

GOBIERNO FEDERAL



SALUD

SEDENA

SEMAR

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA **GPC**

Diagnóstico y Tratamiento del SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS



Guía de Referencia Rápida

Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: **SSA-293-10**

CONSEJO DE
SALUBRIDAD GENERAL



DIF
SISTEMA NACIONAL
PARA EL DESARROLLO
INTEGRAL DE LA FAMILIA



Vivir Mejor

SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS

DEFINICIÓN

El Síndrome de Ovarios Poliquísticos es un desorden complejo; caracterizado por infertilidad, hirsutismo, obesidad y trastornos menstruales como oligomenorrea, amenorrea y anovulación; identificado en el ultrasonido por el aumento del tamaño de los ovarios, asociado a la presencia de folículos atrésicos.

PREVENCIÓN

Se aconseja la detección oportuna debido a sus complicaciones a largo plazo. La presencia de hiperandrogenismo y anovulación crónica en el adolescente es suficiente para iniciar el tratamiento, una vez excluidas otras causas de hiperandrogenismo. (4)

Se debe realizar una historia clínica detallada que incluya crecimiento y desarrollo sexual, menarca y patrón menstrual, oligomenorrea, hirsutismo, acné e infertilidad. La exploración física debe documentar la presencia de obesidad, *acantosis nigricans* y zonas hiperpigmentadas en la nuca u otras áreas tales como las axilas o la ingle (indicativos de resistencia a la insulina), presión arterial, índice de masa corporal (IMC), y circunferencia de la cintura. (PBP)

DIAGNÓSTICO

Para mantener la uniformidad y disminuir la ambigüedad se han propuesto tres criterios para definir el SOP, los cuales se mencionan a continuación:

Signos y síntomas	NIH*, 1992 (ambos necesarios para el diagnóstico)	AE/PCOS†, 2009 (el hiperandrogenismo más 1 de los demás es necesario para el diagnóstico)	ESHRE/ASRM‡, 2003 (2 de 3 son necesarios para el diagnóstico)
Hiperandrogenismo clínico o hiperandrogenemia	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Oligo-ovulación o anovulación	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Ovarios poliquísticos	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Exclusión de trastornos relacionados a hiperandrogenemia	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

* National Institutes of Health. † Androgen Excess and PCOS Society. ‡ European Society for Human Reproduction and Embryology y la American Society for Reproductive Medicine.

RECOMENDACIÓN

Para realizar el diagnóstico de SOP se deben utilizar, preferentemente, los criterios internacionales establecidos antes que los de la AE/PCOS Society y el ESHRE/ASRM. (B)

DIAGNÓSTICO CLÍNICO	
Toma de presión arterial	Detección de hipertensión
Índice de masa corporal (peso en Kg dividido entre la talla en m ²)	25-30= sobrepeso Mayor de 30= obesidad
Medición de la circunferencia de la cadera para determinar la distribución de la grasa corporal	Valor mayor de 90 cm= anormal
Presencia de estigmas de hiperandrogenismo y resistencia a la insulina	Acné hirsutismo, alopecia androgenica, <i>acantosis nigricans</i>

PRUEBAS DE LABORATORIO		
Medición de:	Alteración	
Testosterona total	> 60 ng / dL=SOP > 5 nanomoles/L, realizar una prueba de 17 hidroxiprogesterona	
Globulina Fijadora de Hormonas Sexuales (SHBG: sex hormone-binding globulin, por sus siglas en inglés):	Es normal a la baja.	Proporciona una medida sustituta del grado de hiperinsulinemia.
Índice de andrógenos libres	Es normal o elevado. Para calcularlo, dividir el valor total de la testosterona (en nanomoles/L x 100) por el valor de SHBG (en nanomoles/L).	Proporciona una evaluación de la cantidad de testosterona presente fisiológicamente activa.

EXCLUSIÓN DE OTRAS CAUSAS DE HIPERANDROGENISMO		
Hormona Estimulante del Tiroides (TSH: tiroid stimulating hormone, por sus siglas en inglés)	Rango normal: 0,4-4,5 mU / L	
Prolactina	Normal menos de 500 mU / L	Puede estar ligeramente elevada en las mujeres con SOP
17 Hidroxiprogesterona	Si el resultado es inferior a 2 ng / ml, con seguridad se excluye la hiperplasia suprarrenal no clásica (o de inicio tardío)	Para descartar hiperplasia adrenal congénita no clásica por deficiencia de 21 hidroxilasa
Cortisol libre urinario de 24 horas o prueba de supresión a la dexametasona	Cortisol en orina de 24 horas 3 o 4 veces superior a lo normal	Diagnostica Síndrome de Cushing
Medición de FSH y LH	Puede aumentar en las mujeres con falla ovárica prematura y puede disminuir en las mujeres con hipogonadismo hipogonadotrópico	No es una prueba diagnóstica de SOP

RECOMENDACIÓN

La medición sérica de andrógenos, incluyendo la testosterona libre, debe de ser usada sólo como una herramienta adyuvante para el diagnóstico de trastornos hiperandrogénicos y nunca como criterio único de diagnóstico o para sustituir la valoración clínica.

