

## Diagnóstico del Síndrome de Ovario Poliquístico: nuevos fenotipos, nuevas incógnitas

Paulina Merino<sup>1a</sup>, Carolina Schulin-Zeuthen<sup>2</sup>, Ethel Codner<sup>3</sup>.

### *Current Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome: Expanding the phenotype but generating new questions*

*Polycystic ovarian syndrome (PCOS), includes a wide spectrum of clinical symptoms and signs. Three different diagnostic classifications have been proposed to define this disease. The first one, published in 1990, known as the "NIH criteria" requires the simultaneous presence of hyperandrogenism and menstrual dysfunction in order to diagnose PCOS. Later on, in 2004, an expert panel met in Rotterdam and added to the previous criteria the presence of polycystic ovarian morphology (PCOM) detected by transvaginal ultrasonography. The later classification broadened the spectrum of PCOS and also included women with oligomenorrhea and PCOM without hyperandrogenism or hyperandrogenism and PCOM without menstrual dysfunction. Finally, the Androgen Excess Society, published in 2006 new diagnostic criteria which required the presence of clinical or biochemical hyperandrogenism, with either PCOM or menstrual dysfunction to diagnose PCOS. We review the different classifications employed in the diagnosis of PCOS, the diverse phenotypes that may lead to the diagnosis of PCOS and their association with cardiovascular and metabolic complications (Rev Méd Chile 2009; 137: 1071-80).*

**(Key words:** Hyperandrogenism; Polycystic ovary; Puberty)

Recibido el 13 de junio, 2008. Aprobado el 2 de octubre, 2008.

Trabajo financiado parcialmente por el Proyecto FONDECYT 1050452 (otorgado a Ethel Codner).

<sup>1</sup>Programa de Ginecología Pediátrica y del Adolescente, Universidad de Chile. <sup>2</sup>Departamento de Obstetricia y Ginecología, Clínica Las Condes. <sup>3</sup>Instituto de Investigación Materno Infantil (I.D.I.M.I.), Escuela de Medicina, Universidad de Chile. Santiago de Chile.

<sup>a</sup>Becada

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un trastorno endocrino metabólico que afecta entre 5% y 7% de las mujeres en edad reproductiva<sup>1</sup>. La primera descripción fue realizada por los

doctores Irvin Stein y Michael Leventhal en el año 1935 en que describieron 7 pacientes con amenorrea, hirsutismo, obesidad y ovarios con "degeneración quística" bilateral<sup>2</sup>. Posteriormente se observó que existían pacientes con formas más sutiles de SOP, y se concluyó que el cuadro clínico y de laboratorio tiene gran variabilidad en la intensidad de sus manifestaciones, creando dificultades en el diagnóstico.

La heterogeneidad del SOP ha motivado a múltiples grupos de expertos a intentar encontrar

**Correspondencia a:** Dra. Ethel Codner, Profesor Asociado. Instituto de Investigación Materno Infantil (I.D.I.M.I.), Escuela de Medicina, Universidad de Chile. Casilla 226-3. Santiago, Chile. Teléfono: 562-977-0865. Fax: 562-424-7240. E mail: ecodner@med.uchile.cl

una definición basada en la evidencia y que sea útil desde un punto de vista clínico y de protocolos de investigación<sup>3-5</sup>. La presencia de numerosos criterios ha llevado a definir diversos fenotipos, que presentan diferente clínica y laboratorio, los cuales difieren entre sí con respecto al riesgo metabólico.

El objetivo de este trabajo es revisar los criterios diagnósticos del SOP, discutir los diferentes fenotipos asociados, discutir las definiciones utilizadas en la actualidad y su asociación con riesgo metabólico en el futuro.

*Criterios diagnósticos del SOP* (Tabla 1). El primer intento por lograr un consenso en la definición del SOP fue realizado por *National Institutes of Health* (NIH) de Estados Unidos de Norteamérica, que en el año 1990 organizó una reunión de expertos para establecer los criterios diagnósticos de este síndrome y originó los "Criterios diagnósticos del NIH"<sup>3</sup>. En esta conferencia se realizó un cuestionario a los participantes con el fin de definir su postura frente a las características asociadas a esta entidad. Participaron 58 investigadores y se definió como criterio de SOP aquellos en que al menos 40% de los investigadores estuvo de acuerdo. La encuesta demostró que la hiperandrogenemia contó con la aprobación de 64% de los participantes, la exclusión de otras patologías con 60%, la disfunción menstrual con 52% y el hiperandrogenismo clínico (HA) con 48% de aprobación.

A raíz de estos resultados, la clasificación auspiciada por el NIH concluyó que el SOP se define como un trastorno caracterizado por hiperandrogenismo clínico o bioquímico más trastorno menstrual, y que, para realizar el diagnóstico, se deben excluir otras patologías como el síndrome de Cushing, la hiperplasia suprarrenal congénita y la hiperprolactinemia.

