

Diagnóstico clínico y bioquímico del síndrome de ovario poliquístico

Dra. Liliana Fung

Médico Internista – Endocrinóloga. Directora del Posgrado de Endocrinología HUC-UCV. Jefe del Servicio de Endocrinología HUC

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) se ha definido utilizando diversos criterios (1-4), en el Cuadro 1 se comparan los criterios de diferentes sociedades científicas. No obstante, hay un acuerdo general en que el diagnóstico de SOP debe basarse en la presencia de al menos dos de los tres criterios siguientes: hiperandrogenismo clínico (síntomas y signos del exceso de andrógenos) o bioquímico (hiperandrogenemia), anovulación crónica y morfología de ovarios poliquísticos (5-6). Todos los consensos indican que para diagnosticar correctamente SOP, se deben descartar otras endocrinopatías que imitan SOP (1).

En base a los criterios del NIH (*National Health Institute*), Rotterdam y AES/PCOS (*Androgen Excess and PCO Society*), se describen una gran variedad de posibles fenotipos de este síndrome (A hasta la J) (6) (Cuadro 2). El tercer Consenso de SOP patrocinado por ESHRE/ASMR (*European Society of Human Reproduction and Embryology/ American Society for Reproductive Medicine*) (7) realizado en Ámsterdam, recomienda que los principales trastornos metabólicos deben ser abordados en la evaluación diagnóstica, definiendo el fenotipo de SOP en cada paciente.

El NIH en el año 2012 (6), propone asignar una nomenclatura que refleje la compleja interacción

Cuadro 1

Criterios para el diagnóstico del síndrome de ovario poliquístico
(Se deben excluir otras causas de hiperandrogenismo y/o disfunción ovulatoria)^a

NIH 1990	ESHRE/ASRM (ROTTERDAM) 2003	AES 2006	AES/PCOS 2009
Incluye todos los siguientes: 1. Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico 2. Disfunción ovulatoria	Incluye dos de los siguientes: 1. Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico 2. Oligo-anovulación 3. Morfología de ovario poliquístico	Incluye todos los siguientes: 1. Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico 2. Disfunción ovulatoria y/o morfología de ovario poliquístico	Incluye la presencia simultánea de: 1. Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico 2. Disfunción ovulatoria y/o morfología de ovario poliquístico

Abreviaturas: NIH: Instituto Nacional de Salud; ESHRE/ASRM: Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología / Sociedad Americana de Medicina Reproductiva; AES: Sociedad de Exceso de Andrógenos; PCOS: síndrome de ovario poliquístico

^a Adaptado de Clin Epidemiol 2014;6:1-13.

Cuadro 2

Fenotipos del síndrome de ovario poliquístico

		Fenotipos potenciales de SOP									
		A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
Exceso de andrógenos	Criterios Diagnósticos	NIH						AE-PCOS/ Rotterdam 1			Rotterdam 2
	Hiperandrogenemia	+	-	+	+	-	+	+	-	+	-
Disfunción ovulatoria	Hiperandrogenismo	+	+	-	+	+	-	+	+	-	-
	Oligo-anovulación	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+
Morfología ovárica	Ovarios poliquísticos	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+
	NIH 1990	X	X	X	X	X	X				
	Rotterdam 2003	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	AE-PCOS 2006	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

Adaptado de *National Institute of Health. Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome* (6)

metabólica, hipotalámica, hipofisaria, ovárica y adrenal que caracteriza al síndrome y sus implicaciones reproductivas.

En este consenso se recomienda mantener los criterios diagnósticos de Rotterdam (que incluyen el “clásico del NIH y los criterios de la AES/PCOS), establecen los siguientes cuatro fenotipos de SOP:

1. Hiperandrogenismo (clínico y/o bioquímico) + disfunción ovulatoria.
2. Hiperandrogenismo (clínico y/o bioquímico) + morfología de ovario poliquístico.
3. Disfunción ovulatoria + morfología de ovario poliquístico.
4. Hiperandrogenismo (clínico y/o bioquímico) + disfunción ovulatoria + morfología de ovario poliquístico.

La presentación clínica del síndrome varía ampliamente y también depende de la etapa de la vida de la mujer en la que se presente. Las mujeres adultas con SOP buscan atención médica principalmente por los trastornos menstruales, manifestaciones clínicas del hiperandrogenismo, infertilidad, aumento de

peso y alteraciones psicológicas (6,8). Este síndrome también se asocia con trastornos metabólicos, incluyendo diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo 2).

Se debe realizar una historia clínica detallada que incluya: 1. Interrogatorio: Inicio y progresión de las manifestaciones clínicas, estilo de vida, peso, historia reproductiva, antecedentes de pubarquia prematura, síndrome metabólico (SM), uso de fármacos 2. Antecedentes familiares: SOP, hirsutismo, infertilidad, DM tipo 2, obesidad, SM 3. Examen físico: presión arterial (PA), índice de masa corporal (IMC), circunferencia de cintura (CC), signos de hiperandrogenismo, acantosis nigricans.

