

TÍTULO PROTOCOLO: SINDROME OVARIOS

AUTORES	REVISORES	Fecha elaboración
Maria Cristina Aranda Corona	Marta García Sánchez	Julio 2023
		Fecha revisión

POLIQUÍSTICOS Y REPRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovarios poliquísticos es la afección endocrinológica más común en mujeres y afecta entre el 8-13% de las mujeres en edad reproductiva.

Es una entidad compleja y multifactorial en la que intervienen factores genéticos, ambientales y transgeneracionales.

Se caracteriza por desequilibrio en las señales del eje hipotálamo -hipófisis-ovario que provoca hiperandrogenismo ovárico y suprarrenal. Se asocia también a alteración de la resistencia a la insulina, que se ve agravada por la acumulación y disfunción del tejido adiposo. El cuadro clínico por tanto implica alteraciones metabólicas, reproductivas y psicológicas. La obesidad se vincula al síndrome de ovario poliquísticos con una prevalencia entre el 4-14%.

DIAGNÓSTICO

Se requiere de la presencia al menos de dos de los siguientes criterios:

- OLIGOANOVULACIÓN/ ANOVULACION
- HIPERANDROGENISMO
- EVALUACIÓN ECOGRÁFICA

Los niveles de hormona antimüllerina aún no se considera una herramienta de diagnóstico en el SOP.

En función de la presencia o no de estas tres características se establecen 4 patrones fenotípicos según grupos clínicos como AEPCOSS(Android and Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society).

CRITERIOS
1- Oligo-ovulación 2- Signos clínicos o bioquímicos de Hiperandrogenismo 3- Ovarios poliquísticos a la ecografía transvaginal
<i>* Exclusión de otras patologías que presenten hiperandrogenismo y/o oligo-ovulación</i>

SUBFENOTIPO A:
- Oligo-ovulación. - Hiperandrogenismo clínico o de laboratorio. - Eco compatible con SOP.

SUBFENOTIPO B:
- Oligo-ovulación. - Hiperandrogenismo clínico o de laboratorio.

SUBFENOTIPO C:
- Hiperandrogenismo. clínico o de laboratorio - Eco compatible con SOP.

SUBFENOTIPO D:
- Oligo-ovulación. - Eco compatible con SOP.

El hiperandrogenismo puede evaluarse clínica y analíticamente, siendo preciso un exámen exhaustivo. Evaluar la presencia de acné, hirsutismo y alopecia (en mujer adulta) . La evaluación clínica del hirsutismo debe basarse en patrones estandarizados como la denominada puntuación modificada de Ferriman-Gallwey)

Debemos utilizar la determinación de testosterona libre o biodisponible así como el índice de androgenos libres para el diagnostico de hiperandrogenismo bioquímico.

La androstendiona y deshidroepiandrosterona tienen un papel limitado en el diagnóstico del síndrome de ovarios poliquísticos.

Es preciso estar al menos tres meses sin anticoncepción hormonal para evaluar el hiperandrogenismo.

El patrón ecográfico debe utilizarse para diagnóstico de SOP en pacientes tras al menos 8 años despues de menarquia, por la alta incidencia de ovarios multifoliculares en esta etapa. Un recuento folicular de al menos 20 folículos o volumen ovárico igual o superior a 10 ml en cualquiera de los ovarios se establecen como criterios ecograficos de SOP.

La disfunción ovulatoria se caracteriza por oligoanovulación con menstruaciones irregulares como se refleja en la siguiente tabla.

Criterios diagnósticos del síndrome de ovarios poliquísticos según el consenso de Rotterdam

Amenorrea primaria : Ausencia de menarquia a los 15 años o > 3 años tras el inicio de telarquia.

Ciclos menstruales irregulares:

- Normal el primer año despues de menarquia
- >1 y<3 años tras menarquia:<21 o >35 dias o < 8 ciclos por año
- > 1 año después de menarquia : > 90 días para cualquier ciclo.

El diagnóstico de SOP no debe realizarse antes de los 2 años posteriores a la menarquia.

En una gran proporción de mujeres , las características clinicas del SOP mejoran con la edad, así en la 4ª década , los ciclos menstruales se vuelven mas regulares y los niveles de andrógenos se normalizan.

REPERCUSIONES CLÍNICAS ASOCIADAS AL SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS

Obesidad. En los últimos metaanálisis publicados el riesgo de obesidad en mujeres con SOP era cuatro veces mayor que en grupo control y en las mujeres blancas superior con respecto a las asiáticas. La acumulación de grasa es fundamentalmente abdominal.

Resistencia a la insulina- Diabetes. Las mujeres con SOP presentan riesgo elevado de desarrollar insulin-resistencia, Diabetes mellitus tipo II y diabetes gestacional, además es independiente del peso según algunos estudios.