Los criterios que no lograron consenso entre los encuestados, y que por lo tanto no se utilizaron como criterios diagnósticos, eran la insulinoresistencia, el inicio perimenárquico, la relación LH/FSH elevada y la morfología de ovarios poliquísticos (MOP) en la ecografía.

Esta forma de diagnosticar SOP fue utilizada fundamentalmente en Estados Unidos de Norteamérica, ya que los especialistas europeos rechazaron la exclusión de la ultrasonografía. En el año

2003 se evaluaron nuevamente los criterios diagnósticos en un consenso de expertos auspiciado por la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología y la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva, realizado en la ciudad de Rotterdam<sup>4</sup>. Este consenso incorpora la morfología ovárica como criterio diagnóstico, definida como la presencia de 12 o más folículos de 2 a 9 mm de diámetro o un volumen ovárico mayor a 10 ml en uno o los dos ovarios. No se considera el aspecto subjetivo de ovarios poliquísticos, la distribución folicular y tampoco el aspecto del estroma<sup>4</sup> (Tabla 2).

El consenso de Rotterdam definió como SOP a aquellas pacientes que cumplan dos de tres criterios: hiperandrogenismo clínico o bioquímico, oligo-anovulación y MOP. Con esto se agregaron dos nuevos fenotipos a los descritos por el consenso NIH: pacientes con hiperandrogenismo clínico o bioquímico con alteración ecográfica y menstruaciones normales, y un segundo grupo con MOP y trastornos menstruales, sin hiperandrogenismo. El diagnóstico de SOP en este último grupo de pacientes, que no tiene hiperandrogenismo, ha llevado a importantes controversias entre los endocrinólogos<sup>6,7</sup>, como discutiremos posteriormente.

A raíz de estas dificultades, la Sociedad de Exceso de Andrógenos (AES) decidió nombrar un grupo de expertos que revisara la literatura en forma sistemática utilizando criterios basados en "medicina basada en la evidencia", evaluando la literatura publicada respecto a la asociación de los diferentes fenotipos del SOP con morbilidad a largo plazo<sup>5</sup>. Este consenso, que difiere en su metodología de las encuestas que originaron los criterios NIH o de la reunión de expertos utilizada por Rotterdam, concluyó que sólo se ha documentado que las pacientes con hiperandrogenismo clínico o bioquímico presentan un mayor riesgo metabólico y cardiovascular a largo plazo, y que por lo tanto el diagnóstico de SOP requiere la presencia de hiperandrogenismo (Tabla 3).

Los consensos realizados hasta la fecha han definido criterios aplicables a una población adulta, por lo que no deben ser empleados en adolescentes. Las mujeres en los años que continúan a la menarquia pueden presentar, en forma fisiológica, trastornos menstruales y MOP al examen ecográfico, por lo que el diagnóstico de SOP no se debe realizar

**Tabla 1. Criterios diagnósticos de SOP según las diferentes clasificaciones publicadas**

Definición/ año	Criterios diagnósticos	Fenotipos posibles	Criterios de exclusión	Hiperandrogenismo clínico	Hiperandrogenismo bioquímico	Morfología de ovario poliquístico
NICHD/1990 <sup>3</sup>	Requiere la presencia simultánea de: 1) Hiperandrogenismo clínico o bioquímico 2) Trastorno menstrual	1) Hiperandrogenismo clínico o bioquímico + trastorno menstrual	Hiperplasia suprarrenal congénita, tumores secretores de andrógenos, síndrome de Cushing, e hiperprolactinemia	Hirsutismo, alopecia, acné	1) Testosterona total 2) Testosterona libre 3) Androstenediona 4) DHEAS	No incluida
Rotterdam/2003 <sup>4</sup>	Requiere la presencia de al menos dos de los siguientes criterios: 1) Hiperandrogenismo clínico o bioquímico 2) Anovulación 3) Morfología de ovario poliquístico	1) Hiperandrogenismo clínico o bioquímico + anovulación 2) Hiperandrogenismo clínico o bioquímico + anovulación más MOP 3) Hiperandrogenismo clínico o bioquímico + MOP 4) Anovulación más MOP	Hiperplasia suprarrenal congénita, tumores secretores de andrógenos, síndrome de Cushing	Hirsutismo, acné y alopecia androgénica?	1) Índice de andrógenos libres 2) Testosterona total 3) DHEAS	Por lo menos un ovario que tenga: 1) 12 o más folículos (2-9 mm de diámetro) o 2) volumen ovárico mayor de 10 ml
AES/2006 <sup>5</sup>	Requiere la presencia de hiperandrogenismo, clínico o bioquímico, y alguno de los siguientes criterios: oligo-anovulación o morfología de ovario poliquístico	1) Hiperandrogenismo clínico o bioquímico + oligo-anovulación 2) Hiperandrogenismo clínico o bioquímico + oligo-anovulación + MOP 3) Hiperandrogenismo clínico o bioquímico + MOP	Hiperplasia suprarrenal congénita, neoplasias secretoras de andrógenos; uso o abuso de drogas androgénicas/anabólicas, síndrome de resistencia insulínica severa, disfunción tiroidea, síndrome de Cushing, e hiperprolactinemia	Hirsutismo	1) Índice de andrógenos libres o testosterona libre 2) Testosterona total 3) DHEAS, y 4) Androstenediona	Por lo menos un ovario que tenga: 1) 12 o más folículos (2-9 mm de diámetro) o 2) volumen ovárico mayor de 10 ml