Se recomienda evaluación exhaustiva de la presencia de los criterios diagnósticos excluyendo otras causas de hiperandrogenismo y/o anovulación, estas incluyen: hiperplasia adrenal congénita no clásica, síndrome de Cushing, tumor productor de andrógenos (ovárico o suprarrenal), exceso de andrógenos inducido por fármacos; además, se debe evaluar disfunción ovulatoria por otras causas, como: disfunción tiroidea, hiperprolactinemia, así como embarazo en las mujeres en edad reproductiva (1).

EVALUACIÓN CLÍNICA Y BIOQUÍMICA DEL SOP

1. HIPERANDROGENISMO

1.1 MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

En las mujeres adultas el hirsutismo, la alopecia y el acné son buenos sustitutos del hiperandrogenismo bioquímico y deben considerarse como indicativos de una condición de exceso de producción de andrógenos (5). El hirsutismo es el signo clínico más importante de hiperandrogenismo (5) y está presente en aproximadamente 70 % de las pacientes con SOP (7). El hirsutismo se define como el crecimiento excesivo de pelo terminal (vello largo, grueso, pigmentado) en la mujer siguiendo un patrón masculino de distribución, en zonas andrógeno-dependientes (9-11). El hirsutismo debe distinguirse de la hipertrichosis (12), que es un crecimiento excesivo del vello en cualquier parte del cuerpo (independiente del estímulo androgénico) en relación con la cantidad esperada para una persona de la misma edad, raza y sexo. Típicamente, la aparición de hirsutismo en el SOP ocurre después de la menarquía, se desarrolla en forma gradual y aumenta con el incremento de peso (5).

La raza y etnia afectan la densidad inicial de unidades pilosebáceas y su capacidad de respuesta a los andrógenos y otras hormonas lo que da lugar a diferencias en la distribución y densidad del pelo terminal en mujeres con SOP (13). Las diferencias étnicas son las principales determinantes de la presencia de hirsutismo, así como del acné y la alopecia (14). De tal forma que hay pacientes sin hirsutismo o hirsutismo leve que tienen aumentado los niveles de testosterona, mientras que otras con hirsutismo significativo pueden tener niveles normales o solo ligeramente aumentados.

El “estándar de oro” para la evaluación del hirsutismo es la escala modificada de Ferriman-Gallwey (FGm) (15). Sin embargo, su valor está limitado por su naturaleza subjetiva y la variabilidad entre observadores no puede ser eliminada por completo (9,16). Las sugerencias para disminuir la variabilidad incluyen solicitar a las pacientes no utilizar láser o electrólisis durante al menos 3 meses, no depilarse durante al menos 4 semanas y evitar el afeitado durante al menos 5 días antes del examen (15). Por medio de esta escala se asignan puntuaciones que van del 0 al 4 en 9 áreas del cuerpo: labio superior, mentón, tórax, espalda superior e inferior, abdomen superior e inferior, brazos y muslos (9). Una

puntuación de 0 se da en ausencia de crecimiento de pelo terminal y un valor de 4 puntos para el crecimiento extensivo. El punto de corte diagnóstico según FGm varía en función de la raza y etnia (9,17). Si este punto de corte no está disponible, se ha sugerido que un valor de $FGm \geq 8$ puede aplicarse a mujeres blancas y negras, mientras que para las mujeres del lejano oriente y del sudeste asiático el punto de corte se reduce a ≥ 3 (9). El hirsutismo se clasifica como leve hasta una puntuación de 15, moderado de 16 a 25, y severo por encima de 25.

El acné también puede ser un marcador de hiperandrogenismo, pero es menos frecuente en el SOP y menos específico que el hirsutismo (8). Cuando el acné persiste después de la adolescencia o se exagera a mediados de los 20 o 30 años, la hiperandrogenemia es común, y el acné puede ser considerado como un signo clínico de hiperandrogenismo (5). Aproximadamente 15 %-30 % de las mujeres adultas con SOP presentan acné (18,19). La diferencia en la prevalencia de hirsutismo y acné puede ser atribuido a la diferencia en la expresión de 5α -reductasa en la glándula sebácea y el folículo piloso, dando como resultado mayor dihidrotestosterona (DHT) en el folículo piloso (20). Las mujeres que presentan acné severo, acné de inicio tardío o acné persistente y resistente a las terapias convencionales tienen más probabilidad de tener SOP (21).