Considerar el uso de las pruebas diagnósticas adicionales como parte del complemento en la valoración para aquellas pacientes en las se sospeche de otra patología.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL				
Condición	Hiperandrogenemia y/o hiperandrogenismo	Oligoamenorrea o amenorrea	Características clínicas	Características hormonales o bioquímicas
Obesidad	A menudo	No amenudo	Por exclusion	Ninguna
Hiperprolactinemia o prolactinoma	Ninguna o leves	Sí	Galactorrea	Niveles elevados de prolactina
Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica	Sí	No amenudo	Historia familiar de infertilidad, hirsutismo o ambos, común en los judíos Ashkenazi	Niveles basales elevados de 17-hidroxiprogesterona en la mañana o durante la estimulación
Síndrome de Cushing	Sí	Sí	Hipertensión, estrías, fácil aparición de moretones	Niveles elevados de cortisol libre en orina de 24 horas
Tumor secretor de andrógenos (suprarrenal virilizante o neoplasia ovárica)	Sí	Sí	Clitoromegalia, hirsutismo extremo o alopecia de patrón masculino	Niveles muy elevados de los plasmáticos de andrógenos
Acromegalia	Ninguna o leves	A menudo	Ampliación de las extremidades, facciones toscas, prognatismo	Aumento de los niveles plasmáticos del factor de crecimiento, similar a la insulina
Hipotiroidismo	Ninguna o leves	Puede estar presente	El bocio puede estar presente	Niveles elevados de la hormona estimulante del tiroides y los niveles de tiroxina en plasma por debajo de lo normal. El nivel de prolactina también puede aumentar
Falla ovárica temprana	Ninguna	Sí	Puede estar asociada con otras endocrinopatías autoinmunes	Niveles plasmáticos elevados de la hormona estimulante del folículo y el nivel de estradiol normales o subnormales
Uso de Drogas	A menudo	Variable	Pruebas aportadas por la historia de drogas, ejem: uso de andrógenos, valproato de sodio, ciclosporina	Ninguna

COMPLICACIONES ASOCIADAS AL SOP	
Mayor riesgo de padecer diabetes tipo 2 o intolerancia a la glucosa	2b
En presencia de obesidad aumenta su asociación con diabetes	2b
Aumento del riesgo cardiovascular	4
Asociación con síndrome metabólico	3b
Cáncer de endometrio (asociado a la oligomenorrea o amenorrea)	4
Mayor riesgo de desarrollar diabetes gestacional, hipertensión inducida por el embarazo, preeclampsia y parto pretérmino	1a

EVIDENCIA

Las mujeres embarazadas con SOP tienen mayor riesgo de complicaciones obstétricas (hipertensión inducida por el embarazo, preeclampsia y parto pretérmino), así como complicaciones neonatales (mayor riesgo de ingresar a una unidad de cuidados intensivos neonatales y mortalidad perinatal más alta). La atención preconcepcional, antenatal e intraparto debe ser dirigida a reducir estos riesgos. (A)

RECOMENDACIÓN

Realizar detección oportuna de alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos en mujeres con SOP:

1. Si hay intolerancia a la glucosa, repetir el examen anualmente.
2. Realizar una prueba de tolerancia a la glucosa anual a las mujeres con:
 - Un fuerte historial familiar de diabetes.
 - Un índice de masa corporal superior a 30 kg/m².
 - Antecedentes de diabetes gestacional.

Prueba de tolerancia a la glucosa de 2 horas:		
Glucosa en ayuno	Menor a 110 mg/dL	Normal
	110 a 125 mg/dL	Intolerancia a la glucosa
	Mayor a 126 mg/dL	Diabetes mellitus tipo 2
Carga de glucosa oral de 75 gr:		
Glucosa 2 hrs postcarga	Menor a 140 mg/dL	Normal
	140 a 199 mg/dL	Intolerancia a la glucosa
	Mayor a 200 mg/dL	Diabetes mellitus tipo 2
Insulina post carga	< 80 a 100 uIU/mL	Normal
	> 300 mIU/mL	Hiperinsulinemia severa

NOTA: No se recomienda la aplicación de la insulina en ayuno o del HOMA-IR como una estrategia de tamizaje para DM tipo 2 en las pacientes con SOP.