Modificada de <sup>3</sup>Codner E, Escobar-Morreale HF. Hyperandrogenism and Polycystic Ovary Syndrome in Women with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92**: 1209-16<sup>4</sup>. MOP: Morfología Ovario Poliquístico.

**Tabla 2. Recomendaciones para realizar la evaluación de la morfología ovárica y el diagnóstico de ovario poliquístico<sup>35</sup>**

1. El ovario poliquístico debe tener al menos una de las siguientes características:
  - 12 o más folículos que midan entre 2-9 mm de diámetro.
  - Volumen ovárico aumentado (>10 ml).
2. No debe utilizarse la apariencia subjetiva de ovarios poliquísticos:
  - La distribución de los folículos debe omitirse.
  - El aumento de la ecogenicidad o del estroma no se incluyen en la definición.
3. Para definir SOP es suficiente que un ovario cumpla el o los criterios anteriormente mencionados.
4. Esta definición no es aplicable a mujeres en tratamiento con anticonceptivos hormonales.
5. El hallazgo aislado de ovario poliquístico en mujeres asintomáticas no debe considerarse como SOP.
6. Las recomendaciones técnicas que deben considerarse son:
  - a. Un equipo de ultrasonido adecuado y personal capacitado en su uso.
  - b. Siempre que sea posible, se debe preferir la vía transvaginal.
  - c. En mujeres con ciclos regulares el examen debe realizarse en fase folicular. En las mujeres con oligomenorrea o amenorrea la ecografía puede realizarse en cualquier momento del ciclo o en los días 3º a 5º después de un sangrado producido por progesterona.
  - d. Si hay evidencia de un folículo dominante (>10 mm) o de un cuerpo lúteo, la ecografía debe repetirse al siguiente ciclo.
  - e. El cálculo del volumen ovárico se realiza mediante la fórmula simplificada de una elipse (0,5 x ancho x largo x anteroposterior).
  - f. El número de folículos debe contarse en los ejes longitudinal, transverso y anteroposterior del ovario. El tamaño folicular debe expresarse como el promedio de los diámetros longitudinal, transverso y anteroposterior.
  - g. El uso de ecografía 3D, doppler o resonancia magnética para la definición de MOP no ha sido aceptado hasta la fecha y debe reservarse para protocolos de investigación.

Modificada de "Balén AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update* 2003; 9: 505-14".

**Tabla 3. Fenotipos de SOP y su relación con riesgo metabólico a largo plazo.**

La presencia de un signo "√" indica que dicha clasificación acepta a ese fenotipo como diagnóstico de SOP

Criterio diagnóstico	Fenotipos potenciales															
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P
Hiperandrogenismo bioquímico	+	+	+	+	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-
Hirsutismo	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-
Oligoanovulación	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-
Morfología ovárica de SOP	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-
Clasificación																
NIH 1990	√	√	√	√	√	√										
Rotterdam 2003	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√						
AES 2006	√	√	√	√	√	√	√	√	√							
Riesgo metabólico a largo plazo	√	√	√	√	√	√	?	?	?	-						

+ Presencia. - Ausencia. ±: Si. ??: Controvertido.

Modificada de "Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W et al. Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome an Androgen Excess Society Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4237-45"<sup>5</sup>.

en adolescentes muy jóvenes<sup>8</sup>. Por estas razones, en la época perimenárquica el diagnóstico fundamentalmente debería basarse en el hiperandrogenismo.

La importancia de los criterios que se utilizan en el diagnóstico de este síndrome queda demostrada por un estudio reciente efectuado en Chile que determinó la presencia de SOP en población adulta con diabetes mellitus tipo 1 y demostró las diferencias de prevalencia de esta patología según la clasificación utilizada. Es así como empleando los criterios de NIH, Rotterdam y AES las mujeres diabéticas tenían 11,9%, 40,5% y 31% de SOP, respectivamente<sup>9,10</sup>.