El patrón de alopecia en mujeres con hiperandrogenismo es variable. En el ciclo normal del pelo, la fase anágena o de crecimiento tiene una duración de 2 a 3 años y representa el 85 %-90 % de los pelos del cuero cabelludo. En el contexto de exceso de andrógenos, los folículos pilosos sensibles a los andrógenos tienen acortamiento de la fase anágena (5). En mujeres con hiperandrogenemia la alopecia afecta fundamentalmente el vértex y las regiones fronto-temporales, siendo más difusa que la del varón (22). Las pacientes con hiperandrogenemia más grave pueden experimentar pérdida de cabello bitemporal y de la línea de implantación frontal (23). La alopecia puede ser calificada por métodos subjetivos bien conocidos, tales como la escala de Ludwig (24).

En pacientes que se presentan con hiperandrogenismo de aparición súbita, rápidamente progresivo o con signos de virilización (hirsutismo severo, patrón masculino de la disposición del cabello, hipotrofia mamaria, aumento de la masa muscular, voz ronca y clitoromegalia), se debe evaluar la presencia de una fuente androgénica tumoral (25).

El aumento de sudoración y la seborrea, aunque

aumentan con el exceso de andrógenos, son difíciles de valorar y no se usan como signos de hiperandrogenismo (22).

1.2 LABORATORIO

La pregunta de cuál o cuáles andrógenos deben determinarse para el diagnóstico de SOP sigue siendo controvertida (5). La testosterona es el principal andrógeno activo circulante, y la concentración total de testosterona sérica es la recomendación de primera línea para evaluar el exceso de andrógenos en la mujer (26). La concentración de testosterona también puede ser crucial en la identificación de los tumores productores de andrógenos, aunque la historia clínica de una rápida progresión y aparición de signos de virilización es generalmente útil para sugerir una fuente tumoral de exceso de andrógenos o hipertecosis (25).

Idealmente la evaluación de la concentración de testosterona libre (TL) es más sensible que la medición de TT para establecer la existencia de exceso de andrógenos (4). Sin embargo, las mediciones de TL requieren técnicas de diálisis en equilibrio, muchos laboratorios comerciales utilizan radioinmunoensayo (RIA), que es notoriamente inexacto (27,28). En consecuencia, si la calidad del ensayo de TL no es la adecuada, puede ser preferible calcular la TL a través de la fórmula de Vermeulen (29) a partir de los valores de TT, globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), utilizando una concentración de albúmina estándar de 43 g/L. La TL calculada tiene una buena concordancia y correlación con la TL, medida por diálisis en equilibrio (29).

Un parámetro indirecto de la TL (30), el índice de andrógenos libres (IAL), calculado por la relación entre la TT y SHBG es posiblemente la medida más sensible y sencilla para la evaluación de la hiperandrogenemia en el SOP (4) y se prefiere en gran medida. El IAL se calcula por la siguiente fórmula: $100 \times [TT] / [SHBG]$ (el resultado se expresa en nmol/L) (31); para convertir [TT] de ng/mL a nmol/L se debe multiplicar el valor de TT x 0,003467.

Una concentración baja de SHBG ha demostrado tener excelente precisión para el diagnóstico de SOP en los estudios epidemiológicos, incluso superior a las mediciones de las concentraciones séricas de andrógenos (32), y además es un marcador sustituto de la resistencia a la insulina (RI) y el exceso de andrógenos que predice la susceptibilidad a desarrollar SM y diabetes gestacional en pacientes con SOP (32-36). Se ha encontrado que polimorfismos en el gen que codifica la SHBG pueden estar

asociados con la reducción de sus niveles en el SOP, independientemente de los efectos de la RI y la obesidad (37,38).

El valor de la determinación de otros andrógenos en pacientes con SOP es relativamente bajo (5). Aunque los niveles de dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS) se incrementan en aproximadamente 30 % -35 % de las pacientes con SOP (39), su medición no contribuye significativamente al diagnóstico, y en la mayoría de los pacientes los valores de TL y TT también se incrementan (39,40). De hecho, se ha estimado que solo el 5 % de las pacientes con SOP tienen exclusivamente aumento de DHEAS (39). Existe cierta evidencia de que la androstenediona también es un marcador sensible y específico de hiperandrogenismo en estas pacientes (41), sin embargo, la mayor disponibilidad de métodos más sensibles y específicos para testosterona ha dado lugar a una mayor utilización de la misma en el diagnóstico del SOP. La medición de androstenediona no se requiere en la práctica clínica (5).

1.2.1 MÉTODO QUE DEBE SER UTILIZADO

Se recomienda el uso de espectrometría de masas (MS) acoplada a cromatografía líquida (LC) (LC/MS) ya que tiene alta sensibilidad y especificidad (42). MS es el método de referencia en centros como el Instituto Nacional de Estándares y Tecnología y se considera que es el "estándar de oro" para la medición de una variedad de compuestos (5). Es importante mencionar que en el SOP, métodos de RIA que incorporan purificación proporcionan resultados similares (43). La medición de TL requiere técnica de diálisis en equilibrio. Si estas técnicas no están disponibles, como se comentó previamente la determinación del IAL puede ser preferible en la práctica clínica (5). En conclusión, el médico debe estar consciente de los métodos utilizados por los laboratorios y debe hacer uso de los que cuenten con LC/MS o RIA con purificación.