Síndrome metabólico (Se diagnostica con los siguientes criterios*):	
Incremento de la presión sanguínea	Mayor o igual a 130/85 mm Hg
Incremento de la circunferencia de cadera	Mayor o igual 90 cm
Elevación de la glucosa en ayuno	Mayor o igual a 100 mg/dL
Disminución de los niveles de lipoproteínas de alta densidad derivadas del colesterol	Menor que o igual a 50 mg/dL
Elevación de los niveles de triglicéridos	Mayor o igual a 150 mg/dL

* Adult Treatment Panel III (ATP III, por sus siglas en inglés).

RECOMENDACIONES

En la práctica clínica las mujeres con síndrome metabólico o algunos de sus componentes, como hipertensión, deben de recibir tratamiento. (B)

En la dislipidemia con características asociadas al SOP es prudente analizar si se amerita tratamiento a largo plazo con asesoría de un especialista. (B)

El tratamiento más eficaz del SOP consiste en perder peso y reforzar la idea de que la pérdida de peso puede:

- Reducir el hiperinsulinismo e hiperandrogenismo.
- Reducir el riesgo de diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular.
- Resultados en la regularidad menstrual.
- Mejorar la posibilidad de embarazo, si eso es lo que quiere.

Derivar a un dietista o incorporar a la paciente a un programa de control de peso. (B)

Se recomienda como intervención el uso de dieta y ejercicio para aquellas mujeres con sobrepeso y PCO, previo al uso de medicamentos inductores de ovulación. (B)

La oligo o amenorrea en las mujeres con SOP puede predisponer a la hiperplasia endometrial y más tarde al carcinoma. Es una buena práctica recomendar el tratamiento con progestágenos para inducir una hemorragia por privación por lo menos cada 3-4 meses. (B)

EVIDENCIA

Las revisiones sistemáticas acerca del uso de metformina durante el embarazo en el primer trimestre en mujeres con SOP o diabetes no han demostrado evidencia de un mayor riesgo de malformaciones mayores cuando la metformina se toma durante el primer trimestre del embarazo. Sin embargo, se necesitan estudios más grandes para corroborar estos resultados preliminares, por lo que se aconseja el uso juicioso de la metformina durante el primer trimestre del embarazo en las pacientes con SOP, hasta que se disponga de mayor información acerca de su posible efecto protector. (A)

SOP Y METFORMINA

Una revisión sistemática que evaluó el efecto del uso de la metformina en pacientes con SOP encontró efectos positivos con dosis que variaron de 1 a 2 gr/día repartidos en 2-3 tomas (y 850 mg 3 veces al día en pacientes con IMC > 28 kg/m²).

El uso de metformina en pacientes con SOP debe de ser prescrito por el especialista, considerando los posibles beneficios para la paciente y que no tenemos información sobre su uso a largo plazo en este síndrome. (C)

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL SOP

Históricamente, el tratamiento inicial del SOP fue quirúrgico con la realización de la cuña ovárica, actualmente sustituida por la incisión laparoscópica, la cual puede restaurar la ovulación, pero que debe usarse juiciosamente por su costo y sin dañar demasiado tejido para evitar repercusiones a largo plazo (adherencias, falla ovárica prematura, etc.).

SOP E HIRSUTISMO

Se llama hirsutismo al crecimiento excesivo de vello en la mujer y es un problema importante estético que causa con frecuencia molestias graves. La causa más frecuente de hirsutismo es la producción aumentada de los andrógenos o una sensibilidad aumentada a los andrógenos en los folículos pilosos y las glándulas que los rodean, llamadas glándulas sebáceas. Se recomienda el uso de la escala de Ferriman-Gallwey para clasificar el grado de hirsutismo.

TRATAMIENTO DEL HIRSUTISMO

Antiandrógenos en el tratamiento del hirsutismo	
Ciproterona*	50-100 mg/d del día 5 al 15 del ciclo o en combinación con etinil estradiol 20-35µg del día 5 al 25 del ciclo.
Espirinolactona	100-200 mg/d (dosis dividida 2 veces al día)
Finasterida	2.5 a 5 mg/d
Flutamida	250-500 mg/d (dosis alta) o 62.5 a 250 mg (dosis baja)

NOTA: *En México puede darse como píldora anticonceptiva (acetato de ciproterona 2 mg/ etinil estradiol 35µg).