Las tres clasificaciones concuerdan en que ni la presencia de insulinoresistencia, ni el aumento de LH/FSH, ni la presencia de sobrepeso constituyen elementos diagnósticos del SOP. A su vez, las tres clasificaciones concuerdan en la necesidad de descartar patologías que se puedan confundir con este síndrome.

Si bien los criterios NIH son los más exigentes y denotan el fenotipo con trastornos metabólicos más severos, nosotros pensamos que la presencia de hiperandrogenismo con ecografía alterada y sin trastorno menstrual también se asocia a trastornos metabólicos a largo plazo por lo que los criterios de la AES también son adecuados para el diagnóstico de SOP. En cambio el fenotipo de oligoanovulación y ovario poliquístico a la ecografía sin hiperandrogenismo es más discutido.

**Oligoanovulación.** Un sangrado menstrual normal y regular es el resultado de la acción coordinada de la ovulación y sus efectos sobre el endometrio. Esto se traduce en un ciclo que generalmente es regular y de duración y cantidad de sangrado normal. La frecuencia normal del ciclo menstrual en una mujer adulta es de 24-38 días en promedio, lo que corresponde al percentil 5 y 95, respectivamente<sup>11</sup>. De este modo se define como oligomenorrea a la presencia de menos de 9 menstruaciones al año o 3 ciclos de más de 38 días durante el último año, como polimenorrea ciclos menores de 24 días y como amenorrea ciclos mayores a 90 días. En adolescentes durante los primeros años después de la menarquia los ciclos pueden tener un largo entre 20 y 45 días<sup>12</sup>.

La gran mayoría de las mujeres con SOP presentan algún grado de trastorno menstrual. En la mayoría de los casos corresponde a oligomenorrea o amenorrea. La presencia de ciclos regulares

en mujeres sin hiperandrogenismo puede ser usado como evidencia de ovulación normal. Sin embargo, la presencia de ciclos menstruales regulares en mujeres con hiperandrogenismo no asegura la presencia de ovulación, ya que 40% de ellas tienen oligoanovulación cuando son estudiadas con exámenes de laboratorio<sup>5</sup>.

Basado en la evidencia de la falta de relación entre regularidad menstrual y ovulación en mujeres hiperandrogénicas, la AES y el Consenso de Rotterdam sugieren que la presencia de oligoanovulación en estas pacientes debe ser objetivada con la medición de progesterona en los días 20 a 24 del ciclo menstrual. Los criterios del NIH exigen, en cambio, la presencia de menos de 6 menstruaciones por año.

**Hiperandrogenismo clínico (HA).** El HA se define como las manifestaciones clínicas derivadas de un exceso o una hipersensibilidad a los andrógenos. Dentro de estas manifestaciones se incluyen el hirsutismo, la seborrea, el acné y la alopecia androgénica. Un grado extremo de hiperandrogenismo lo constituye la virilización, cuadro que es infrecuente en las mujeres con SOP y que es causado principalmente por tumores productores de andrógenos (ováricos o adrenales).

La clasificación NIH y Rotterdam aceptaron como criterios diagnósticos de HA el hirsutismo, el acné y la alopecia. En cambio la clasificación de la AES sólo acepta como criterio diagnóstico de HA la presencia de hirsutismo.

El hirsutismo se define como un aumento de los pelos terminales en zonas dependientes de andrógenos. Se han diseñado escalas para evaluar su magnitud, de las cuales la más conocida fue publicada el año 1967 por Ferriman y Gallwey<sup>13</sup>. Ellos asignaron un puntaje entre 0 y 4, dependiendo de la densidad de pelos en once zonas del cuerpo: labio superior, mentón, espalda alta y baja, tórax, abdomen superior e inferior, brazo, antebrazo, muslos y piernas. Posteriormente, Hatch modifica esta escala, eliminando los antebrazos y piernas por su falta de relación con el hiperandrogenismo<sup>14</sup>, originando la escala de Ferriman y Gallwey modificada (FGm), que es la que se utiliza en la mayoría de los estudios hoy en día.

Se ha definido hirsutismo en las poblaciones europeas como un puntaje FGm mayor o igual a 8, que corresponde al percentil 95. Otros estudios

en poblaciones menos hirsutas se utiliza un punto de corte de 6 y en algunos casos incluso un puntaje de 3 se considera patológico<sup>15,16</sup>. En Chile, dado la ascendencia amerindia, se describe una menor pilosidad que en otras poblaciones. Tellez y Frenkel evaluaron el FGM en mujeres que consultaron en un policlínico de Santiago y demostraron que 95% de ellas tenían un puntaje menor a 5<sup>17</sup>, con lo que concluyeron que en nuestro país el hirsutismo podría definirse con valores de corte mayor o igual a 6. Estos resultados no pueden extrapolarse a toda la población chilena dado que la población que consulta en la práctica privada tiene una composición étnica semejante a la mujer europea, la cual es más hirsuta.

