

**HIPERANDROGENISMO  
EN NIÑAS Y  
ADOLESCENTES Y  
SINDROME DE OVARIO  
POLIQUÍSTICO**

**HYPERANDROGENISM IN  
CHILDREN AND  
ADOLESCENTS AND  
POLYCYSTIC OVARY  
SYNDROME**

**Grado en Medicina**

**Presentado por:**

**Dña. Paula Valencia Martínez**

**Tutorizado por:**

**Dra. M<sup>a</sup> Belén Roldán Martín**

**Alcalá de Henares, a 9 de mayo de 2019**

**FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

## ÍNDICE

<b>TÍTULO Y AUTORES</b> .....	1
<b>PALABRAS CLAVE</b> .....	3
<b>GLOSARIO</b> .....	4
<b>RESUMEN</b> .....	5
<b>ABSTRACT</b> .....	6
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	7
Fisiopatología .....	7
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	10
<b>RESULTADOS</b> .....	11
<b>Hiperandrogenismo fetal</b> .....	12
Hijos de madre con síndrome de ovario poliquístico .....	12
Déficit de aromatasa placentaria .....	13
Hiperplasia Suprarrenal Congénita forma clásica .....	13
<b>Hiperandrogenismo en la infancia</b> .....	15
Pubarquia Prematura .....	15
Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica .....	17
Causas menos frecuentes de hiperandrogenismo .....	18
<b>Hiperandrogenismo en la adolescencia</b>	
<b>Síndrome de ovario poliquístico</b> .....	19
<b>DISCUSIÓN</b> .....	22
Hiperandrogenismo en el SOP .....	22
Factores genéticos .....	23
Hiperinsulinemia y resistencia periférica a la insulina .....	26
Obesidad e hiperandrogenismo en adolescentes .....	27
Clínica .....	29
Diagnóstico .....	31
Diagnóstico diferencial .....	34
Obesidad y niveles de andrógenos en adolescentes .....	35
Tratamiento .....	36
<b>CONCLUSIONES</b> .....	40
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	42
<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	47

## **PALABRAS CLAVE**

Síndrome de ovario poliquístico; Hiperandrogenismo; Pubarquia prematura; Hiperplasia suprarrenal; Obesidad; Insulinorresistencia; Hiperinsulinemia; Niñas; Adolescentes; Hirsutismo.

## **KEYWORDS**

Polycystic ovary syndrome; Hyperandrogenism; Premature pubarche; Adrenal hyperplasia; Obesity; Insulinoreistance; Hyperinsulinemia; Children; Adolescents; Hirsutism.

## **GLOSARIO**

- ACTH: hormona adrenocorticotropa
- AMH: hormona antimulleriana
- DHEA: dehidroepiandrosterona
- DHEA-S: dehidroepiandrosterona-sulfato
- DM 2: diabetes Mellitus tipo 2
- DTH: 5 $\alpha$ -Dihidrotestosterona
- FSH: hormona del folículo estimulante
- GH: hormona del crecimiento
- GWAS: estudios de asociación del genoma completo (“*genome-wide association studies*”)
- hCG: hormona gonadotropina coriónica humana
- HSC: hiperplasia suprarrenal congénita
- HTA: hipertensión arterial
- IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina-1
- IL-6: interleucina 6
- LH: hormona luteinizante
- NCBI: “National Center for Biotechnology Information”
- PP: Pubarquia prematura
- RM: resonancia magnética
- SHBG: Proteína transportadora de hormonas sexuales (“sex hormone binding globuling”)
- SOP: Síndrome de ovario poliquístico
- STAR: “*steroidogenic acute regulatory protein*”
- TAC: tomografía axial computerizada
- TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral  $\alpha$

## **RESUMEN**

**INTRODUCCIÓN:** El Síndrome de ovario poliquístico es una patología heterogénea que tiene como base el hiperandrogenismo. La instauración de este exceso androgénico en las diferentes etapas del desarrollo fetal, infantil o adolescente supone un factor de susceptibilidad a desarrollar esta patología. La asociación del hiperandrogenismo con otros factores tales como el hiperinsulinismo, la resistencia a la insulina y la obesidad, hacen que el diagnóstico del síndrome de ovario poliquístico sea complejo durante la adolescencia.

**MÉTODOS:** Con el fin de llevar a cabo el desarrollo de este trabajo, se ha revisado la bibliografía disponible con los estudios más relevantes sobre hiperandrogenismo, las diferentes perspectivas fitopatológicas y diagnósticas de esta patología, y su relación con la aparición del hiperandrogenismo en diferentes edades.

**RESULTADOS:** El hiperandrogenismo es el hilo conductor del síndrome de ovario poliquístico y tiene diferentes presentaciones dependiendo de la etapa del desarrollo en la que se manifieste.

**CONCLUSIONES:** El síndrome de ovario poliquístico supone un reto diagnóstico debido a la deficiencia de criterios estandarizados en la edad adolescente. El hiperandrogenismo ha de ser sospechado durante esta edad ante la presencia de signos tan característicos como el hirsutismo, las irregularidades menstruales, un acné grave o los antecedentes personales de una adrenarquia exagerada. Esta dificultad diagnóstica, también repercute en la dificultad de instaurar un tratamiento precoz que disminuya el riesgo de presentación de las alteraciones metabólicas asociadas más tarde a infertilidad y trastornos que influirán en la salud y el bienestar psicológico de estas mujeres en la edad adulta.

## **ABSTRACT**

**BACKGROUND:** Polycystic ovary syndrome is a heterogeneous pathology based on hyperandrogenism. The establishment of this androgenic excess in the different stages of fetal, infantile or adolescent development supposes a susceptibility factor to develop this pathology. The association of hyperandrogenism with other factors such as hyperinsulinism, insulin resistance and obesity, make the diagnosis of polycystic ovary syndrome a complex pathology during adolescence.

**METHODS:** In order to carry out the development of this work, we have reviewed the literature available with the most relevant studies on hyperandrogenism, the different phytopathological and diagnostic perspectives of this pathology, and its relationship with the onset of hyperandrogenism at different ages.

**RESULTS:** Hyperandrogenism is the common thread of polycystic ovary syndrome and has different presentations depending on the stage of development in which it manifests.

**CONCLUSIONS:** Polycystic ovarian syndrome is a diagnostic challenge due to the deficiency of standardized criteria in adolescent age. Hyperandrogenism should be suspected during this age in the presence of such characteristic signs as hirsutism, menstrual irregularities, severe acne or the personal history of exaggerated adrenarche. This diagnostic difficulty also affects the difficulty of establishing early treatment that reduces the risk of presenting the metabolic disorders later associated with infertility and disorders that will influence the health and psychological well-being of these women in adulthood.

## **INTRODUCCIÓN**

El hiperandrogenismo es un estado de disfunción endocrinológica en el que existe un exceso de andrógenos. Los andrógenos son hormonas esteroideas que provienen del metabolismo del colesterol. Este exceso androgénico tiene su origen fundamentalmente en dos localizaciones, en las glándulas suprarrenales y a nivel gonadal. Puede llegar a manifestarse de manera diferente según la edad, por lo que el diagnóstico deberá dirigirse en función de los signos y síntomas de estos pacientes, teniendo en cuenta las diferentes etapas de su desarrollo.

Los mecanismos moleculares por los que se establece el hiperandrogenismo son diversos y engloban un gran espectro en el que se ha de considerar: la administración exógena de andrógenos, el aumento de su producción endógena (ya sea en las gónadas, glándulas suprarrenales o tejidos periféricos como el tejido adiposo), un aumento de su biodisponibilidad (por disminución circulante de la proteína transportadora de hormonas sexuales o SHBG que trae como consecuencia un aumento libre de la testosterona), el bloqueo de su transformación en estrógenos (llevado a cabo por la enzima aromatasa) y el aumento de la sensibilidad periférica a los andrógenos.

Sin embargo, solo en una minoría de los casos, existe un trastorno específico responsable de este exceso androgénico<sup>1</sup>.

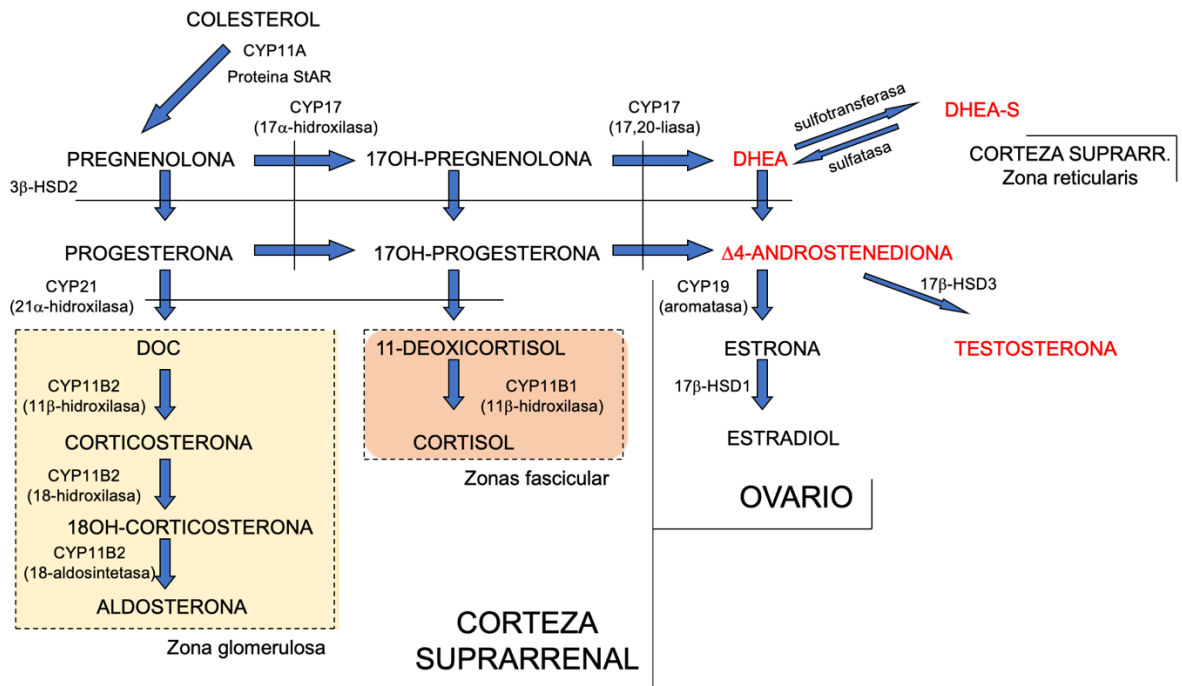
En general, este hiperandrogenismo se manifiesta bien por una síntesis excesiva, de procedencia ovárica, o por una síntesis de origen suprarrenal.