1.2.2 VALORES DE REFERENCIA

Usando métodos de RIA convencionales con etapas de purificación, los valores normales de testosterona son generalmente < 60 ng/dL. Aunque no hay valores de referencia disponibles de testosterona en mujeres utilizando la tecnología LC/MS, la mayor especificidad de los métodos de MS podría anticipar niveles de TT inferiores (por ejemplo <50 ng/dL). Aunque los valores normales con RIA son hasta 70 a 80 ng/dL y en algunos casos 100 ng/dL; estos deben ser evitados, ya que se hace muy difícil distinguir las mujeres normales de las hiperandrogénicas (5).

2. DISFUNCIÓN OVULATORIA

2.1 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Todas las clasificaciones principales de SOP incluyen la disfunción ovulatoria como un componente y representa un problema clínico importante para la mayoría de las pacientes. Según reporte de AES/SOP hasta un 85 % de las mujeres con SOP tienen evidencia clínica de irregularidades menstruales (4).

Según la nueva clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) (44), la frecuencia normal del ciclo menstrual es de 24-38 días. Si el intervalo es >38 días (1-2 episodios en un período de 90 días) la terminología actual es sangrado menstrual infrecuente (antes conocida como oligomenorrea) y si no hay sangrado menstrual en un período de 90 días se sigue utilizando el término de amenorrea. Aproximadamente 85 %-90 % de las pacientes con sangrado menstrual infrecuente y 30 %-40 % de las mujeres con amenorrea pueden tener SOP (45).

Si los ciclos son mayores de 38 días se puede asumir que hay anovulación crónica y no se requieren pruebas especiales. Sin embargo, si la duración del ciclo es sólo ligeramente más de lo normal, o si los ciclos son ligeramente irregulares, la ovulación se debe evaluar (5). Además, cuando las pacientes son hiperandrogénicas, la posibilidad de que los ciclos aparentemente normales sean anovulatorios debe descartarse. Varios estudios han demostrado que 10 % - 15 % de las mujeres hiperandrogénicas con ciclos aparentemente normales no ovulan (46,47). Por el contrario, el hallazgo de anovulación es muy poco frecuente en mujeres normo-androgénicas con menstruaciones normales (5).

El sangrado menstrual frecuente (intervalo < 24 días, más de 4 episodios durante un período de 90 días; antes conocido como polimenorrea) y/o el sangrado menstrual abundante (antes hipermenorrea) son relativamente poco comunes en pacientes con SOP, pero cuando están presentes, pueden inducir anemia por deficiencia de hierro (5).

2.2 LABORATORIO

La determinación de progesterona sérica durante la fase lútea media (días 21 a 22) es la mejor forma de evaluar la ovulación. Mientras que las concentraciones de progesterona > 2,5 ng/mL pueden indicar ovulación, los valores ≥ 7 ng/mL son generalmente necesarios para una adecuada función lútea (48). Algunos investigadores han propuesto la utilización de 3 determinaciones consecutivas en la fase lútea con un valor total ≥ 15 ng/mL para

indicar función lútea normal (49). Alternativas a la medición de la progesterona (por ejemplo, gráficos de la temperatura basal del cuerpo, estuches comerciales para determinar hormona luteinizante (LH) urinaria o biopsia endometrial) se pueden usar, pero no dan suficiente información acerca de la fase lútea (5).

No se recomienda el uso de la relación LH y hormona foliculoestimulante (FSH) como criterio diagnóstico del SOP (25).

¿QUÉ OTROS ESTUDIOS DEBEN REALIZARSE EN LA EVALUACIÓN DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO?

El SOP es un diagnóstico de exclusión por lo cual se deben descartar otras causas de hiperandrogenismo y/o disfunción ovulatoria. Además del SOP (que constituye la principal etiología), dentro de las causas de hiperandrogenismo en mujeres en edad reproductiva se encuentran (12,22,50):

1. Origen ovárico:
 - Hipertecosis
 - Tumor ovárico
2. Origen adrenal:
 - Hiperplasia adrenal congénita no clásica
 - Síndrome de Cushing
 - Síndrome de resistencia a glucocorticoides
 - Tumor adrenal (adenoma o carcinoma)
3. Condiciones específicas del embarazo:
 - Luteoma del embarazo
 - Hiperreactio luteinalis
 - Deficiencia de aromatasa en el feto
4. Otras:
 - Hipotiroidismo
 - Hiperprolactinemia
 - Fármacos: Danazol, testosterona y anabolizantes, ácido valproico, ciclosporina
 - Síndrome de HAIRAN (Hiperandrogenismo, RI, acantosis nigricans)
 - Hirsutismo idiopático

Las pacientes con hiperplasia adrenal congénita no clásica o tardía por déficit de 21 hidroxilasa pueden presentarse con manifestaciones del SOP (hiperandrogenismo, anovulación y morfología de ovario poliquístico) (51), por tanto la determinación de 17-hidroxiprogesterona (17OHP) debe ser siempre incluida en el estudio diagnóstico. Valores de 17OHP >10 ng/mL indican la existencia de un déficit de 21-hidroxilasa, mientras que valores entre 2 y 10 ng/mL sugieren la necesidad de realizar la prueba de estimulación con la hormona adrenocorticotrópica

(ACTH) (51).

