugiriendo que este es un elemento inconstante en el tiempo. Además, la tasa de ovulación y los niveles hormonales fueron semejantes en las niñas con y sin ovario poliquístico¹⁴.

Fisiopatología y elementos del desarrollo del SOP

El SOP se debe a un trastorno intrínseco del ovario, con anormalidades de la foliculogénesis y aumento de la secreción de andrógenos, pero que se ve modulado por factores hormonales extrínsecos al ovario. El SOP se hace evidente clínicamente durante la adolescencia, pero existen evidencias que el inicio de la enfermedad ocurre durante la vida fetal y niñez. Factores tales como el bajo peso de nacimiento, ganancia rápida de peso durante los primeros años de vida, pubarquia prematura asociada a adrenarquia exagerada, aumento de la adiposidad central y signos de resistencia insulínica en la niñez son factores de riesgo para el desarrollo de un SOP durante la adolescencia¹⁷⁻¹⁹.

Los factores de riesgo de SOP se hacen más importantes cuando varios de ellos se presentan simultáneamente. Es así como Ibáñez et al, demostraron que cuando el bajo peso de nacimiento se asocia con pubarquia prematura y adrenarquia exagerada el riesgo de SOP es mayor que cuando existe uno de estos elementos en forma aislada²⁰.

Las hijas de mujeres con SOP representan un grupo con

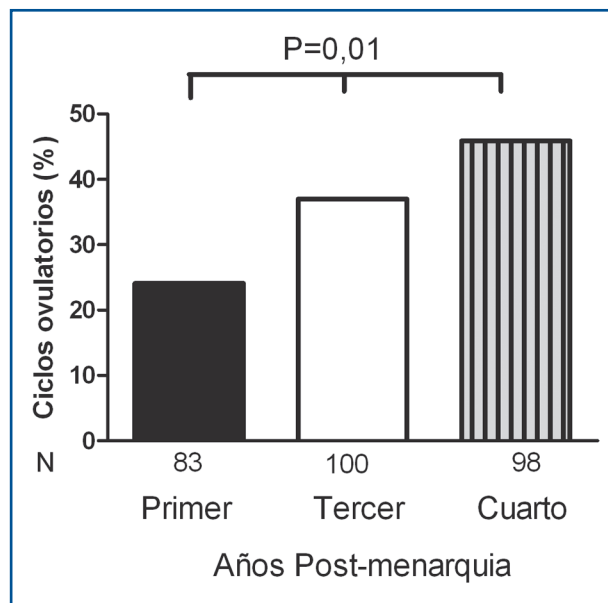


Figura 1. Proporción de ciclos ovulatorios en un grupo de adolescentes sanas. Los resultados se presentan según tiempo transcurrido desde la menarquia. El número de ciclos estudiados se muestra bajo las barras¹³.

alto riesgo de desarrollar esta condición. Sir-Petermann et al, demostraron que existe aumento de la hormona anti-mülleriana (AMH) desde la infancia y niñez en hijas de mujeres con SOP, sugiriendo que hay una alteración de la foliculogénesis desde una temprana edad^{21,22}. Además, este mismo grupo ha demostrado que la resistencia a insulina y el aumento del volumen ovárico aparecen antes del inicio de la pubertad^{23,24}, en cambio el hiperandrogenismo se hace evidente en los últimos momentos del inicio puberal²⁵.

El hallazgo que la alteración de la foliculogénesis, la aparición de resistencia a insulina y el aumento de la adiposidad anteceden al hiperandrogenismo también se ha observado en niñas con diabetes mellitus tipo 1 en que el aumento de la AMH está presente aún antes de la pubertad. Es posible que los niveles anormales de insulina asociados al tratamiento de esta enfermedad estimulen al ovario en el crecimiento de folículos pequeños²⁶.

Referencias

1. Zawadzki J, Dunaif A. 1992. Diagnostic criteria for Polycystic Ovary Syndrome. In Polycystic Ovary Syndrome Dunaif A, Givens J, Haseltine F, Eds. Boston, Ma, Blackwell Scientific p. 377-384.
2. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. 2004. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 81: 19-25.
3. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E,

- Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. 2006. Criteria for Defining Polycystic Ovary Syndrome as a Predominantly Hyperandrogenic Syndrome: An Androgen Excess Society Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 4237-4245.
4. Merino P, Schulin-Zeuthen C, Codner E. 2009. Diagnóstico del Síndrome de Ovario Poliquístico: nuevos fenotipos, nuevas incógnitas. *Rev Méd Chile* 137: 1071-1080.
 5. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. 2009. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update*, Jun 30. Epub ahead of print.
 6. Tellez R, Frenkel J. 1995. Clinical evaluation of body hair in healthy women. *Rev Méd Chile* 123: 1349-1354.
 7. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. 2008. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 91: 456-488.
 8. Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. 2005. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 3847-3853.
 9. Rieder J, Santoro N, Cohen HW, Marantz P, Coupey SM. 2008. Body shape and size and insulin resistance as early clinical predictors of hyperandrogenic anovulation in ethnic minority adolescent girls. *J Adolesc Health* 43: 115-124.
 10. Codner E, Mook-Kanamori D, Bazaes RA, Unanue N, Sovino H, Ugarte F, et al. 2005. Ovarian Function during Puberty in Girls with Type 1 Diabetes Mellitus: Response to Leuprolide. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 3939-3945.
 11. American Academy of Pediatrics, Committee on Adolescence, American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Adolescent Health Care: Menstruation in Girls and Adolescents. 2006. Using the Menstrual Cycle as a Vital Sign. *Pediatrics* 118: 2245-2250.
 12. Gaete X, Vivanco M, Eyzaguirre FC, López P, Rhumie HK, Unanue N, et al. 2009. Menstrual cycle irregularities and their relationship with HbA1c and insulin dose in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Fertil Steril*, Sep 29. Epub ahead of print.
 13. Eyzaguirre FC, Iñiguez G, PL, Avila A, Torrealba I, Giadrosich V, Pérez-Bravo F, et al. 2007. Frequency of ovulatory cycles in young adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res* 68(S4): 9.
 14. Eyzaguirre F, Iñiguez G, López P, Villarroel C, Avila A, Pérez-Bravo F, et al. 2008. Polycystic Ovary Morphology (PCOM) does not affect ovulatory function in healthy postmenarcheal adolescents. *Horm Res* 70: 13.
 15. Mortensen M, Rosenfield RL, Littlejohn E. 2006. Functional Significance of Polycystic-Size Ovaries in Healthy Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 3786-3790.
 16. Fruzzetti F, Perini D, Lazzarini V, Parrini D, Genazzani AR. 2009. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome showing different phenotypes have a different metabolic profile associated with increasing androgen levels. *Fertil Steril* 92 (2): 626-634.
 17. Rosenfield RL. 2007. Clinical review: Identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 787-796.
 18. Diamanti-Kandarakis E, Christakou C, Palioura E, Kandaraki E, Livadas S. 2008. Does polycystic ovary syndrome start in childhood? *Pediatr Endocrinol Rev* 5: 904-911.
 19. Franks S. 2002. Adult polycystic ovary syndrome begins in childhood. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 16: 263-272.
 20. Ibáñez L, Potau N, Francois I, de Zegher F. 1998. Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 3558-3562.
 21. Sir-Petermann T, Codner E, Maliqueo M, Echiburu B, Hitschfeld C, Crisosto N, et al. 2006. Increased Anti-Müllerian Hormone Serum Concentrations in Prepubertal Daughters of Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 3105-3109.
 22. Crisosto N, Codner E, Maliqueo M, Echiburu B, Sánchez F, Cassorla F, et al. 2007. Anti-Müllerian Hormone Levels in Peripubertal Daughters of Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 2739-2743.
 23. Sir-Petermann T, Maliqueo M, Codner E, Echiburu B, Crisosto N, Pérez V, et al. 2007. Early Metabolic Derangements in Daughters of Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 4637-4642.
 24. Sir-Petermann T, Codner E, Pérez V, Echiburu B, Maliqueo M, Ladrón de Guevara A, et al. 2009. Metabolic and Reproductive Features before and during Puberty in Daughters of Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 1923-1930.
 25. Maliqueo M, Sir-Petermann T, Pérez V, Echiburu B, Ladrón de Guevara A, Galvez C, et al. 2009. Adrenal Function during Childhood and Puberty in Daughters of Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 3282-3288.
 26. Codner E, Iñiguez G, López P, Soto N, Eyzaguirre F, Pérez-Bravo F, et al. 2006. Anti-müllerian hormone (AMH), an index of early ovarian follicular development, is increased in women with type 1 Diabetes Mellitus (DM1) associated with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Pediatr Diabetes* 7: 56.
 27. Codner E, Escobar-Morreale HF. 2007. Clinical review: Hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 1209-1216.