La definición de hirsutismo fue recientemente revisada por la *Endocrine Society*, Estados Unidos de Norteamérica, que publicó una guía clínica para el manejo de este problema y sugirieron que lo más importante para definir la necesidad de terapia es la incomodidad que el paciente presenta con respecto al tema, independiente del puntaje FGM<sup>18</sup>.

En conclusión, en Chile, por la mezcla étnica, la presencia de un puntaje FGM mayor a 5 puede corresponder a patología, por lo que el médico debe ser especialmente cauteloso en la evaluación de este signo<sup>17,18</sup>.

Otro de los signos clínicos considerado como una manifestación del exceso de andrógenos es el acné. Slayden et al demostraron que sólo 63% de mujeres con acné, pero sin hirsutismo, presentaban hiperandrogenismo bioquímico<sup>19</sup>. Estos autores también demostraron en las adolescentes con acné moderado a severo un aumento en la prevalencia de hiperandrogenemia.

Al igual que con respecto a la presencia de acné, la alopecia androgénica no es considerada como un criterio diagnóstico de HA por la clasificación de la AES. Éste es un signo poco frecuente en las mujeres con SOP, afectando sólo a 5% de las pacientes con HA<sup>20</sup>. Además, cuando existe alopecia sin hirsutismo ni acné, constituye un signo inespecífico, que puede corresponder a otras etiologías no relacionadas al hiperandrogenismo<sup>21-23</sup>.

**Hiperandrogenismo bioquímico.** La presencia de hiperandrogenismo bioquímico es aceptada por

las tres clasificaciones como un elemento central en el SOP, con una prevalencia de 60% a 80%. Las tres clasificaciones concuerdan en la evaluación de la testosterona total, dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS) y la evaluación de los andrógenos libres, ya sea por medición de testosterona libre o por cálculo del índice de andrógenos libres para hacer el diagnóstico de SOP. Los elementos divergentes en los consensos radican en la medición de testosterona libre, que tiene importantes problemas metodológicos, y la inclusión de la androstenediona (Tabla 1).

La medición de testosterona libre tiene dificultades en su determinación por el laboratorio. El RIA presenta una gran variabilidad inter e intraensayo<sup>4</sup>, y la diálisis de equilibrio, considerado el patrón de oro para medición de testosterona libre, no está disponible para uso clínico. Por estas razones, el consenso de Rotterdam sugiere utilizar el cálculo del índice de andrógenos libres (IAL) que se correlaciona bien con los niveles de testosterona libre medida por diálisis de equilibrio<sup>24,25</sup>. Además, este índice es el parámetro en sangre que con mayor frecuencia se encuentra alterado en mujeres con SOP, con excelente sensibilidad y especificidad<sup>6,7,26</sup>. El cálculo del IAL se realiza dividiendo la testosterona total por SHGB multiplicado por 100 (ambas en nmol/L); si la testosterona total se encuentra en ng/ml, debe multiplicarse por el factor 3,467 para obtenerla en nmol/L. Un IAL elevado se puede deber tanto a niveles de testosterona total aumentados, como a un descenso en los niveles de SHBG que se observa en estados hiperandrogénicos y en la presencia de hiperinsulinismo. Al igual que con la testosterona total, no existe consenso en el punto de corte de IAL que sugiere hiperandrogenismo<sup>4,5</sup>.

La medición de la testosterona total también presenta dificultades ya que los *kits* utilizados en su medición, fueron desarrollados para medir testosterona en hombres, lo que los hace poco sensibles a detectar los niveles encontrados en mujeres<sup>27</sup>. Además, la variabilidad entre los diferentes ensayos ha hecho difícil decidir un punto de corte universal de testosterona total para definir hiperandrogenismo bioquímico<sup>25</sup>. Otro factor a considerar en la evaluación de un valor de testosterona es la disminución progresiva en sus niveles con la edad, siendo más altos en la segunda década de la vida<sup>28</sup>. Por lo anterior, el

valor de laboratorio debe ser analizado con cautela y en el contexto clínico.

La medición de androstenediona tiene un valor limitado para algunos grupos<sup>5</sup>, sin embargo, estudios recientes que evaluaron marcadores de hiperandrogenismo en mujeres hirsutas subrayan la utilidad de medir androstenediona y DHEA, testosterona total e IAL, para evidenciar la hiperandrogenemia en estas pacientes<sup>29,30</sup>.

Concluimos que los exámenes de laboratorio deben ser analizados en conjunto con la clínica, tomando en cuenta el tipo de ensayo utilizado para su medición, la edad de la paciente y el momento del ciclo en que fue efectuado.