Para la toma de la muestra tanto para el cálculo del IAL (TT y SHBG), así como de la 17OHP se recomienda que sea en ayunas, en la fase folicular temprana (si tiene menstruaciones regulares) o en cualquier momento (si tiene oligo-anovulación). Si la paciente está tomando anticonceptivos hormonales, se deben suspender 3 meses antes de la toma de muestra.

El síndrome de Cushing debe ser considerado como causa de exceso de andrógenos, sin embargo, las pacientes presentan además del hiperandrogenismo y alteraciones menstruales otras manifestaciones clínicas características como: facies de luna llena, obesidad central, acumulación de grasa cervical y supraclavicular, estrías purpúreas, adelgazamiento de la piel, equimosis, debilidad muscular proximal, hipertensión arterial, alteraciones metabólicas, psiquiátricas y osteoporosis (52).

Si la historia clínica sugiere la presencia de un tumor productor de andrógenos (ovárico o suprarrenal), se debe solicitar estudios imagenológicos (ecosonograma, TAC o RMN).

La prevalencia de disfunción tiroidea en pacientes con SOP sigue siendo materia de debate. Varios estudios han demostrado una relación entre el SOP y la presencia de hipotiroidismo y anticuerpos antitiroideos (53,54). Se recomienda en todas las pacientes realizar TSH, T4L, y anticuerpos anti-tiroperoxidasa (Anti-TPO) (55).

A pesar de que la demostración de RI no es requerida para hacer el diagnóstico de SOP, está claro que la RI e hiperinsulinemia desempeñan un papel importante en la fisiopatología de este síndrome. Las pacientes con SOP tienen una alta prevalencia de sobrepeso u obesidad. La prevalencia de RI en el SOP oscila entre 50 % -70 % (56,57) y se produce independientemente de la obesidad (58).

La CC es un marcador de RI. El Grupo Latinoamericano para el estudio del síndrome metabólico (GLESMO), el cual es un grupo de trabajo de la Asociación Latinoamericana de diabetes (ALAD) determinó el punto de corte de CC a través de las curvas ROC; estableció el valor de 88 cm para las mujeres (se obtuvo un valor cercano a 90 cm pero por consenso se homologó con el de 88 cm utilizado por ATPIII) (59). Es importante evaluar la presencia de signos asociados a RI como acantosis nigricans (lesión cutánea caracterizada por la presencia de hiperqueratosis e hiperpigmentación por lo general en las superficies intertriginosas y cuello) y acrocordones (formaciones tipo fibromas blandos en las regiones

antes mencionadas) (60).

Aunque marcadores de RI, tales como la relación de glucosa e insulina en ayunas y el modelo homeostático de resistencia a la insulina (HOMA-IR), han demostrado una alta sensibilidad y especificidad en algunos estudios, informes más extensos han demostrado que estas medidas carecen de precisión para la definición de RI (61).

Los componentes del SM están asociados con RI, en vista de que actualmente no existe consenso para evaluar la RI en el SOP y que los marcadores no definen con exactitud la misma, la guía de la Asociación Americana de Endocrinólogos clínicos (AACE), el Colegio Americano de Endocrinología (ACE) y AES/PCOS (62) recomiendan en todas las pacientes con SOP evaluar la presencia de los componentes del SM: CC, hipertensión arterial, lípidos (HDL-colesterol y triglicéridos) alteraciones de la glucosa (prediabetes o diabetes mellitus tipo 2), así como también enfermedad hepática grasa no alcohólica. Se debe realizar prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO: Glucemia basal y 2 horas pos-carga 75 g de glucosa oral) en todas las pacientes con SOP.

Los datos disponibles sugieren que la apnea obstructiva del sueño (AOS) es más común en las mujeres obesas con SOP en comparación con la población general (63). En caso de sospecha clínica, las pacientes deben ser referidas para evaluación y estudios.

Por otra parte, la prevalencia de depresión y ansiedad es mayor en las pacientes con SOP que en la población general (64). También se describen trastorno bipolar y alteraciones de la conducta alimentaria (8). Además del hirsutismo, acné, alteraciones menstruales, infertilidad y aumento de peso, los trastornos psicológicos pueden tener un vínculo específico con el SOP, por tanto, es importante que la función psicológica y la calidad de vida deban ser evaluadas en todas las pacientes con SOP a través de cuestionarios apropiadamente validados y entrevistas estructuradas (25).