### **Fisiopatología**

La síntesis de los andrógenos tiene lugar a nivel suprarrenal, ovárico y testicular. Estas hormonas esteroideas son el resultado de la transformación de las moléculas de colesterol a estos tres diferentes niveles (*Figura 1*).

La principal hormona androgénica es la testosterona. Se sintetiza a partir de la acción de la enzima *17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 3* sobre la androstenediona. La testosterona puede circular de manera libre en el plasma (capaz de entrar a los tejidos dianas) o unida a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG o “*sex hormone binding globulin*”).

Las concentraciones de SHBG disminuyen en situaciones de exceso de andrógenos, de hiperinsulinemia, de hipercortisolismo, de exceso de hormona de crecimiento (GH) y en obesos<sup>2</sup>. De esta manera, la testosterona libre circulante aumenta, e incrementándose así también su biodisponibilidad y por lo tanto su acción a nivel de los tejidos periféricos.



## Síntesis de andrógenos

Figura 1: Modificada tomada de Roldán Martín MB<sup>2</sup>: Síntesis de andrógenos a nivel suprarrenal, ovárico y testicular. Se detallan las enzimas esteroidogénicas y productos intermedios. 3β-HSD2: 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2; 17β-HSD1: 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1; 17β-HSD3: 17β- hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 3; 17OH-pregnenolona: 17-hidroxipregnenolona; 17OH-progesterona: 17-hidroxiprogesterona; 18OH- corticosterona: 18-hidroxicorticosterona; CYP11A: colesterol desmolasa; CYP11B1: 11β-hidroxilasa; CYP11B2: aldosterona sintetasa; CYP17: 17β-hidroxilasa/17,20-desmolasa; CYP19: aromatasa; CYP21: 21-hidroxilasa; DHEA: dehidroepiandrosterona; DHEAS: dehidroepiandrosterona sulfato; DHT: 5α-dihidrotestosterona; DOC: deoxicorticosterona; StAR: proteína reguladora aguda de la esteroidogénesis.

Otro esteroide, considerado como andrógeno, es la 5α-Dihidrotestosterona (5α-DHT o DHT) que es el metabolito activo de la testosterona, y junto a esta, son dos los andrógenos activos más potentes.

La DHT se sintetiza principalmente en las gónadas masculinas y, en menor medida, en los folículos pilosos y glándulas suprarrenales a partir de la enzima 5α-reductasa.



Los andrógenos de origen suprarrenal se sintetizan a nivel de la zona reticularis, y son la dehidroepiandrosterona (DHEA), su forma sulfatada (DHEA-S) y la androstenediona. Se metabolizan a través de mecanismos de reducción y conjugación hepática que están mediados por las enzimas del citocromo *CYP17* (*17 $\alpha$ -hidroxilasa y 17,20-liasa*), que actúan sobre la *Pregnenolona* (*esteroide derivado del colesterol*) y posteriormente sobre la *17OH-pregnenolona*. Sus metabolitos se eliminan como 17-cetosteroides en orina. Aunque estas hormonas no tienen por sí mismas gran poder androgénico, se llegan a transformar en testosterona en tejidos periféricos (tejido adiposo, glándulas sebáceas o folículos pilosos).

En el ovario los principales andrógenos son la androstenediona, DHEA-S y testosterona. A nivel de las células de la granulosa, la androstenediona se transforma a estrona por la acción de la enzima aromatasas, y esta a su vez se metaboliza a estradiol por la acción de *17 $\beta$ -hidroxiesteroide tipo 1*.

Durante el desarrollo prepuberal y puberal, debido a la adrenarquia y la gonarquia, se produce un aumento considerable de los andrógenos y estrógenos. La adrenarquia consiste en la maduración de la zona reticular de las glándulas suprarrenales y, en consecuencia, el aumento de la secreción androgénica. Suele preceder a la gonarquia.

La gonarquia supone el inicio de producción de las gonadotropinas: hormona luteinizante o LH, hormona folículo estimulante o FSH. Todo ello a través del inicio de pulsos de GnRH por parte del hipotálamo.

Además de la adrenarquia, durante la pubertad, aumenta la secreción de GH y del factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1) y se produce una insulinoresistencia fisiológica<sup>1</sup>.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Con el fin del desarrollo de la revisión bibliográfica, se ha realizado una búsqueda de las publicaciones con más evidencia sobre el hiperandrogenismo en las diferentes etapas del desarrollo y su relación con el SOP, así como las publicaciones más novedosas que aporten nuevas perspectivas sobre la temática.

He utilizado como principal herramienta de búsqueda la base de datos *Pubmed* del *National Center for Biotechnology Information (NCBI)*. El principal objetivo trataba de revisar las diferentes publicaciones sobre el hiperandrogenismo en la infancia y adolescencia, sus mecanismos fisiopatológicos y su evolución al SOP. Para ello se introdujeron las palabras “hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome” obteniéndose 2661 resultados, sobre los cuales se sometieron a selección solo aquellos que eran reviews (738) y que hubieran sido publicados en los últimos 5 años, obteniendo un resultado final de 209 artículos. Por otro lado, también se buscó aplicando los mismos criterios “congenital hyperandrogenism” (26 resultados), “childhood hyperandrogenism” (9 resultados) y “adolescence hyperandrogenism” (33 resultados). A partir de estos artículos he encadenado la búsqueda de causas y diferentes patologías, intentando desarrollar así, el resto del trabajo.

Muchos de los artículos buscados y revisados pertenecían solo a la edad adulta, por lo que se requirió una búsqueda más exhaustiva utilizando los principales autores expertos en la materia y las conclusiones de grupos de consenso en la edad pediátrica.

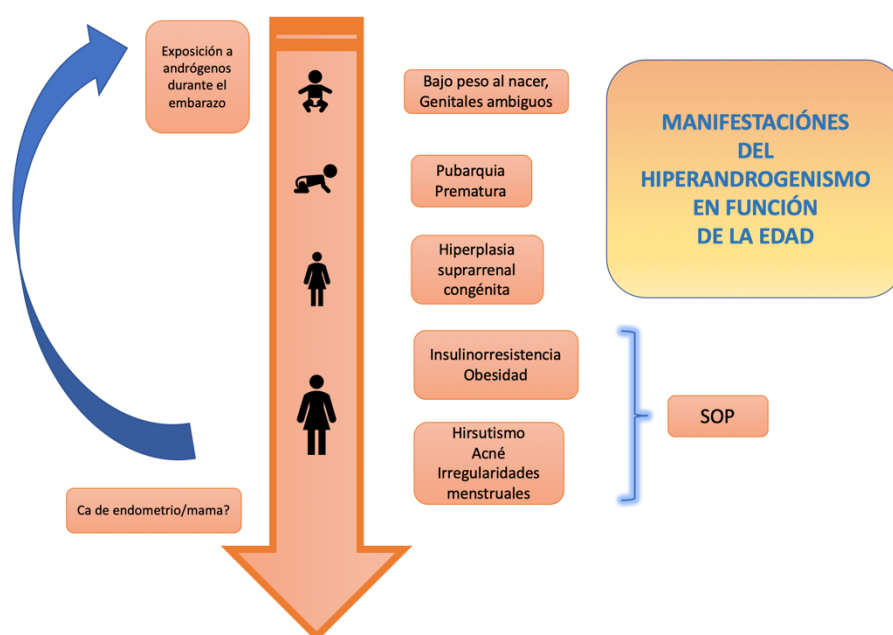
Como base se han tomado dos publicaciones principales: “*An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence*” y “*The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome during Adolescence*”.

Se desestimaron todos aquellos artículos que no fueron relevantes o no aportaban la información ni la evidencia suficiente y aquellos que estaban duplicados o se alejaban del objetivo de la revisión.

No se ha recurrido a ninguna sociedad ni pagina web ajena a la rigurosidad que requiere este trabajo. Así pues también se ha decidido incluir artículos anteriores a las publicaciones de los últimos 5 años para llegar a entender y reforzar los datos fisiopatológicos necesarios para entender y revisar la influencia del hiperandrogenismo.

## RESULTADOS

El hiperandrogenismo se manifiesta de forma diferente según la edad en la que se presente y se puede perpetuar en el tiempo desarrollando las pacientes SOP en la adolescencia. A su vez las madres que presenten hiperandrogenismo pueden someter al feto al exceso de andrógenos durante su desarrollo y comenzar un nuevo ciclo disfuncional de producción de hormonas esteroideas (*Figura 2*).



*Figura 2: Diferentes manifestaciones del hiperandrogenismo a lo largo de las diferentes etapas evolutivas del desarrollo.*

El hiperandrogenismo, se verá exacerbado por la sobre producción hormonal disfuncional de cada una de las patologías que la origine, la obesidad y la resistencia a la insulina, creando un ciclo vicioso complejo que podrá tener como resultado el desarrollo de SOP en la adolescencia.

Para entender el origen de esta patología, es necesario tratar las diferentes de causas de hiperandrogenismo durante la etapa fetal, la infancia y la adolescencia, así como la relación que existe entre las mismas.

## Hiperandrogenismo fetal

### Hijos de madre con síndrome de ovario poliquístico

Las madres que presenten hiperandrogenismo pueden someter al feto al exceso de andrógenos durante su desarrollo y comenzar un nuevo ciclo disfuncional de producción de hormonas esteroideas.

El hiperandrogenismo gestacional o fetal suele estar relacionado con una exposición fetal intrauterina a andrógenos.

El exceso de andrógenos durante el embarazo puede proceder de diversas fuentes de la madre o del feto durante su desarrollo<sup>3</sup> (Figura 3).