*Ultrasonografía con ovarios con morfología ovario poliquístico* (MOP, Tabla 2). La MOP se encuentra presente en la gran mayoría de las pacientes con SOP<sup>16,31</sup>. El aspecto MOP no es exclusivo de estas pacientes, ya que puede estar presente entre 10% y 20% de las mujeres sanas con reglas regulares y sin hiperandrogenismo clínico<sup>5,9</sup>. Este porcentaje es aún mayor en adolescentes sanas, en que se ha descrito 30% de MOP<sup>8</sup>. Estos antecedentes confirman que una ecografía alterada aislada, sin otros elementos clínicos, no debe ser empleada como diagnóstico de SOP.

La definición de MOP fue tomada de estudios que buscaron los criterios ecográficos que se asociaban con hiperandrogenismo clínico y con la presencia de SOP, definido por los criterios NIH. Jonard et al demostraron que la presencia de 12 o más folículos entre 2 y 9 mm, al menos en uno de los dos ovarios, tiene una sensibilidad de 75% y una especificidad de 99% para detectar a las mujeres con SOP<sup>32</sup>.

Un volumen ovárico de 10 ml corresponde al percentil 95 observado en una población general<sup>33</sup>. Este valor de corte tiene una especificidad cercana a 100% para detectar a la población SOP, pero presenta una baja sensibilidad<sup>33</sup>. Por esta razón, Jonard et al compararon 154 pacientes con SOP, definido por los criterios clásicos del NIH, con 57 mujeres con función ovárica normal. Ellos observaron que la sensibilidad para diagnosticar SOP subía de 45% a 67,5%, al utilizar un volumen ovárico de 7 ml, sin perjudicar la especificidad (91,2%). A raíz de estos resultados, estos autores proponen bajar el valor de corte.

Cabe destacar que las definiciones expresadas anteriormente están basadas en estudios realizados con ecografía transvaginal, la que posee una mejor resolución que la ecografía transabdominal. El estudio transvaginal es rechazado por 20% de las pacientes, lo que hace necesario replantear si estos criterios son aplicables al ultrasonido transabdominal<sup>34</sup>. La ecografía tridimensional es una herramienta útil en investigación, pero no es necesaria para definir la MOP<sup>8</sup>.

Los ovarios “multiquísticos” o “multifoliculares”, definidos por la presencia de más de 5 folículos y estroma normal, pueden corresponder a un hallazgo frecuente durante la pubertad y en mujeres que se recuperan de una amenorrea hipotalámica, motivo por el que este término no debe ser confundido con MOP<sup>35</sup>.

*Fenotipos de pacientes SOP y su asociación con riesgo metabólico a largo plazo* (Tabla 3). Durante las dos últimas décadas se ha determinado que el SOP es una entidad asociada a mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2<sup>36</sup> y alteraciones cardiovasculares<sup>37</sup>, por lo que el diagnóstico debe ser realizado sólo en aquellas pacientes que efectivamente presenten dicho riesgo.

Parte de la discusión del empleo de las diferentes clasificaciones diagnósticas de SOP se debe a las dudas en relación a que todos los fenotipos se asocien a mayor riesgo metabólico<sup>38</sup>. Existe evidencia que el SOP diagnosticado utilizando los criterios NIH se asocia a un aumento en el riesgo de irregularidades menstruales, infertilidad, cáncer de endometrio, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial crónica y dislipidemia, entre otras<sup>39,40</sup>, así como a la presencia de marcadores de riesgos cardiovasculares, tales como niveles elevados de proteína C reactiva y homocisteína<sup>41</sup>.

Por otro lado, las pacientes con hiperandrogenismo y MOP, pero sin disfunción ovulatoria, también llamado “SOP ovulatorio” presentarían alteraciones cardiovasculares, pero de menor magnitud que el cuadro clásico<sup>41</sup>. Se ha observado que los niveles de andrógenos tienen relación con el síndrome metabólico, mayor grasa abdominal y alteración de agentes proinflamatorios y hemostáticos<sup>42,43</sup>. Por esta razón, la AES exigió la existencia de hiperandrogenismo para hacer el diagnóstico de SOP.

Las pacientes con anovulación y MOP, sin hiperandrogenismo, tienen mayores niveles de andrógenos y menores niveles de SHBG que las mujeres sanas y han sido consideradas como una forma sutil de SOP<sup>44</sup>. El hecho que no se ha documentado mayor riesgo metabólico en ellas y que pudieran corresponder a una amenorrea hipotalámica motivó la exclusión de este fenotipo de la clasificación de la AES<sup>5,45</sup>. La amenorrea hipotalámica es un trastorno frecuente que deriva de una alteración en la pulsatilidad del GnRH, sin presentar alteraciones en los niveles de andrógenos. Corresponde al igual que el SOP a un diagnóstico de exclusión<sup>46</sup>.