Por último, la hormona antimülleriana (HAM) ha surgido como un posible marcador sustituto del SOP, esta hormona es producida en el ovario por las células de la granulosa de los folículos preantrales y pequeños folículos antrales. Concentraciones elevadas de HAM en mujeres con SOP están relacionadas con el aumento del número de folículos y la hipersecreción de células de la granulosa. Valores de HAM > 5 ng/mL pueden ser útiles como indicador de la morfología ovárica (65). A pesar de que las diferencias en los niveles

circulantes de HAM según el fenotipo de SOP reflejan la heterogeneidad del síndrome, los puntos de corte para discriminar los diferentes fenotipos SOP siguen sin estar claros. En un estudio realizado por Pizzi R y col. (66) en 30 pacientes con SOP se encontró que las concentraciones de HAM se encuentran elevadas en este síndrome, en especial en pacientes con ciclos anovulatorios. En consecuencia, si bien parece prometedor el uso de HAM en el diagnóstico y pronóstico del SOP, actualmente no se recomienda su uso rutinario en la práctica clínica (62).

CONCLUSIONES

- Para el diagnóstico de SOP, se recomienda el uso de los criterios de Rotterdam, con la especificación del fenotipo (NIH 2012). Se deben excluir otras causas de hiperandrogenismo y/o disfunción ovulatoria.
- Existe la necesidad de una evaluación exhaustiva tanto clínica como de laboratorio, con especial énfasis en la precisión y validez de la metodología utilizada para las determinaciones bioquímicas.
- Las mujeres con SOP generalmente acuden a evaluación debido a los trastornos menstruales, manifestaciones clínicas del hiperandrogenismo, infertilidad, aumento de peso y alteraciones psicológicas.
- Se debe realizar una historia clínica detallada que incluya: 1. Interrogatorio: Inicio y progresión de las manifestaciones clínicas, estilo de vida, peso, historia reproductiva, antecedentes de pubarquia prematura, SM, uso de fármacos 2. Antecedentes familiares: SOP, hirsutismo, infertilidad, DM2, obesidad, SM 3. Examen físico: PA, IMC, CC, signos de hiperandrogenismo, acantosis nigricans, acrocordones. La presencia o ausencia de: galactorrea, signos de virilización y características cushingoides deben tenerse en cuenta.
- La pregunta de cuál andrógeno debe determinarse para el diagnóstico de SOP sigue siendo controversial. La determinación de TT debe realizarse utilizando LC/MS. La TL es más sensible que la medición de TT para establecer la existencia de exceso de andrógenos, sin embargo, requiere técnica de diálisis en equilibrio que no está disponible en muchos laboratorios. En consecuencia, si la calidad del ensayo de TL no es la adecuada, se recomienda el uso del IAL. El valor diagnóstico de otros andrógenos (DHEAS,

androstenediona) en pacientes con SOP es relativamente bajo.

- Además de la determinación androgénica, como parte de la evaluación del SOP se debe solicitar: 17OHP, TSH, T4L, Anti-TPO, prolactina. La realización de otros estudios dependerá de la historia clínica.
- La determinación de insulina o medidas para estimar RI no son requeridas en la práctica clínica.
- Se debe evaluar la presencia de los componentes del SM en todas las pacientes con SOP: CC, hipertensión arterial, lípidos (HDL-colesterol y triglicéridos) alteraciones de la glucosa (PTGO: Glucemia basal y 2 horas pos-carga 75 g de glucosa oral), así como también enfermedad hepática grasa no alcohólica.
- Se recomienda evaluar la función psicológica y calidad de vida de estas pacientes a través de cuestionarios apropiadamente validados y entrevistas estructuradas.
- La HAM ha surgido como un posible marcador diagnóstico del SOP, sin embargo, actualmente no se recomienda su uso rutinario en la práctica clínica.

REFERENCIAS

1. Zawadski JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome; towards a rational approach. En: Dunaif A, Givens JR, Haseltine F, editores. Polycystic Ovary Syndrome. Boston: Blackwell Scientific; 1992.p.377-384.
2. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod. 2004;19:41-47.
3. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Positions statement: Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: An Androgen Excess Society guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:4237-4245.
4. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: The complete task force report. Fertil Steril. 2009;91:456-488.
5. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS

- Society Disease State Clinical Review: Guide to the best practices in the evaluation and treatment of Polycystic Ovary Syndrome – Part 1. *Endocr Pract* 2015;21:1291-1300.
6. Final Report National Institute of Health. Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome. 2012 Expert Panel Guidelines on PCOS. <https://prevention.nih.gov/docs/programs/pcos/FinalReport.pdf>. Accessed December 3-5, 2012.
 7. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): The Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* 2012;97:28-38.
 8. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol*. 2013;6:1-13.
 9. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P, et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update*. 2012;18:146-170.
 10. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: Implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 1981;140:815-830.
 11. Sanchez LA, Perez M, Azziz R. Laser hair reduction in the hirsute patient: A critical assessment. *Hum Reprod Update*. 2002;8:169-181.
 12. Unluhizarci K, Kaltsas G, Kelestimur F. Non polycystic ovary syndrome-related endocrine disorders associated with hirsutism. *Eur J Clin Invest*. 2012;42:86-94.
 13. Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, Marshall JC, Laven JS, Legro RS. Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Rev*. 2015;36:487-525.
 14. Rosenfield RL, Deplewski D. Role of androgens in the developmental biology of the pilosebaceous unit. *Am J Med*. 1995;98:80S-88S.
 15. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update* 2010;16:51-64.
 16. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: Implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:815-830.
 17. Zhao X, Ni R, Li L, Mo Y, Huang J, Huang M, et al. Defining hirsutism in Chinese women: A cross-sectional study. *Fertil Steril*. 2011;96:792-796.
 18. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:453-462.
 19. Wijeyaratne CN, Balen AH, Barth JH, Belchetz PE. Clinical manifestations and insulin resistance (IR) in polycystic ovary syndrome (PCOS) among south Asians and Caucasians: Is there a difference? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57:343-350.
 20. Lowenstein E. Diagnosis and management of the dermatologic manifestations of the polycystic ovary syndrome. *Dermatol Ther*. 2006;19:210-223.
 21. Zouboulis CC. Acne as a chronic systemic disease. *Clin Dermatol*. 2014;32:389-396.
 22. Escobar-Morreale HF, Alpañés Buesa M, Álvarez Blasco F, Luque Ramírez M. Hiperandrogenismo y síndrome de ovario poliquístico. *Medicine*. 2012;11:895-903.
 23. Goodman NF, Bledsoe MB, Cobin RH, Futterweit W, Goldzieher JW, Petak SM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for the clinical practice for the diagnosis and treatment of hyperandrogenic disorders. *Endocr Pract*. 2001;7:120-134.
 24. Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *Br J Dermatol*. 1977;97:247-254.
 25. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, et al. The polycystic ovary syndrome: A position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol*. 2014;171:p1-29.
 26. Stanczyk FZ. Diagnosis of hyperandrogenism: Biochemical criteria. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006;20:177-191.
 27. Rosner W. Errors in the measurement of plasma free testosterone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:2014-2015.
 28. Rosner W. An extraordinarily inaccurate assay for free testosterone is still with us. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:2903.
 29. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:3666-3672.
 30. Mathur RS, Moody LO, Landgrebb S, Williamson HO. Plasma androgens and sex hormone binding globulin in the evaluation of hirsute patients. *Fertil Steril*. 1981;35:29-37.
 31. Bui HN, Sluss PM, Hayes FJ, Blincko S, Knol DL, Blankenstein MA, et al. Testosterone, free testosterone, and free androgen index in women: Reference intervals, biological variation, and diagnostic value in polycystic ovary syndrome. *Clin Chim Acta*. 2015;450:227-232.
 32. Bhasin S, Jasjua GK, Pencina M, D'Agostino R Sr, Coviello AD, Vasani RS, et al. Sex hormone-binding globulin, but not testosterone, is associated prospectively and independently with incident metabolic syndrome in men: The Framingham Heart Study. *Diabetes Care*. 2011;34:2464-2470.
 33. Glueck CJ, Morrison JA, Daniels S, Wang P, Stroop D. Sex hormone binding globulin, oligomenorrhea, polycystic ovary syndrome, and childhood insulin at age 14 years predict metabolic syndrome and class III

DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y BIOQUÍMICO DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