Síndrome metabólico(dislipemia, hipertensión, intolerancia glucosa o diabetes tipo II) Su prevalencia es de 3-5 veces superior a población sana. Las mujeres en edad reproductiva y adolescentes con SOP tienen un riesgo dos veces mayor de síndrome metabólico, con riesgo más elevado en el fenotipo hiperandrogénico

Hiperplasia endometrial. El cáncer de endometrio es cuatro veces más frecuente en mujeres con SOP, aunque el cribado ecográfico de rutina no está recomendado.

Esterilidad – Infertilidad. La anovulación representa el 25-30% de las causas de esterilidad, aunque existen otras causas asociadas. El 20 % de las parejas que acuden a consulta de reproducción presentan SOP como diagnóstico. La producción elevada de LH así como el hiperandrogenismo se

relacionan con un desarrollo folicular deficiente. La obesidad y resistencia a la insulina se asocian a cambios hormonales que conllevan alteraciones endometriales y por ello alteraciones en la implantación embrionaria.

TRATAMIENTO

Cambios estilo de vida. Sin lugar a dudas en la primera medida terapéutica eficaz, siendo en control de peso la estrategia de tratamiento inicial. Se debe recomendar la intervención dietética y mediante ejercicio físico como establecen las recomendaciones basadas en la evidencia en cuanto a tratamiento del SOP. Se requiere abordaje multidisciplinar para conseguir actividad física entre 150-75 minutos a la semana junto a IMC inferior a 30 kg/m².

La pérdida de peso tiene un efecto positivo sobre el hiperandrogenismo y las características metabólicas del SOP.

Tratamiento farmacológico

Hiperandrogenismo

Como la hiperinsulinemia promueve el hiperandrogenismo, el tratamiento farmacológico se recomienda como terapia de segunda línea, tras la modificación en estilo de vida. Tanto los tratamientos cosméticos depilatorios como el uso de anticonceptivos orales permiten reducir los síntomas asociados al hiperandrogenismo. Dentro del anticonceptivo oral el más eficaz tras 3-6 meses de tratamiento con los que presentan la combinación etinilestradiol/ drospirinona. Según la OMS el acetato de ciproterona (Diane 35) solo debe usarse como segunda línea para acné o hirsutismo persistente, dado el mayor riesgo de tromboembolismo asociado.

Disfunción ovulatoria

El uso de anticonceptivos orales son eficaces para tratar las irregularidades menstruales, no existiendo consenso en cuanto a superioridad de ninguna combinación estrógeno-progestágeno.

El Inositol es una vitamina del complejo B que aumenta la sensibilidad a la insulina mejorando el perfil hiperandrogénico, restableciendo ovulación espontánea y mejorando el desarrollo ovocitario. Según las recomendaciones basadas en la evidencia el inositol (en cualquier forma) debe considerarse una terapia experimental en el SOP, con evidencia emergente sobre su eficacia, que marca la necesidad de más investigación.

Síndrome metabólico

La metformina se podría recomendar en mujeres adultas con SOP, según las últimas guías, para el tratamiento del sobrepeso y resistencia a la insulina, mejorando los resultados hormonales y dietéticos. El bajo coste, la disponibilidad y el bajo perfil de efectos adversos avalan su uso.

La metformina debe valorarse como tratamiento en mujeres con IMC >25 Kg/ m².

La nueva guía fomenta la combinación de metformina y anticonceptivos orales, especialmente en mujeres con sobrepeso u obesidad con SOP.

Cuando se prescribe metformina se debe iniciar con una dosis baja (500 mg a la semana) para minimizar los efectos secundarios (gastrointestinales) que generalmente son dosis dependiente y autolimitados. La dosis habitual oscila entre 1500-2000 mgr diarios.

El uso de medicamentos para la obesidad esta limitado por su alto precio y baja disponibilidad, pero la evidencia actual respaldan su eficacia, especialmente los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) en el tratamiento de la obesidad en las mujeres con SOP; en lugar de la metformina.

Anovulación

El Citrato de clomifeno

Es el inductor de la ovulación más utilizado en mujeres con SOP. Es un antiestrogénico que provoca un pico de FSH y la consecuente estimulación ovárica. Se administra entre el 3º o 5º día del ciclo , en dosis de 50 mgr /24 horas via oral(máximo 150 mgr / 24 horas en función de respuesta) durante 5 días consecutivos. Se aconseja vigilancia ecográfica durante el ciclo. Se recomienda un máximo de 6 ciclos.

Podría utilizarse solo en mujeres con SOP , con infertilidad anovulatoria y sin otros factores asociados de infertilidad.

El citrato de clomifeno si se administra junto a metformina mejora las tasas de ovulación, embarazo y recién nacido vivo. También puede utilizarse la combinación metformina y citrato de clomifeno en mujeres resistentes a citrato de clomifeno.