RECOMENDACIONES

Cuando trate el hirsutismo secundario a SOP, haga hincapié en los cambios en el estilo de vida como parte inicial del abordaje. (B)

Los antiandrógenos son más utilizados en combinación con anticonceptivos orales para la prevención del embarazo y esta combinación es particularmente efectiva en el manejo de las mujeres con hirsutismo moderado a severo. (B)

Ante cualquier tratamiento antiandrogénico en mujeres fértiles debe de asegurarse la anticoncepción efectiva para evitar riesgo de feminización de feto masculino, los antiandrógenos de efecto prolongado deben de suspenderse al menos 2 meses antes de buscarse el embarazo (B)

TRATAMIENTO DE LA INFERTILIDAD EN EL SOP

INDUCCIÓN DE LA OVULACIÓN

En las mujeres con infertilidad asociada a anovulación por síndrome de ovario poliquístico (y habiendo descartado otros factores) utilizar citrato de clomifeno (o el tamoxifeno) para aumentar su posibilidad de ovulación y, consecuentemente, de embarazo.

No hay evidencia suficiente para recomendar el uso de ketoconazol en pacientes que se someterán a inducción de ovulación con antiestrógenos.

A las mujeres con trastornos de la ovulación Grupo II, Organización Mundial de la Salud, (disfunción hipotalámica pituitaria), tales como el SOP, se les debe ofrecer tratamiento con citrato de clomifeno (o tamoxifeno) como la primera línea de tratamiento por un máximo de 12 meses, debido a que es probable que logre inducir la ovulación. Existen otros antiandrógenos de tercera generación (Ietrozol), pero la información al momento no ha indicado superioridad sobre las intervenciones previamente mencionadas.

Las mujeres con SOP deben ser tratadas con citrato de clomifeno como primera línea de tratamiento médico hasta por 12 meses, pues este tratamiento tiene altas posibilidades de restablecer la ovulación.

Debe obtenerse el consentimiento informado de la mujer para el tratamiento con citrato de clomifeno, mencionando que aumentan las posibilidades de tener un embarazo, pero también de tener embarazo múltiple o de desarrollar un síndrome de hiperestimulación ovárica.

Medicamento	Dosis	Observaciones
Citrato de Clomifeno (CC)	50-150 mg (25-250 mg) x 5 días	Ovulación 15-40% mujeres con SOP
Tamoxifeno	20-60 mg x 5 días	Resultados similares al CC
Inhibidores de la Aromatasa (letrozol)	2.5 mg x 5 días	También se ha utilizado el anastrozol. La información es insuficiente para recomendarlos
CC+ Ketoconazol	400 mg (hasta 85 días previo a la inducción)	Se necesitan mayores estudios antes de recomendar esta intervención
CC+ Bromocriptina	7.5 mg	No hay diferencia con respecto al uso de clomifeno solo
CC+ Dexametasona	0.5-2 mg (iniciar desde la última toma del CC hasta el día 14 del ciclo)	Mejoría de la tasa de embarazo y ovulación
CC + anticonceptivos orales combinados (AOC)	Pretratamiento (dos ciclos previos a la inducción con CC)	Mejoría de la tasa de embarazo y ovulación
CC+ hCG (gonadotropina coriónica)	5000-10000 UI (aplicar cuando el folículo mida > 18 mm)	Es una práctica común y aparentemente efectiva, pero los estudios son muy heterogéneos para recomendar a favor o en contra

INDUCCIÓN DE OVULACIÓN CON GONADOTROPINAS

Se puede realizar la inducción con gonadotropinas cuando no se observa respuesta a la inducción con citrato de clomifeno o tamoxifeno. Existen diversos compuestos, como la FSH recombinante o la FSH urinaria. No hay reportes de diferencias en los resultados al seleccionar los medicamentos.

PROTOCOLOS DE INDUCCIÓN MÁS COMUNES		
Protocolo	Dosis	Observaciones
Convencional	150 IU/día de FSH	Alto riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica
Dosis bajas	37.5 a 75 IU/día de FSH	Protocolo largo que puede aumentar el costo del tratamiento
Step up (o en aumento)	Aumento gradual de FSH (sugerido a partir del 7mo día de administración si no hay respuesta)	Disminuyen las posibilidades de hiperestimulación
Step down (o a la baja)	Disminución gradual de FSH	Disminuyen las posibilidades de hiperestimulación
Mixto	Máxima (del ciclo pasado) + 37.5 UI	Disminuyen las posibilidades de hiperestimulación

EVIDENCIA/RECOMENDACIÓN

Cuando el factor de la infertilidad es la anovulación la experiencia con citrato de clomifeno da buenos resultados hasta los 12 meses de su uso. En el caso de la mayoría de las mujeres resistentes al citrato de clomifeno que se tratan con gonadotropinas se ha sugerido su uso por no menos de 6 meses.

RECOMENDACIÓN

Debe establecerse como objetivo del tratamiento no más de 3 folículos con posibilidad de ovular en los ciclos de inducción de ovulación con antiestrógenos para minimizar el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica y/o embarazo múltiple, por lo que la monitorización del ciclo con ultrasonido, hasta conocer la dosis útil en la inducción, es una alternativa para asegurar que se administre la dosis adecuada de medicamento.