Aunque la actividad que ejercen el exceso androgénico en la reprogramación fetal no está del todo clara, sí se ha demostrado la influencia patogénica que ejercen sobre los diferentes sistemas que supondrán una susceptibilidad al desarrollo del SOP<sup>4</sup>.

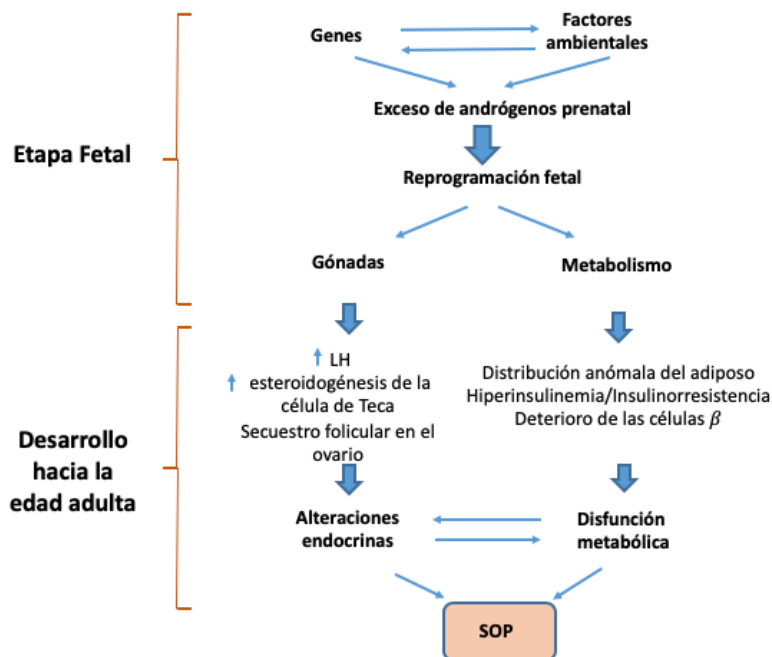


Figura 3: Modificada de Xita N y Tsatsouli A<sup>4</sup>. Exceso androgénico en la etapa fetal y desarrollo de SOP

En mujeres embarazadas con SOP existe una mayor prevalencia de hijos con bajo peso al nacer, y parece que el crecimiento fetal intraútero se ve retardado por la exposición a esteroides<sup>5</sup>. La presentación de bajo peso al nacimiento también supone un factor de susceptibilidad en el desarrollo de insulinorresistencia y SOP en la edad adulta<sup>6</sup>.

La restricción del crecimiento intraútero supone un riesgo posterior a desarrollar hiperandrogenismo debido a la diferencia de distribución entre grasa blanca y parda, y por la disfunción de la organogénesis hepática y miogénica y por la asociada insulinoresistencia en el futuro<sup>7</sup>.

Si bien la virilización congénita es prácticamente excepcional, es necesario investigar la exposición a andrógenos gestágenos externos o signos de virilización durante el embarazo. Además hay otras patologías a tener en consideración como son los quistes luteínicos, luteomas o la deficiencia de aromatasa placentaria.

#### Déficit de aromatasa placentaria

El exceso de andrógenos en las deficiencias de la aromatasa placentaria es debido a diferentes mutaciones sobre el gen CYP19, responsable de la codificación de esta enzima. Esta patología, impide que los andrógenos de procedencia materna o fetal sean procesados por la aromatasa durante el embarazo, lo que conlleva a un aumento de la concentración de esteroides androgénicos. La producción ovárica de andrógenos sigue perpetuada por la elevación de la LH y su transformación a estrógenos está bloqueada<sup>8</sup>.

#### Hiperplasia Suprarrenal Congénita forma clásica

Dentro de las causas de hiperandrogenismo fetal se encuentra la forma clásica de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) define un conjunto de enfermedades congénitas en las que se produce un error a nivel de la esteroidenogénesis suprarrenal<sup>9</sup> (*Tabla 1*). La producción de glucocorticoides, andrógenos y mineralocorticoides se ve afectada por un déficit enzimático que se hereda de manera autosómico dominante. Esto provoca un bloqueo enzimático que condiciona déficit de cortisol y que se acompaña de un aumento, en compensación, de los niveles de ACTH. Ello da lugar a la hiperplasia suprarrenal que tiene como consecuencia el aumento de la síntesis de esteroides sintetizados de manera previa al bloqueo enzimático. La forma más frecuente de HSC es el déficit severo de la enzima *21- $\alpha$  hidroxilasa*. Esta enzima está codificada por el gen CYP21A2 localizado en el cromosoma 6. Dentro de la HSC clásica, se pueden distinguir dos formas, una de ellas cursa con pérdida salina y otra sin pérdida salina o forma virilizante simple.

La HSC pierde-sal es la más Se manifiesta a los pocos días de vida por el déficit en la producción de mineralocorticoides.

En las niñas durante la etapa fetal se produce una virilización de los genitales externos (tales como la hipertrofia de clítoris o la fusión de los labios mayores). En los niños, por el contrario, el desarrollo de los genitales externos no se ve alterado, y solo presentan la alteración salina.

En la forma clásica virilizante simple, el déficit de la enzima 21 $\alpha$ -hidroxilasa no es tan severo, por lo que las manifestaciones son menos graves.

HSC	
Deficiencia de 21- $\alpha$ hidroxilasa	
Forma clásica	Forma no clásica
<p><b>Forma pierde sal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Déficit de enzima severo</li> <li>• Aparece a los pocos días tras el nacimiento.</li> <li>• Desequilibrio electrolítico severo</li> <li>• Virilización de genitales externos en niñas</li> </ul> <p><b>Forma virilizante:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Déficit no tan severo de la enzima</li> <li>• Aparece en la infancia</li> <li>• Aumento del tamaño del pene en niños, hipertrofia de clítoris en niñas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aparece en infancia, periodo prepuberal y adolescencia</li> <li>• La forma mas común esta producida por el déficit de la enzima 21-<math>\alpha</math> hidroxilasa también esta asociada 11-<math>\beta</math> hidroxilasa y 3-<math>\beta</math> hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 2</li> <li>• Se manifiesta como un estado de hiperandrogenismo que condiciona pubarquia prematura, oligomenorrea, acné, hirsutismo...</li> </ul>

Tabla 1: Tipos de HCS y principales características.

No obstante, al igual que en la forma pierde-sal, en esta forma de HSC existe un exceso de la producción de andrógenos de inicio fetal y en la etapa postnatal. En este caso se produce la alteración a nivel de los genitales externos de ambos sexos. Esto origina un aumento del tamaño del pene en niños e hipertrofia del clítoris en las niñas. Además la HSC clásica virilizante también conlleva riesgo de desarrollar pubarquia prematura y cierre epifisario precoz que condicione una talla baja.

No es objeto de esta revisión la HSC clásica sino el estudio de las causas que a lo largo de la edad pediátrica llevan a las adolescentes al desarrollo de un SOP.

Existen otras formas de HSC, como la forma no clásica, que también se traducen en un estado de hiperandrogenismo. Sin embargo la aparición de esta patología es más tardía, y por lo tanto se desarrollará más adelante.

## **Hiperandrogenismo en la infancia**

### Pubarquia prematura

La pubarquia prematura (PP) es la principal manifestación del hiperandrogenismo en la infancia. Se trata de una causa de hiperandrogenismo de origen suprarrenal. Consiste en la aparición de vello pubiano antes de los ocho años de edad en las niñas y los nueve años en los niños. Con relativa frecuencia puede verse acompañado de otros signos de androgenización, como el desarrollo de las glándulas cutáneas apocrinas (con cambio del olor corporal), aumento del vello axilar y acné. También se puede alterar la velocidad de crecimiento, si existe una aceleración de la maduración ósea (algo que habitualmente no es relevante). Sin embargo, este trastorno no parece tener un efecto negativo sobre la talla definitiva<sup>10</sup>.

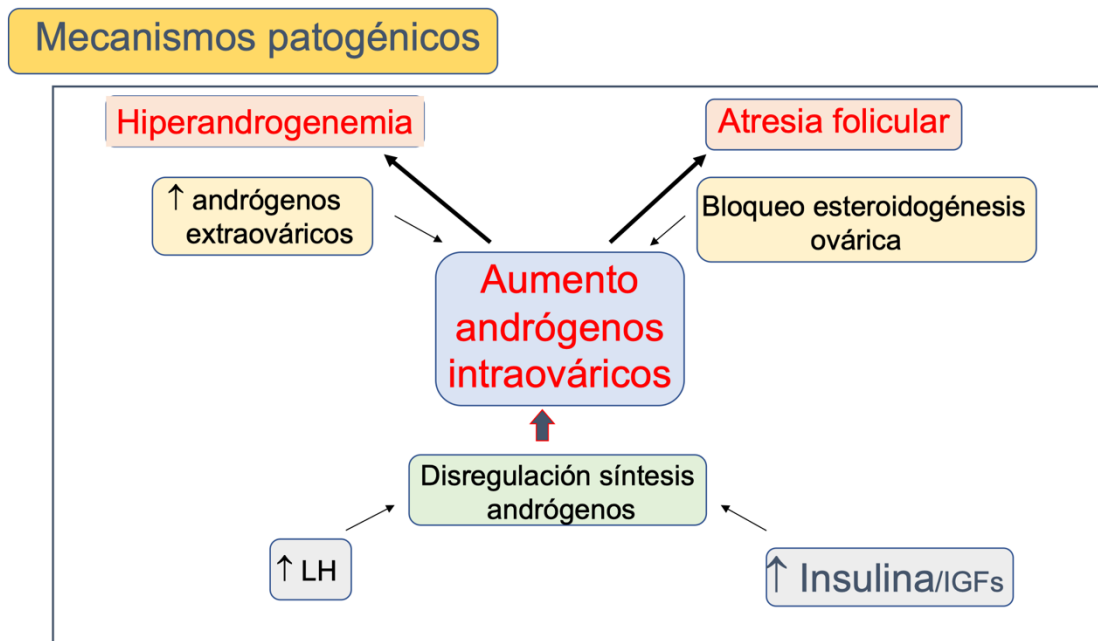
La incidencia de pubarquia prematura es mayor en las niñas con respecto a los niños, presentado tasas de prevalencia notablemente superiores.