Letrozol

En un fármaco antiestrogénico al inhibir la aromatasa e inhibir la conversión de androstendiona y testosterona en estradiol. Tiene menor efecto antiestrogénico que citrato de clomifeno sobre endometrio y sobre moco cervical. La dosis mas utilizada son 5 mgr cada 24 horas via oral durante 5 días consecutivos entre el 3º al 5º día del ciclo.

Hoy día las actuales guías clínicas y recomendaciones basadas en la evidencia establecen el tratamiento de letrozol como un tratamiento farmacológico de primera línea para la inducción de la ovulación en pacientes con SOP con clínica anovulatoria y sin otra causa aparente; para mejorar las tasas de ovulación, embarazo y recién nacido vivo.

Gonadotropinas

La inducción de la ovulación con gonadotropinas debe considerarse como tratamiento de segunda línea en pacientes con SOP sin otros factores asociados, tras fracaso de tratamiento con inductores de la ovulación orales. Igualmente debe considerarse como primera elección en pacientes con SOP y otros factores de esterilidad asociados.

Existen múltiples preparados en el mercado, no existiendo diferencias significativas entre los distintos preparados.

No es posible en la actualidad establecer una dosis inicial, siendo preciso individualizar dosis en función de las pacientes, utilizando patrones de pauta ascendente en función de la respuesta .

Pueden usarse asociadas a metformina oral en mujeres con SOP e infertilidad ovulatoria y resistencia previa a tratamientos con gonadotropinas.

Los ciclos con gonadotropinas para obtener una respuesta adecuada en inseminación artificial, suelen ser ciclos de varias semanas, recomendándose inicio con dosis bajas en pauta ascendente. Los riesgos asociados en función del protocolo elegido pueden ocasionar una no respuesta o una hiperestimulación ovárica.

Cuando se prescriben gonadotropinas es necesario considerar:

- Coste y disponibilidad
- Experiencia necesaria para su uso en inducción de la ovulación.
- Monitorización ecográfica intensiva.
- No diferencia de eficacia clínica entre los distintos preparados disponibles.
- Los protocolos de baja dosis de gonadotropinas optimizan el desarrollo multifolicular.
- El riesgo y las implicaciones de un posible embarazo múltiple.

Drilling ovárico laparoscópico

La multipunción ovárica es un tratamiento que favorece la ovulación espontánea tras electrocoagulación de la superficie ovárica.

La cirugía ovárica se considera una terapia de segunda línea para mujeres con SOP, resistentes a citrato de clomifeno, con clínica anovulatoria y sin otros factores de esterilidad.

Podría ofrecerse como tratamiento de primera línea si la laparoscopia está indicada por otra razón en mujeres con SOP.

Debe tenerse en cuenta:

- El coste comparativo
- La experiencia necesaria para su uso en inducción de la ovulación
- Los riesgos intraoperatorios y postoperatorios
- Posibilidad de reducción de reserva ovárica
- La formación de adherencias perianexiales

Resistencia a inducción de la ovulación

La fecundación in vitro es la alternativa al fracaso de inducción de la ovulación en pacientes con SOP. Dado el riesgo aumentado de hiperestimulación ovárica, se considera de primera elección el protocolo de estimulación con antagonistas, dado que permite sustituir la administración de BHCG por análogo de GnRH como inductor de la ovulación. Las dosis de gonadotropinas deben individualizarse en función

de la edad, función ovárica e IMC. La transferencia embrionaria diferida y el tratamiento coadyuvante con metformina pueden mejorar los resultados reproductivos.

BIBLIOGRAFIA

- Alemyar A, van der Kooi ALF, Laven JSE. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Morphology in Women With Hypothalamic Hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 May 1;105(5):dgaa116
- Amiri, M., Ramezani Tehrani, F., Behboudi-Gandevani, S. *et al.* Risk of hypertension in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Reprod Biol Endocrinol* 18, 23 (2020).
- Bahri M, Khomami, Jacqueline A. Boyle, Terhi Piltonen, Michael Silagy, Chavy Arora, Marie L. Misso, Helena J. Teede, Lisa J. Moran Increased maternal pregnancy complications in polycystic ovary syndrome appear to be independent of obesity—A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Obes Rev.* 2019;20(5):659-74.
- Behboudi-Gandevani, S, Amiri, M, Bidhendi Yarandi, R, et al. The risk of metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018; 88: 169– 184.
- Helena J Teede and others, Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome, *Human Reproduction*, Volume 33, Issue 9, September 2018, Pages 1602–1618
- Helena J Teede and others, Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome, *Human Reproduction*, Volume 33, Issue 9, September 2018, Pages 1602–1618