**Conclusiones.** El SOP es una entidad frecuente y heterogénea que aún carece de una definición que satisfaga a todos los grupos de investigación. Debido

a la variabilidad en sus fenotipos se reducen las posibilidades de estudios genéticos o moleculares para dilucidar el origen de esta enfermedad.

Es importante recalcar que el elemento central del cuadro es el hiperandrogenismo, y que elementos aislados, como una ecografía con MOP, no constituyen patología. Durante los últimos años ha sido evidente que el hiperandrogenismo clínico o bioquímico, puede acompañarse de mayor riesgo metabólico a largo plazo.

A nuestro parecer el elemento central del diagnóstico de SOP se basa en la presencia de hiperandrogenismo, que se puede acompañar de disfunción ovulatoria u ovarios poliquísticos a la ecografía. El médico tratante debe estar consciente que este cuadro no sólo conlleva alteraciones cosméticas e infertilidad, sino también trastornos metabólicos a largo plazo.

#### REFERENCIAS

1. KNOCHENHAUER ES, KEY TJ, KAHSAR-MILLER M, WAGGONER W, BOOTS LR, AZZIZ R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3078-82.
2. STEIN IF, LEVENTHAL ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181-91.
3. ZAWADSKI J, DUNAIF A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome. En: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, ed. *Polycystic ovary syndrome*. Boston: Blackwell Scientific, 1992; 377-84.
4. 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. *Fertil Steril* 2004; 81: 19-25.
5. AZZIZ R, CARMINA E, DEWAILLY D, DIAMANTI-KANDARAKIS E, ESCOBAR-MORREALE HF, FUTTERWEIT W ET AL. Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4237-45.
6. ESCOBAR-MORREALE HF, ASUNCIÓN M, CALVO RM, SANCHO J, SAN MILLAN JL. Receiver operating characteristic analysis of the performance of basal serum hormone profiles for the diagnosis of polycystic ovary syndrome in epidemiological studies. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 619-24.
7. CHO LW, KILPATRICK ES, JAYAGOPAL V, DIVER MJ, ATKIN SL. Biological variation of total testosterone, free androgen index and bioavailable testosterone in polycystic ovarian syndrome: implications for identifying hyperandrogenaemia. *Clinical Endocrinology (Online Early Articles)* doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03053.
8. MORTENSEN M, ROSENFELD RL, LITTLEJOHN E. Functional Significance of Polycystic-Size Ovaries in Healthy Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3786-90.
9. CODNER E, SOTO N, LÓPEZ P, TREJO L, ÁVILA A, EYZAGUIRRE FC ET AL. Diagnostic Criteria for Polycystic Ovary Syndrome and Ovarian Morphology in Women with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2250-6.
10. CODNER E, ESCOBAR-MORREALE HF. Clinical Review: Hyperandrogenism and Polycystic Ovary Syndrome in Women with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1209-16.
11. FRASER IS, CRITCHLEY HOD, MUNRO MG, BRODER M. Can we achieve international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding? *Hum Reprod* 2007; 22: 635-43.
12. ADAMS HILLARD PJ. Menstruation in adolescents: What's normal, what's not. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1135: 29-35.
13. FERRIMAN D, GALLWEY JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 21: 1440-7.