Se trata de una patología que tiene como desencadenante una adrenarquia prematura. Esto conlleva una producción a expensas, sobre todo, de DHEAS y de androstediona. Este hiperandrogenismo suprarrenal funcional es idiopático, aunque se especula sobre la existencia de un factor liberador específico de andrógenos suprarrenales, no dependiente de ACTH.

En la PP se ha conseguido asociar la hiperproducción de andrógenos a la disfunción del citocromo P450c17 (de localización suprarrenal), el cual regula la producción de andrógenos tanto a nivel suprarrenal como gonadal. La sobreexpresión de P450c17, supondría un exceso de producción de andrógenos, que se traduciría en un estado de hiperandrogenismo.

Además el citocromo P450c17 también actúa sobre la cadena beta del receptor de la insulina. Es así como aparece un aumento de la resistencia a la insulina además de otras secuelas metabólicas indirectas. De hecho, en niñas con PP se ha objetivado un

aumento de los niveles circulantes de IGF-1 durante todo su desarrollo hacia la fase postpuberal<sup>6</sup>. Estos hallazgos constituyen un nexo común entre el exceso de andrógenos y la resistencia periférica a la insulina, que es un mecanismo fisiopatológico que también se presenta en el SOP (*Figura 4*).



*Figura 4: Modificada tomada Ibáñez L y col.<sup>10</sup>: Modelo de patogenia del hiperandrogenismo ovárico.*

Es por todo ello que las niñas con una adrenarquia prematura exagerada tienen un mayor riesgo de desarrollar hiperandrogenismo durante la adolescencia. Además, la PP ha sido relacionada no solo con el estado de hiperinsulinemia en la etapa prepuberal y postpuberal, sino también con otras manifestaciones metabólicas como síndrome metabólico, dislipemia u obesidad central, así como la alteración crónica de los marcadores de inflamación. En el estudio desarrollado por L. Ibáñez y col, se determinó que aproximadamente la mitad de las niñas con adrenarquia exagerada desarrollaron SOP durante la adolescencia<sup>11</sup>, aunque esta cifra varía en estudios posteriores, siendo mucho menor. Se analizó un grupo de 27 adolescentes que fueron diagnosticadas de PP en la infancia, mostrando que 9 de ellas presentaban hirsutismo, elevación de los niveles de andrógenos y además tres de ellas también presentaron oligomenorrea e imagen de ovarios poliquísticos en la imagen ecográfica durante la adolescencia. Además la prevalencia de SOP en este grupo de adolescentes era de un 45% frente a un 3% de la población global de adolescentes que no habían presentado PP.



Según esta misma autora, la PP y el bajo peso al nacimiento pueden usarse como marcadores de progresión hacia cuadros de hiperandrogenismo de origen ovárico funcional durante la adolescencia en las niñas con adrenarquia exagerada. Se evaluaron una población de 30 adolescentes sanas y 16 con SOP. En éstas últimas se determinó un peso al nacer (monitorizado por el IMC) significativamente menor de entre -1 y -2 desviaciones típicas<sup>12</sup>.

A pesar de que la mayoría de niñas que sufren pubarquia prematura suelen tener un desarrollo puberal normal, existe una mayor incidencia de hirsutismo posterior. Éste está asociado al SOP, así como a una morfología ovárica de apariencia poliquística en la edad adulta. El diagnóstico de PP es de exclusión y el diagnóstico diferencial ha de hacerse con una forma tardía de Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC)<sup>11</sup>.

Los parámetros analíticos más sensibles para hacer el despistaje de esta enfermedad son los niveles de DHEA-S de origen suprarrenal. Estos niveles se encuentran aumentados con respecto a la edad evolutiva de las pacientes.

#### Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica

Como se ha mencionado antes, algunas pubarquias de aparición precoz pueden ser la primera manifestación de una HSC, patología congénita de carácter autosómico recesivo.

Esta patología supone una posible causa de hiperandrogenismo en la infancia, y más concretamente la forma no clásica de HSC.

Mientras que la forma clásica estaba condicionada por un déficit total la enzima *21- $\alpha$  hidroxilasa* y se manifestaba en el periodo fetal y postnatal, la forma no clásica se manifiesta de manera más común en la infancia, periodo prepuberal y adolescencia, y esta producida por déficit parcial de esta misma enzima.

Aunque la forma más común de HSC no clásica sea el déficit parcial de la enzima *21- $\alpha$  hidroxilasa*, existen formas producidas por orden de frecuencia por la deficiencia de *11- $\beta$  hidroxilasa* y *3- $\beta$  hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 2 (HSD3B2)*<sup>13</sup>. Otras formas mucho menos frecuentes de HSC no clásica son el déficit de P450c17 (*17 $\alpha$ -hidroxilasa*, aislada o combinada con la deficiencia de *17,20 liasa*), de STAR

(“*steroidogenic acute regulatory protein*”), colesterol desmolasa y de la P450 oxidorreductasa<sup>9</sup>.

Al igual que ocurría con la PP, la HSC supone una sobreproducción androgénica que puede desencadenar un cuadro similar al SOP.

Los signos del hiperandrogenismo de la HSC no clásica son menos acentuados que los que se dan en la forma clásica y además coinciden con el inicio de la adrenarquia, ya que este periodo coincide con un aumento de la producción de esteroides androgénicos. Pueden presentar una pubarquia prematura y una aceleración de la velocidad de crecimiento que puede llegar a condicionar talla baja en la edad adulta.

La forma no clásica ocasionada por el déficit de *21 $\alpha$ -hidroxilasa*, se diagnostica con mayor frecuencia durante el periodo de adolescencia o en la edad adulta, teniendo como principales manifestaciones la presencia de hirsutismo seguido de oligomenorrea, acné y pubarquia precoz. Esta clínica es muy similar a la del SOP, síndrome que trataré de explicar más adelante.

#### Causas menos frecuentes de hiperandrogenismo en la infancia: Síndrome de Cushing, Resistencia periférica a los glucocorticoides y tumores suprarrenales productores de andrógenos

Todos estos trastornos son de muy baja prevalencia en la infancia. La presentación del **Síndrome de Cushing** suele estar ligada a la administración exógena de glucocorticoides o ACTH como tratamiento de diferentes patologías. Actualmente el tratamiento de ACTH es cada vez es más común, sobre todo en el contexto de las crisis epilépticas refractarias, como el síndrome de West sintomático y criptogénico, el síndrome de Lennox-Gastaut, el síndrome de Landau-Kleffner, síndrome de Dravet y epilepsias sintomáticas de displasias corticales<sup>14</sup>.

Aunque la presentación del síndrome de Cushing suele ser insidiosa, destaca sobre todo la ganancia ponderal como debut clínico. También puede verse acompañado de otras manifestaciones como la plétora facial, hipertensión, hirsutismo, amenorrea y retraso del desarrollo sexual<sup>15</sup>.

La **resistencia periférica a glucocorticoides** se presenta de manera excepcional, y se debe a la pérdida de función del receptor de los glucocorticoides en los

tejido diana<sup>1</sup> por mutaciones en el gen que lo codifica. La más frecuente presenta un patrón de heredabilidad de carácter autosómico dominante y produce un exceso de cortisol, ACTH y andrógenos.

Por último, cabe mencionar la presencia de **tumores suprarrenales productores de andrógenos**. Se debe sospechar este tipo de patología cuando se objete una presentación rápidamente progresiva de virilización en las niñas y pseudopubertad precoz en los niños. Analíticamente se encuentran niveles extraordinariamente altos de los andrógenos DHA, DHAS y testosterona<sup>8</sup>. Estos tumores pueden ser benignos o malignos. Se diagnostican a través de mediciones analíticas de estas hormonas junto con pruebas de imagen (TAC y RM). No presentan un claro patrón específico que permita discernir de la benignidad o malignidad del tumor antes de su análisis anatomopatológico, aunque pueden identificarse hallazgos indirectos de malignidad como la invasión precoz de la cápsula suprarrenal o de otros tejidos.

### **Hiperandrogenismo en la adolescencia: síndrome de ovario poliquístico.**

El SOP es la patología metabólica más prevalente en nuestro medio. Afecta de manera fisiopatológica, psicológica, y reproductiva, pudiendo llegar a tener severas consecuencias sobre la salud de las mujeres que lo sufren (*Figura 5*). Es la primera causa de infertilidad en mujeres adultas. Por lo tanto es de especial interés su diagnóstico precoz en adolescentes. Este diagnóstico precoz es vital para evitar las profundas repercusiones y así asegurar un tratamiento que minimice la repercusión que pueda tener.

La prevalencia del síndrome de ovario poliquístico oscila, mujeres premenopáusicas entre un 6% y un 20%<sup>16</sup>. Sin embargo, estos parámetros varían según la procedencia de las distintas poblaciones sometidas a estudios y los criterios diagnósticos aplicados en las mismas. En Italia, se estudio una población de adolescentes entre los 16 y 19 años, en la que se determinó que un 10% de ellas presentaban irregularidades menstruales, 17% clínica de hiperandrogenismo (siendo el principal signo el hirsutismo), 7% con hiperandrogenemia, sola o combinada con manifestaciones clínicas de hiperandrogenismo, y un 4% con SOP<sup>17</sup>. Los criterios diagnósticos utilizados para el diagnóstico, los cuales trataré de desarrollar más adelante, son los criterios NIH, los Criterios de Rotterdam y los de “*Androgen Excess Society*” (AES).

Manifestaciones del SOP	Prenatal Infancia Adolescencia Edad Reproductiva Postmenopausia				
	<b>Reproductivas</b>			Irreg. menstr. →	
	Pubarquia prematura	Hirsutismo →			
		Acné →			
					Infertilidad
<b>Metabólicas</b>	Restricción de crecimiento uterino	Insulinorresistencia →	Obesidad →		
		Alt. Tolerancia a la glucosa →			
		DM 2 →			
		Dislipemia →			
					Enf. cardiovascular
<b>Cáncer</b>				CA endometrial	?
<b>Trastornos Psicológicos</b>	↓ autoestima, ansiedad, depresión ↓ rendimiento escolar				

Figura 5: Modificada tomada de Roldán MB<sup>2</sup>. Manifestaciones clínicas del SOP a lo largo de las diferentes etapas del desarrollo evolutivo.