- obesity at age 24 years. *J Pediatr.* 2011;159:308-313.
34. Moran LJ, Teede HJ, Noakes M, Clifton PM, Norman RJ, Wittert GA. Sex hormone binding globulin, but not testosterone, is associated with the metabolic syndrome in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2013;36:1004-1010.
 35. Veltman-Verhulst SM, van Haeften TW, Eijkemans MJ, de Valk HW, Fauser BC, Goverde AJ. Sex hormone-binding globulin concentrations before conception as a predictor for gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2010;25:3123-3128.
 36. Pasquali R. Obesity and androgens: Facts and perspectives. *Fertil Steril.* 2006;85:1319-1340.
 37. Hacıhanefioglu B, Aybey B, Hakan Ozon Y, Berkil H, Karsidag K. Association of anthropometric, androgenic and insulin-related features with polymorphisms in exon 8 of SHBG gene in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29:361-364.
 38. Wickham EP III, Ewens KG, Legro RS, Dunaif A, Nestler JE, Strauss JF III. Polymorphisms in the SHBG gene influence serum SHBG levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:E719-27.
 39. Carmina E. Ovarian and adrenal hyperandrogenism. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1092:130-137.
 40. Carmina E, Lobo RA. Prevalence and metabolic characteristics of adrenal androgen excess in hyperandrogenic women with different phenotypes. *J Endocrinol Invest.* 2007;30:111-116.
 41. O'Reilly MW, Taylor AE, Crabtree NJ, Hughes BA, Capper F, Crowley RK, et al. Hyperandrogenemia predicts metabolic phenotype in polycystic ovary syndrome: The utility of serum androstenedione. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1027-1036.
 42. Vesper HW, Bhasin S, Wang C, Tai SS, Dodge LA, Singh RJ, et al. Interlaboratory comparison study of serum total testosterone [corrected] measurements performed by mass spectrometry methods. *Steroids.* 2009;74:498-503.
 43. Janse F, Eijkemans MJ, Goverde AJ, Lentjes EG, Hoek A, Lambalk CB, et al. Assessment of androgen concentration in women: Liquid chromatography-tandem mass spectrometry and extraction RIA show comparable results. *Eur J Endocrinol.* 2011;165:925-933.
 44. Singh S, Best C, Dunn S, Leyland N, Wolfman WL; Clinical Practice - Gynaecology Committee, et al. Abnormal uterine bleeding in pre-menopausal women. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013;35:473-479.
 45. Hart R. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and the polycystic ovary syndrome. En: Allahbadia GN, Agrawal R, editores. *Polycystic Ovary Syndrome.* Kent, UK: Anshan, Ltd; 2007.p.15-26.
 46. Azziz R, Waggoner WT, Ochoa T, Knochenhauer ES, Boots LR. Idiopathic hirsutism: An uncommon cause of hirsutism in Alabama. *Fertil Steril.* 1998;70:274-278.
 47. Carmina E, Lobo RA. Do hyperandrogenic women with normal menses have polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril.* 1999;71:319-322.
 48. Hull MG, Savage PE, Bromham DR, Ismail AA, Morris AF. The value of a single serum progesterone measurement in the midluteal phase as a criterion of a potentially fertile cycle ("ovulation") derived from treated and untreated conception cycles. *Fertil Steril.* 1982;37:355-360.
 49. Abraham GE, Maroulis GB, Marshall JR. Evaluation of ovulation and corpus luteum function using measurements of plasma progesterone. *Obstet Gynecol.* 1974;44:522-525.
 50. Bajares de Lilue M, Pizzi R, Velázquez Maldonado E. Consenso Venezolano de Síndrome de Ovario Poliquístico. *Rev Venez Endocrinol Metab.* 2007;5:1-76.
 51. Carmina E. Hirsutism: Investigation and management. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2010;5:189-195.
 52. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1526-1540.
 53. Janssen OE, Mehlmauer N, Hahn S, Offner AH, Gärtner R. High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2004;150:363-369.
 54. Morgante G, Musacchio MC, Orvieto R, Massaro MG, De Leo V. Alterations in thyroid function among the different polycystic ovary syndrome phenotypes. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29:967-969.
 55. Calvar CE, Bengolea SV, Deutsch SI, Hermes R, Ramos G, Loyato M. High frequency of thyroid abnormalities in polycystic ovary syndrome. *Medicina (B Aires).* 2015;75:213-217.
 56. Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: Purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv.* 2004;59:141-154.
 57. DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril.* 2005;83:1454-1460.
 58. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes.* 1989;38:1165-1174.
 59. Rosas Guzmán J, González Chávez A, Aschner P, Bastarrachea R. Consenso Latinoamericano de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). Epidemiología, Diagnóstico, Control, Prevención y Tratamiento del Síndrome Metabólico en Adultos. *Rev ALAD* 2010;18:25-44.
 60. Fung L, Pizzi R, Centeno I, Hernández E. Resistencia

- a la insulina en la mujer: ¿cómo y cuándo evaluarla? *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2015;75:200-211.
61. Diamanti-Kandarakis E, Kouli C, Alexandraki K, Spina G. Failure of mathematical indices to accurately assess insulin resistance in lean, overweight, or obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1273-1276.
 62. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: Guide to the best practices in the evaluation and treatment of Polycystic Ovary Syndrome – Part 2. *Endocr Pract* 2015;21:1415-1426.
 63. 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;86:1175-1180.
 64. Dokras A. Mood and anxiety disorders in women with PCOS. *Steroids.* 2012;77:338-341.
 65. Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, Robin G, Leroy M, Pigny P, et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): Revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Hum Reprod.* 2011;26:3123-3129.
 66. Pizzi R, Centeno I, Fung L, Pérez Y, Toro F, González Y, et al. Niveles de hormona antimülleriana en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2015;75:250-259.