14. HATCH R, ROSENFELD RL, KIM MH, TREDWAY D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140: 815-30.
15. DEUGARTE CM, WOODS KS, BARTOLUCCI AA, AZZIZ R. Degree of facial and body terminal hair growth in unselected black and white women: toward a populational definition of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1345-50.
16. WELT CK, ARASON G, GUDMUNDSSON JA, ADAMS J, PALSDOTTIR H, GUDLAUGSDOTTIR G ET AL. Defining constant versus variable phenotypic features of women with polycystic ovary syndrome using different ethnic groups and populations. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4361-8.
17. TELLEZ R, FRENKEL J. Evaluación clínica del vello corporal en mujeres sanas. *Rev Méd Chile* 1995; 123: 1349-54.
18. MARTIN KA, CHANG RJ, EHRMANN DA, IBANEZ L, LOBO RA, ROSENFELD RL ET AL. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1105-20.
19. SLAYDEN SM, MORÁN C, SAMS WM JR, BOOTS LR, AZZIZ R. Hyperandrogenemia in patients presenting with acne. *Fertil Steril* 2001; 75: 889-92.
20. AZZIZ R, SÁNCHEZ 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: 453-62.
21. RANDALL VA. The role of androgens in the regulation of the human hair follicle. En: Azziz R, Nestler E, Dewailly D, eds. *Androgen Excess Disorders in Women*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997; 115.
22. LEGRO RS, CARMINA E, STANCZYK FZ, GENTZSCHEIN E, LOBO RA. Alterations in androgen conjugate levels in women and men with alopecia. *Fertil Steril* 1994; 62: 744-50.
23. REBORA A. Pathogenesis of androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 777-9.
24. MILLER KK, ROSNER W, LEE H, HIER J, SESMILO G, SCHOENFELD D ET AL. Measurement of free testosterone in normal women and women with androgen deficiency: comparison of methods. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 525-33.
25. MATSUMOTO A, BREMNER W. Serum Testosterone Assays-Accuracy Matters. *T J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 520-4.
26. HAHN S, KUEHNEL W, TAN S, KRAMER K, SCHMIDT M, ROESLER S ET AL. Diagnostic value of calculated testosterone indices in the assessment of polycystic ovary syndrome. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45: 202-7.
27. ROSNER W, AUCHUS RJ, AZZIZ R, SLUSS PM, RAFF H. Utility, Limitations, and Pitfalls in Measuring Testosterone: An Endocrine Society Position Statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 405-13.
28. DAVISON SL, BELL R, DONATH S, MONTALTO JG, DAVIS SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3847-53.
29. WILLENBERG HS, BAHLO M, SCHOTT M, WERTENBRUCH T, FELDKAMP J, SCHERBAUM WA. Helpful diagnostic markers of steroidogenesis for defining hyperandrogenemia in hirsute women. *Steroids* 2008; 73: 41-6.
30. MUELLER A, CUPISTI S, BINDER H, HOFFMANN I, KIESEWETTER F, BECKMANN MW ET AL. Endocrinological markers for assessment of hyperandrogenemia in hirsute women. *Horm*.
31. WELT CK, GUDMUNDSSON JA, ARASON G, ADAMS J, PALSDOTTIR H, GUDLAUGSDOTTIR G ET AL. Characterizing discrete subsets of polycystic ovary syndrome as defined by the Rotterdam criteria: the impact of weight on phenotype and metabolic features. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4842-8.
32. JONARD S, ROBERT Y, CORTET-RUELLI C, PIGNY P, DECANTER C, DEWAILLY D. Ultrasound examination of polycystic ovaries: is it worth counting the follicles? *Hum Reprod* 2003; 18: 598-603.
33. JONARD S, ROBERT Y, DEWAILLY D. Revisiting the ovarian volume as a diagnostic criterion for polycystic ovaries. *Hum Reprod* 2005; 20: 2893-8.
34. FARQUHAR CM, BIRDSALL M, MANNING P, MITCHELL JM. Transabdominal versus transvaginal ultrasound in the diagnosis of polycystic ovaries in a population of randomly selected women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4: 54-9.
35. BALEN A, LAVEN J, TAN SL, DEWAILLY D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update* 2003; 9: 505-14.
36. LEGRO RS, KUNSELMAN AR, DODSON WC, DUNAIF A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 165-9.
37. ORIO F JR, PALOMBA S, SPINELLI L, CASCELLA T, TAUCHMANOVA L, ZULLO F ET AL. The cardiovascular risk of young women with polycystic ovary syndrome: an observational, analytical, prospective case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3696-701.
38. AZZIZ R. Diagnosis of Polycystic Ovarian Syndrome: The Rotterdam Criteria Are Premature. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 781-5.
39. LEGRO RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev* 2003; 24: 302-12.
40. DUNAIF A. Insulin resistance and the polycystic ovary

- syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18: 774-800.
41. CARMINA E, CHU MC, LONGO RA, RINI GB, LOBO RA. Phenotypic Variation in Hyperandrogenic Women Influences the Findings of Abnormal Metabolic and Cardiovascular Risk Parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2545-9.
42. SANTORO N, TORRENS J, CRAWFORD S, ALLSWORTH JE, FINKELSTEIN JS, GOLD EB ET AL. Correlates of circulating androgens in mid-life women: the study of women's health across the nation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4836-45.
43. SOWERS MR, JANNAUSCH M, RANDOLPH JF, MCCONNELL D, LITTLE R, LASLEY B ET AL. Androgens Are Associated with Hemostatic and Inflammatory Factors among Women at the Mid-Life. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6064-71.
44. DEWAILLY D, CATTEAU-JONARD S, REYSS AC, LEROY M, PIGNY P. Oligoanovulation with Polycystic Ovaries But Not Overt Hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3922-7.
45. FRANKS S. Diagnosis of Polycystic Ovarian Syndrome: In Defense of the Rotterdam Criteria. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 786-9.
46. GENAZZANI A, RICCHIERI F, LANZONI C, STRUCCHI C, JASONNI V. Diagnostic and therapeutic approach to hypothalamic amenorrhea. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1092: 103-13.