Se trata, por tanto, de una alteración a largo plazo de etiología multifactorial caracterizada por la disfunción ovulatoria, en el contexto de una situación de un estado inflamación e hiperandrogenismo.

El SOP en los últimos años se ha reflejado en el crecimiento exponencial del número de publicaciones y estudios, alcanzando su punto álgido en 2016<sup>18</sup>. No obstante, este interés no se ha visto reflejado a nivel de las asociaciones internacionales, ya que no existen unos criterios estandarizados para la población infantil y adolescente que se ajusten al reto diagnóstico que presenta esta patología en dichos grupos de edad.

La etiología del SOP, a día de hoy, sigue siendo de origen incierto, si bien es conocido el papel central que adquiere el hiperandrogenismo en la génesis de la enfermedad.

Aunque en la población adolescente con SOP predominan la disfunción ovárica y el hiperandrogenismo, estas mismas alteraciones, características del SOP, son extremadamente difíciles de diferenciar de las propias de dicha edad evolutiva.

Todo ello justifica la creciente preocupación e inminente necesidad de ajustar y estandarizar los criterios diagnósticos a la población adolescente e infantil, de manera que

no se alargue el diagnóstico más allá de dos años posterior a la pubarquia. Así se podría aplicar un tratamiento y una intervención en el estilo de vida de forma precoz. De esta manera se posibilitaría una menor disfunción ovárica y una actuación sobre los niveles de andrógenos causantes de signos como el hirsutismo y acné entre otros así como la perpetuación de los mismos en la edad adulta.

Además, han de tenerse en cuenta los factores de susceptibilidad que pueden participar en el desarrollo del SOP. Entre estos factores se encuentran los antecedentes familiares, el bajo peso al nacimiento, la pubarquia prematura, la edad de menarquia y un menor tamaño con respecto a la edad gestacional correspondiente<sup>19</sup>. También se especula la participación de factores como IGF-1, el ratio LH/FSH y la participación de la hormona antimulleriana (AMH).

## DISCUSIÓN

Para entender el desarrollo del SOP es necesario tratar los pilares sobre los cuales se desarrolla que son el hiperandrogenismo, el hiperinsulinismo y resistencia periférica a la insulina y la obesidad. Todos estos factores se encuentran relacionados entre sí en un círculo vicioso sobre el que se asienta la sintomatología y las repercusiones de esta patología. La adolescencia es la etapa en la que las mujeres con SOP desarrollan, en la mayoría de los casos, el estado de hiperandrogenismo y anovulación característicos de esta patología.

### Hiperandrogenismo en el SOP

La base de la patogenia del SOP es la sobreproducción de esteroides androgénicos. Aunque su etiología es discutida, se especula que el SOP podría ser el resultado de un círculo vicioso entre el hiperandrogenismo y el hiperinsulinismo<sup>15</sup>.

La instauración del hiperandrogenismo es de origen multifactorial. La mayoría del exceso de esteroides androgénicos proviene del ovario, aunque también pueden tener procedencia extraovárica. Se ha llegado a especular que el hiperandrogenismo es consecuencia de la falta de maduración completa del eje hipotalámico-hipofisario-ovárico durante la adolescencia. De manera similar, los ciclos anovulatorios prolongados son simplemente típicos de desarrollo puberal, en lugar de una manifestación temprana del SOP<sup>18</sup>.

En el ovario, la esteroidogénesis está regulada por las gonadotropinas, las cuales actúan sobre la señalización y sobre los diferentes mecanismos de las células ováricas. La síntesis de andrógenos tiene lugar en las células de la teca pertenecientes al ovario. Este proceso se lleva a cabo a partir de la señalización de la *CYP17A1* o *17-alfahidroxilasa*. Esta enzima pertenece al citocromo P450, transforma la pregnenolona en dehidroepiandrosterona (DHEA) y la progesterona en androstenediona. Estos andrógenos son procesados además por la enzima aromatasa, *CYP19*, gracias a la estimulación de FSH sobre la capa granulosa. Al igual que ocurría en la PP, el resultado es una sobreproducción de andrógenos intraováricos que también crean un estado de hiperinsulinismo.

Dentro del contexto de esta hiperproducción hormonal existen cambios en la producción de pulsos de GnRH por parte del hipotálamo. De hecho los niveles

aumentados de andrógenos hacen que los pulsos de producción de GnRH/LH sean disfuncionales. Esto produce un “feedback” negativo a nivel de la esteroidenogénesis ovárica por el aumento de LH.

Este “feedback” negativo local que ejerce la hormona LH perpetua el hiperandrogenismo de base. Además, existe un déficit de secreción de la hormona FSH. Esta hormona actúa sobre el ovario de manera que se produce un “secuestro folicular” y, como resultado, los niveles de aromatasa bajan. Todo ello se traduce en una mayor acumulación de andrógenos al no ser posible la conversión de los mismos a estrógenos por el déficit de la enzima aromatasa.

Se ha estudiado la influencia de la hormona antimulleriana (AMH) en el contexto de hiperandrogenismo que se da en las adolescentes con SOP. Los niveles elevados de AMH son un hallazgo constante en adultas con SOP, aunque aun no se han estandarizado los niveles de corte para los distintos métodos utilizados. Pudiera ser que una disregulación de los niveles aumentados de AMH en adolescentes con SOP contribuyera al aumento de los niveles de LH. Además se ha descrito que la administración central de AMH, en modelos animales, incrementa el reclutamiento de las neuronas GnRH dependientes. Estas neuronas, que expresan el receptor *AMHR2* de AMH<sup>20</sup>, incrementarían la secreción de LH a través de esta vía de manera dosis dependiente. Aunque este mecanismo aun no ha sido estudiado en humanos, se considera posible la participación de AMH en el contexto de hiperandrogenismo del SOP.

### Factores genéticos

La agregación familiar observada en las pacientes con SOP varía entre un 20 y un 40% de los parientes de primer grado<sup>21</sup>. Esto sugiere la existencia de una base genética que lo justifique. Aunque no hay ninguna causa genética que haga desarrollar en todos los casos esta patología, si que se han hallado genes que, junto con otros factores predisponentes, ya sean ambientales o adquiridos (como la obesidad) pueden dar como resultado el desarrollo de SOP. Las bases genéticas y epigenéticas de este síndrome han sido estudiadas en diferentes poblaciones a través de estudios de asociación del genoma completo o “*genome-wide association studies*” (*GWAS*). Se han llegado a identificar 11 loci de riesgo independiente en el SOP<sup>22</sup>. En poblaciones europeas, por estas mismas técnicas, se han confirmado la participación de los genes *GATA4/NEIL2b*, *C9orf3*, *KCNA4/FSHBb*, *KCNA4/FSHB* en el estudio de Geoffrey Hayes en 2015<sup>23</sup> y de *ERBB4c*, *THADA*, *RAD50c*, *YAP*, *FSHB*, *KRR1c* en el estudio de Day<sup>24</sup> en la etiopatogenia del

SOP. También han sido estudiadas poblaciones asiáticas en las que se objetiva un mayor número de loci.

Dentro de la heterogeneidad racial y étnica de estos estudios se ha centrado la atención en la investigación del locus *DENND1A*, el cual se encuentra sobre-expresado en mujeres con SOP. Este locus podría tener importancia como finalidad terapéutica ya que sus productos de transcripción (*DENND1A.V2*) están implicados en la producción de andrógenos por parte de las células de teca del ovario.

Además, recientes estudios sobre la epigenética de la enfermedad han comprobado que el hiperandrogenismo induce alteraciones epigenéticas en los genes *PPARG1*, *NCOR1* y *HDAC3* de las células de la granulosa<sup>21</sup>. Esto hace muy probable la implicación de dichos genes en la disregulación ovárica que se da en las pacientes con SOP. Al igual que estos últimos, también se ha observado un aumento de la metilación del gen *CYP19A1*, el cual condiciona una disminución de la actividad de la enzima aromatasa, y por tanto, es partícipe de la génesis del hiperandrogenismo de las mujeres con SOP (Figura 6).

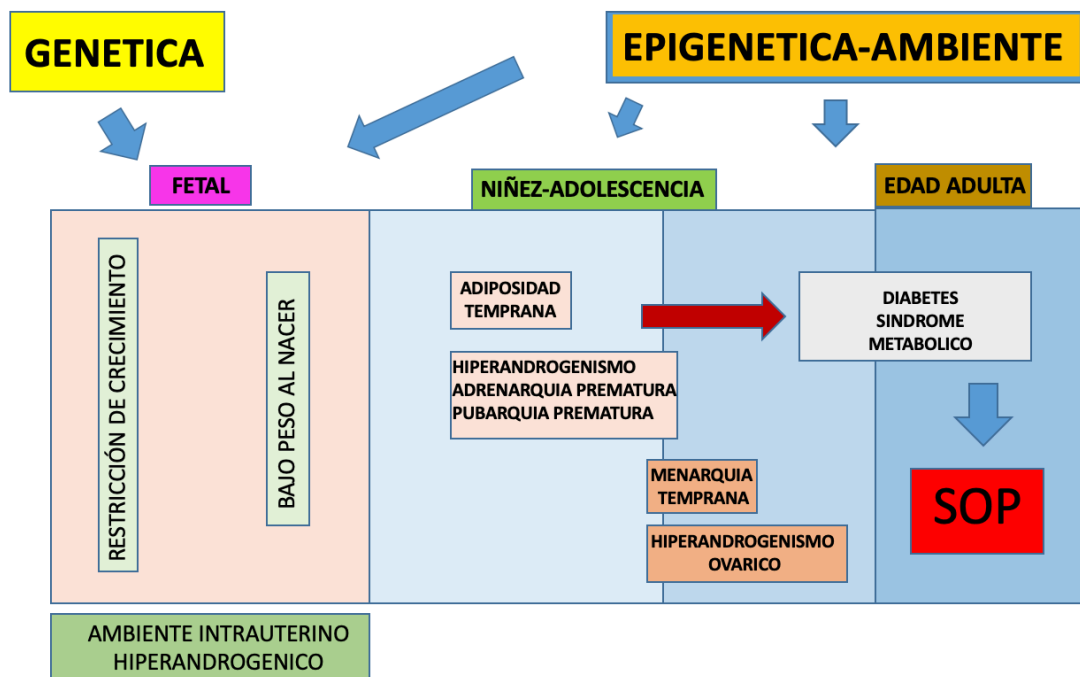


Figura 6: Modificada tomada de Concha CF y col <sup>20</sup>: Influencia de los factores genéticos y epigenéticos en el desarrollo del SOP.

No obstante, han sido dos genes, pertenecientes a la región de LHCGR, *STON1-GTF2AIL* y *LHCGR*, los que se ha observado que están sobreexpresados en mujeres con



SOP<sup>22</sup>. El exceso de una producción ovárica de LH en mujeres con SOP está producida por la sobreexpresión de *LHCGR*. Esto ocasiona, como se ha explicado con anterioridad, una sobreproducción de andrógenos. Sin embargo, esta sobreexpresión sólo se ha podido probar en mujeres sin obesidad, ya que en mujeres obesas los resultados fueron similares a los de los controles. Además, de manera sinérgica, se ha observado el alelo de susceptibilidad del SOP en el gen *FSHB*, el cual se asocia a niveles de FSH circulantes más bajos<sup>22</sup>. Todo ello condiciona un aumento de los niveles de LH y un descenso de los de FSH, alteración presente en las mujeres con SOP.

	<u>ACCIÓN</u>	<u>LUGAR DE ACCIÓN</u>
<b>DENND1A</b>	Aumento de la producción de andrógenos	Ovario
<b>LHCGR</b>	Exceso de producción de LH, en consecuencia aumento de la producción de andrógenos	Ovario
<b>FSHB</b>	Disminuye los niveles de FSH, en consecuencia aumenta los de LH	Ovario
<b>EPHX1</b>	Disminuye la enzima epóxido hidrolasa y por lo tanto disminuye la transformación de los productos de la aromatasa, causando exceso de andrógenos	Sangre periférica
<b>INSR</b>	Insulinorresistencia	Tejido adiposo

Tabla 2: Principales alteraciones genéticas relacionadas con el SOP.

Con respecto a la síntesis androgénica, también se ha estudiado la hipermetilación del factor *EPHX1* en mujeres con SOP, el cual codifica la enzima epóxido hidrolasa. Esta enzima es necesaria para la degradación de los productos de la aromatasa en sangre periférica<sup>18</sup>, y por lo tanto una alteración en la misma supone un exceso de andrógenos periféricos.

En mujeres obesas, se ha determinado que el *INSR* es considerablemente menor. Este gen está relacionado con la presencia de insulinorresistencia en SOP<sup>22</sup>.

Estos hallazgos sugieren que los mecanismos por los que se origina el SOP son

diferentes en mujeres con obesidad y sin ella, y que esta está fuertemente ligada al desarrollo de la insulinoresistencia.

La implicación genética y epigenética suponen factores de susceptibilidad que, en conjunto con los factores ambientales, llevan al desarrollo del hiperandrogenismo y la insulinoresistencia características del SOP.

No obstante, los estudios genéticos presentan gran dificultad a la hora de la práctica clínica ya que el SOP es una enfermedad con gran heterogeneidad genética y fenotípica, en la cual aun no se han dilucidado los patrones predisponentes y los factores ambientales que hacen desarrollar la enfermedad. No hay datos publicados en adolescentes.

#### Hiperinsulinemia y resistencia periférica a la insulina

La resistencia periférica a la insulina así como los niveles aumentados de esta, son un hallazgo habitual en las niñas y adolescentes que sufren SOP. Se trata de una manifestación frecuente, independiente del hiperandrogenismo. Aún así el exceso de andrógenos está estrechamente ligado a la resistencia periférica de la insulina e hiperinsulinismo, ya que se han encontrado fenotipos relacionados en mujeres con mutaciones en genes relacionados<sup>25</sup>. Además, la resistencia periférica de la insulina intensifica la acción de los andrógenos sobre la LH, incrementándola de manera indirecta. De esta manera el hiperandrogenismo se vuelve más acusado.

La insulina también actúa de manera directa a través de los receptores insulínicos del ovario, aumentando los niveles de esteroidogénesis. Se especula que pueda estimular la actividad de *CYP17A1* en el ovario y glándulas suprarrenales en mujeres que sufren SOP.

Los niveles de insulina y de IGF-1 están aumentados de manera fisiológica durante el desarrollo puberal. La IGF-1 es una hormona de estructura similar a la insulina que juega un papel fundamental en el desarrollo infantil. Los niveles más elevados de IGF-1 se dan durante la pubertad, aunque en la edad adulta sigue jugando un papel importante a nivel metabólico (*Figura 4*).

Existen ciertos estudios que sostienen que tanto la insulina como IGF-1 pueden llegar a relacionarse con la LH de manera sinérgica, incrementando la producción de andrógenos en las células de la teca<sup>18</sup>. Aunque es de resaltar que su acción no solo se

limita a este nivel.

Es importante remarcar que la acción metabólica de la insulina es tejido-selectiva. De hecho, en las adolescentes con SOP esta resistencia a la insulina se objetiva sobre todo a nivel del músculo esquelético, tejido adiposo e hígado. Sin embargo de manera paradójica, la sensibilidad a la insulina esta aumentada en los ovarios y glándulas suprarrenales, haciendo que haya una mayor producción de andrógenos<sup>18</sup>.

Indirectamente la insulina también exacerba el exceso de andrógenos reduciendo la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG). De esta forma aumenta la biodisponibilidad de los andrógenos libres, sobre todo de testosterona<sup>19</sup>.

Además, hay que tener en cuenta el papel que juega la obesidad sobre la resistencia a la insulina. El exceso de tejido adiposo llega a crear un estado proinflamatorio. Los adipocitos de la grasa visceral comenzarían a secretar ácidos grasos libres y citoquinas proinflamatorias, como el *factor de necrosis tumoral  $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), *interleucina 6* (IL-6), leptina y resistina<sup>26</sup>. La elevación de todos estos marcadores incrementan los niveles periféricos de insulina y acentúan la resistencia a esta en adolescentes con SOP<sup>27</sup>.

La hiperinsulinemia, a pesar de ser un hallazgo frecuente en las adolescentes con SOP, al igual que la obesidad, no está dentro de los criterios diagnósticos, a pesar de que ambas juegan un papel fundamental en la fisiopatología de la enfermedad.

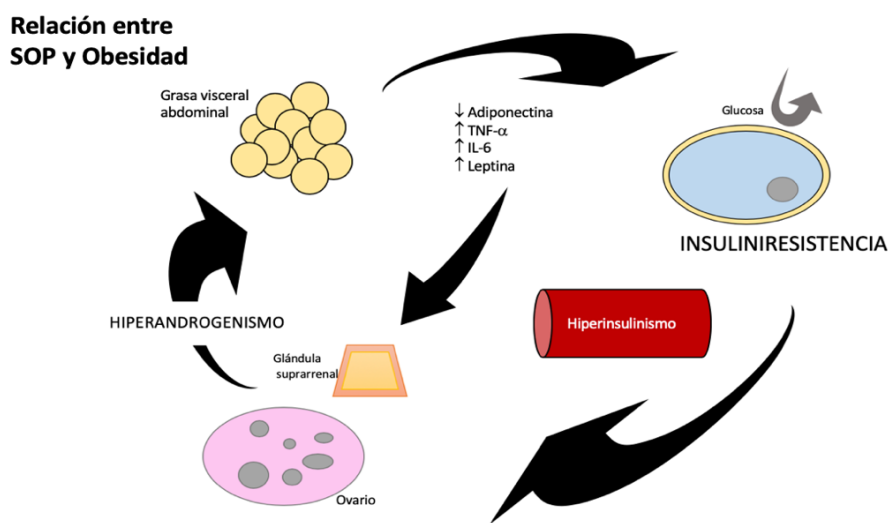
#### Obesidad e hiperandrogenismo en adolescentes

La prevalencia de la obesidad varía entorno a un 35-60% en las mujeres adultas con SOP<sup>28</sup>. Sin embargo, la prevalencia de la obesidad en adolescentes con SOP no es tan clara, de hecho parece ser menor que en la población adulta.

El exceso de andrógenos e hiperinsulinemia en la adolescencia podría estar de cierta manera influido por la restricción del crecimiento prenatal<sup>7</sup>, el cual es antecedente frecuente en el SOP. Esto podría deberse a la influencia que tendrían los andrógenos en la hepatogénesis y la formación y distribución y del tejido adiposo. Además, el bajo peso al nacimiento (menor de 2,5kg) influiría aumentando el riesgo de desarrollar masa adiposa central y resistencia a la insulina.

Dentro del exceso lipídico, las gonadotropinas así como las células de la teca del

ovario, podrían mantener la sensibilidad a la insulina a través de la producción androgénica<sup>29</sup>. La hiperproducción de gonadotropinas, así como el aumento de producción de los andrógenos ováricos mediado por la secreción aumentada de LH, podría ser un mecanismo que intentara proteger a las niñas prepuberales de una composición adiposa anómala. De esta manera, en el intento de una adaptación evolutiva, el organismo haría un esfuerzo por acelerar el crecimiento puberal y facilitaría su progresión hacia la vida reproductiva, y por tanto se podrían justificar los hallazgos que se encuentran a través de las diferentes etapas del desarrollo en relación con el hiperandrogenismo (*Figura 8*).



*Figura 7: Modificada tomada de Escobar-Morreale HF y col<sup>30</sup>.: Relación de obesidad y SOP.*

Por otro lado, la obesidad supone un aumento del riesgo cardiovascular. Y aunque ésta no se presente de manera heterogénea y existan variaciones según las influencias genéticas y raciales en el transcurso de la enfermedad, es un hallazgo frecuente cuyo tratamiento no se ha de subestimar.

En las adolescentes con SOP se ha descrito una disfunción de las células  $\beta$ -pancreáticas, lo que conlleva un mayor riesgo de desarrollar de DM 2 y síndrome metabólico. Junto con la obesidad, esto conlleva un aumento considerable del riesgo cardiovascular en el futuro, y un incremento de la morbimortalidad.

Así pues, se han descrito otro tipo de alteraciones en el sistema neuroendocrino, tal y como los cambios en la producción de gonadotropinas y disregulación de la

señalización GABA. Esto refleja la complejidad de este síndrome y las posibles vías de investigaciones futuras del mismo.

### Clínica

El diagnóstico del SOP se basa en los hallazgos clínicos y bioquímicos relacionados con el hiperandrogenismo, descartando otras posibles causas.

El hirsutismo, principal motivo de consulta, es el crecimiento excesivo de vello en mujeres en zonas de distribución masculina. No ha de confundirse este concepto con el de hipertrichosis, que es el crecimiento de vello en cualquier zona corporal con un excesivo aumento del grosor y cantidad. La severidad del hirsutismo no está correlacionada con los niveles de andrógenos, y las diferencias están marcadas más bien por factores genéticos/epigenéticos. El poco tiempo de evolución puede hacer que el hiperandrogenismo se manifieste de una forma moderada sobre todo en los primeros años postmenarquia<sup>31</sup>.

El grado de hirsutismo se valora a través de la escala de Ferriman-Gallwey (*Figura 9*), modificada para adolescentes. Consiste en un diagrama en el que se cuantifica por zonas el exceso de vello y sus características de distribución en diferentes áreas del cuerpo (labio superior, barbilla, brazos, torso, abdomen inferior, espalda superior y zona lumbar y muslos). De esta manera se obtiene una puntuación como resultado del sumatorio de las diferentes zonas. La puntuación varía de 1 a 4 en cada zona (siendo el valor máximo el equivalente de vello en el género masculino)<sup>32</sup>.

A la hora de aplicar esta escala, se ha de tener en cuenta raza y etnia de la paciente. En algunos casos el hirsutismo puede no llegar a ser valorable según estos factores. Por ejemplo, en adolescentes asiáticas, hay una menor cantidad de vello corporal que en su equivalente europeo de raza caucásica. Una puntuación de la escala Ferriman Gallwey menor de 2-3 se considera normal, por lo que se debería sospechar un posible hirsutismo por exceso de andrógenos a partir de valores mayores de 2-6.

## Escala Ferriman-Gallwey modificada

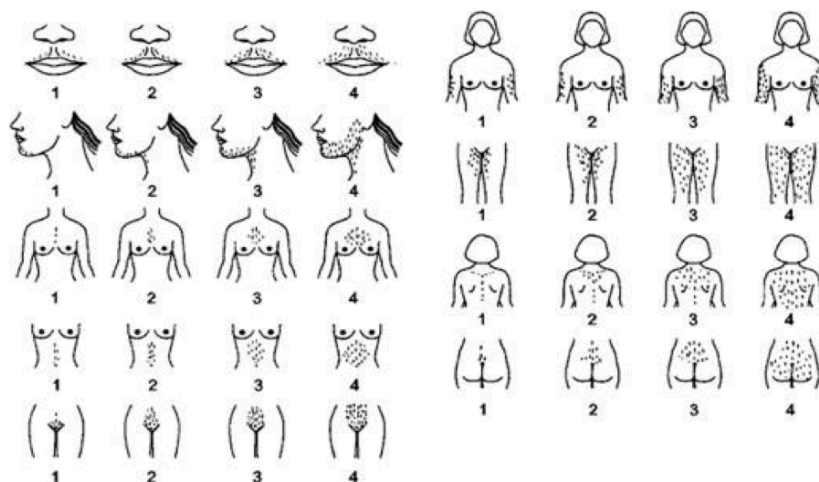


Figura 8. Modificada tomada de Yildiz BO y col.<sup>32</sup>: Escala modificada de Ferriman-Gallwey para la valoración de hirsutismo de las adolescentes con SOP.

La oligomenorrea y los ciclos anovulatorios son otras de las grandes manifestaciones del SOP. Las menstruaciones irregulares y los ciclos anovulatorios pueden verse en las primeras etapas de maduración normal en el eje hipotalámico-hipofisario-ovárico. De hecho, en el primer año después de la menarquia, alrededor del 85% de los ciclos menstruales en las adolescentes son de carácter anovulatorio. A medida que se produce el desarrollo completo y la transición a la edad adulta este porcentaje llega a bajar a un 25% a los seis años después de la menarquia<sup>33</sup>.

Por lo tanto, aun siendo difícil la valoración de estos signos ginecológicos en la adolescencia, es necesario diferenciar la oligomenorrea, debido al SOP, de la fisiología normal del desarrollo puberal. Se consideran patológicos los ciclos de duración de menos de 19 días o más de 45, así como la ausencia de menarquia a los 16 años o incluso la oligomenorrea, que persiste más allá de 2 años postmenarquia<sup>18</sup>. No obstante, existen otros patrones como la hemorragia disfuncional uterina y la metrorragia, que se manifiestan, según un nuevo estudio, en el 33% de adolescentes con SOP<sup>34</sup>.

El acné también es un hallazgo común. Aunque se presenta con gran prevalencia en la edad adolescente, se debería sospechar de un posible exceso de andrógenos ante un acné de presentación quístico o inflamatorio, que no responda a las terapias tópicas convencionales.

Otras manifestaciones dermatológicas son la alopecia y la acantosis nigricans<sup>35</sup>. La alopecia es un signo discutido en el contexto de SOP en adolescentes, ya que su aparición no es constante ni ha sido estudiada de una manera homogénea. La acantosis nigricans es el oscurecimiento de la piel, con una mayor acentuación en pliegues y constituye un reflejo de la resistencia a la insulina. Estos dos signos, al igual que el acné, han sido motivo de discusión y a día de hoy, dichas manifestaciones no son consideradas como diagnósticas.

El exceso de andrógenos e hiperinsulinemia en la adolescencia podría estar de cierta manera influido por la restricción del crecimiento prenatal<sup>7</sup>, el cual es antecedente frecuente en el SOP. Esto podría deberse a la influencia que tendrían los andrógenos en la hepatogénesis y la formación y distribución y del tejido adiposo. Además, el bajo peso al nacimiento (menor de 2,5kg) influiría aumentando el riesgo de desarrollar masa adiposa central y resistencia a la insulina.

Además en concordancia con estos hallazgos, se especula que la obesidad pudiera ser el desencadenante de la sobreproducción de andrógenos en el SOP en mujeres predispuestas genéticamente

En la edad adulta, el SOP ha sido relacionado con el desarrollo de cáncer de endometrio y de mama<sup>36</sup>.

### Diagnóstico

El diagnóstico de SOP es de exclusión. No obstante, hay una serie de criterios que permiten diferenciar al SOP de otros trastornos endocrino-metabólicos que también puedan tener como base el exceso de andrógenos. Es necesario demostrar niveles normales de hormonas tiroideas y prolactina.

Los criterios para el diagnóstico del SOP en mujeres adultas son producto de las conclusiones de tres conferencias internacionales<sup>1</sup>. Por un lado tendríamos los criterios del Instituto Nacional de la Salud (NIH) de 1990<sup>37</sup>, los de Rotterdam de 2003<sup>38</sup> y los del consenso de “*Androgen Excess-PCOS Society*” de 2006<sup>39</sup>. Todos ellos coinciden en concluir que el eje del diagnóstico del SOP es el hiperandrogenismo y la clínica y/o hipofunción ovárica que se produce a partir del mismo. No existen ningún conjunto de criterios estandarizados para el diagnóstico durante la adolescencia, aunque se han propuesto varios por parte de autoras como *L.Ibañez*<sup>18</sup>.

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SINDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

<b>Criterios NIH</b>	<b>Criterios de Rotterdam</b>	<b>Criterios AE-PCOS</b>	<b>Criterios Sugeridos por Dra. L. Ibáñez</b>
1. Oligoovulación	1. Oligo y/o anovulación	1. Hiperandrogenismo Clínico y/o bioquímico	1. Irregularidades menstruales/ oligomenorrea
2. Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico	2. Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico	2. Disfunción ovárica (oligo-anovulación y/o Ovarios poliquísticos)	2. Evidencia de Hiperandrogenismo a. Bioquímica b. Clínica (ej. hirsutismo progresivo)
	3. Ovarios poliquísticos		

Los criterios 1 y 2 son necesarios para el diagnóstico del SOP según criterios NIH. Los criterios de Rotterdam requieren la presencia de dos de los tres criterios. Para definir el SOP según criterios AE-PCOS, es siempre necesaria la presencia de hiperandrogenismo, además de la disfunción ovárica. Para los criterios propuestos por L.Ibáñez es necesario la presencia de irregularidades menstruales y la evidencia de hiperandrogenismo (ya sea descrito por la clínica o los parámetros bioquímicos). Como criterios opcionales L.Ibáñez también describe la presencia de imagen de ovarios poliquísticos y acné quístico. Todos estos parámetros a considerar dos años postmenarquia y habiendo descartado otras causas de hiperandrogenismo. En cualquier caso, es necesario excluir otras etiologías tales como: hiperplasia suprarrenal congénita, tumores secretores de andrógenos e hiperprolactinemia.

*Tabla 2. Modificada tomada de Roldán M<sup>1</sup> e integrada con los criterios propuestos por L.Ibáñez en 2015(18)*

La determinación bioquímica del exceso de andrógenos se hace a través de la testosterona en sangre, considerando niveles por encima de 55ng/dL (1.91 nmol/L)<sup>18</sup> sugestivos de exceso de andrógenos. No obstante, este valor depende del método utilizado para su análisis. De hecho, los análisis de testosterona libres y directos, como los análisis radiométricos o ligados a enzimas, no deben usarse preferiblemente en la evaluación del hiperandrogenismo bioquímico en el SOP, ya que demuestran una sensibilidad y precisión deficientes<sup>40</sup>.

Como ya se ha mencionado con anterioridad, las irregularidades menstruales no han de ser utilizadas como criterio diagnóstico en SOP en adolescentes<sup>19</sup> y pueden ser consideradas normales hasta unos 5 años aproximadamente después de la menarquia. Sin embargo, pueden ser un signo de hiperandrogenismo, sobre todo si difieren mucho de la presentación normal en las adolescentes. Se ha intentado vincular estas irregularidades con la imagen de ecografía ovárica.

La ecografía ginecológica constituye un pilar utilizado en el diagnóstico de SOP en la edad adulta, aunque no es del todo concluyente. Durante la adolescencia no adquiere un papel tan relevante, y el diagnóstico del SOP en esta población no debería basarse solamente en las irregularidades menstruales y la imagen de apariencia poliquística en la ecografía. Sobre todo si no han transcurrido al menos dos años después de la menarquía<sup>22</sup>.



Tradicionalmente, la imagen ecográfica típica de los ovarios poliquísticos, se han definido con el conteo de folículos antrales (con una medida aproximada de 2 a 9 mm) con, al menos, 12 en un ovario, o un volumen ovárico mayor a 10.0 cm<sup>3</sup><sup>35</sup>. La imagen del ovario poliquístico puede llevar a confusión y condicionar un sobrediagnóstico del SOP, por lo que se ha de ceñir a una serie de criterios estrictos<sup>16</sup>. La última actualización de estos criterios se realizó en el año 2014<sup>36</sup>, y compara los nuevos métodos ecográficos con los anteriores que fueron usados para definir los criterios diagnósticos de Rotterdam en 2003. Estos criterios definen la imagen del ovario poliquístico como la presencia de un volumen ovárico  $\geq 10$  ml (criterio preferido cuando se usan frecuencias de transductor  $< 8$  MHz) y / o 25 folículos por ovario (criterio preferido cuando se usan transductores con frecuencias  $\geq 8$  MHz)<sup>41</sup>.

En cualquier caso, este tipo de imagen es común en la edad de la menarquia, por lo que podría haber aproximadamente un 50% de adolescentes que cumplieran los criterios de una morfología de ovario poliquístico<sup>33</sup>.

Aunque la ecografía transvaginal es la mejor opción para la valoración de la morfología ovárica, así como de las estructuras pélvicas, ésta con frecuencia no puede realizarse en la población adolescente, sobre todo si no han llegado a tener relaciones sexuales. Es por esto que en la actualidad se opta por la ecografía transabdominal en este grupo de edad. No obstante, esta última técnica tiene ciertas desventajas sobre la ecografía transvaginal, presentando como limitación fundamental la valoración del ovario en adolescentes obesas. Hay que tener en cuenta que un cuarto de la población adolescente con SOP presentan sobrepeso/obesidad<sup>42</sup>. El panículo adiposo dificultaría la visualización de las estructuras sometidas a estudio.

En caso de duda sobre el diagnóstico, se puede realizar una Resonancia Magnética (RM), que permite realizar una evaluación más exhaustiva y que además tiene como ventaja poder realizarla en cualquier grupo de edad sin limitaciones al no ser una prueba invasiva. La principal desventaja de esta técnica es su elevado coste<sup>32</sup>.

Además será preciso valorar el riesgo cardiometabólico de las mujeres con SOP, ya que supone un aumento considerable de la mortalidad en este grupo de pacientes. Se puede valorar la obesidad a través del índice de masa corporal y la medición de la circunferencia abdominal, la cual ofrece una aproximación más acertada sobre la cantidad de grasa abdominal<sup>16</sup>. También ha de valorarse el grado de resistencia a la insulina y

tolerancia a la glucosa por parte de estas pacientes ya que el abordaje terapéutico deberá ajustarse a estos hallazgos.

### Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial del SOP debe realizarse con otras causas de hiperandrogenismo que se den en la adolescencia. Entre estas causas he de destacar la importancia de los tumores secretores de andrógenos y los tumores de células germinales, ya que el atraso diagnóstico de estas enfermedades supone una amenaza vital. Estas patologías se caracterizan por la rapidez de la instauración del hiperandrogenismo, que se instaura de manera brusca, a diferencia del SOP, en el cual hiperandrogenismo aparece de manera más insidiosa y progresiva (*Figuras 9 y 10*).

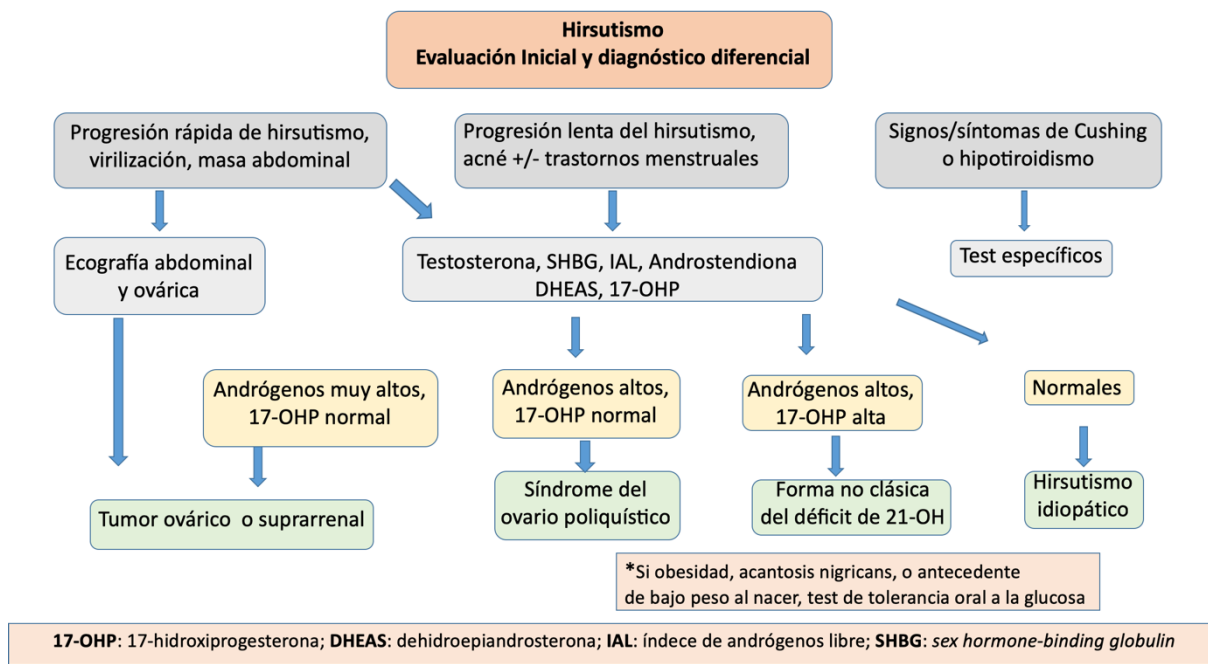


Figura 9: Evaluación del hirsutismo en adolescentes y diagnóstico diferencial modificado propuesto por L Ibáñez, y MV Marcos para los protocolos de la AEP actualizados del 2011.

### Diagnóstico diferencial de hiperandrogenismo en la adolescencia

- Tumores secretores de andrógenos
- Tumores de células germinales
- SOP
- Exposición a andrógenos exógenos (fármacos)
- Síndrome de Cushing
- HSC no clásica
- Hiperprolactinemia
- Obesidad

Figura 10: Principales diagnósticos diferenciales del hiperandrogenismo en la adolescencia.

### Obesidad y niveles de andrógenos en adolescentes

La obesidad supone un nexo común entre el SOP y los niveles de andrógenos. El estudio realizado por Ybarra M. Y col.<sup>43</sup>, mostró una mayor tasa de obesidad en adolescentes con SOP que en estudios anteriores, y de hecho presupone que la obesidad es un factor de susceptibilidad que posibilite el desarrollo de SOP. Tal y como he tratado de explicar, el diagnóstico del SOP está poco estandarizado y su detección varía según los criterios utilizados. En este estudio la prevalencia de SOP en adolescentes obesas fue de un 18,5% según los criterios de Rotterdam, 5% por los de AES, 3,1% por los de NIH y un 18,4% por los criterios propuestos por Ibáñez y col.<sup>18</sup>.

En definitiva se demostró una mayor prevalencia de obesidad en relación con SOP mayor que en estudios anteriores realizados en adultos.

Se escogió una población muestral de 9 adolescentes obesas de entre 10 y 18 años con SOP, diagnosticadas que se comparó con una población de 40 adolescentes obesas sin SOP. Además se vinculó la presencia de obesidad con los niveles de andrógenos ya que dentro de las adolescentes obesas con SOP, se objetivaron valores de testosterona total mayores a 48 ng/dl en un 55,6%, mientras que en las obesas sanas solo se hallaron dichos valores en un 10% de ellas. Tanto las irregularidades menstruales (100% en adolescentes con SOP vs. 20% de las sanas) como el hirsutismo (55,7% en adolescentes con SOP vs. 7,5% de las sanas) fueron claramente superiores a la población de adolescentes sin SOP. En contraposición otros estudios como el de Gerier y col. se determinó que la prevalencia de la obesidad en adolescentes con SOP ascendía a un 76%<sup>44</sup>.

El desarrollo de la obesidad, la hiperinsulinemia y la resistencia periférica a la insulina suponen factores de riesgo cardiovascular. Aunque la etiología del riesgo cardiovascular en mujeres con SOP es de origen multifactorial, la obesidad y la hiperinsulinemia son los eventos principales que desencadenan el síndrome metabólico y riesgo cardiovascular en estas pacientes.

No obstante estudios como el realizado por Alemzadeh R y col.<sup>45</sup>. Demuestran que es la obesidad y no la insulinoresistencia, es la que determina junto al hiperandrogenismo el estado de inflamación crónica que desarrollan las adolescentes con SOP. El grado de obesidad se correlaciona con el desarrollo de aterosclerosis y dislipemia. Se demostró que 1 de cada 3 pacientes obesas manifestaban inflamación crónica con una probabilidad del 75% de desarrollar síndrome metabólico y aterosclerosis y un 71,4% de desarrollar diabetes y aterosclerosis.

Se ha observado que el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular subclínica (incremento del grosor de las capa íntima y media de las arterias carótidas, la reducción de la elasticidad arterial y la calcificación de las arterias coronarias y la aorta), además de HTA en mujeres adultas con SOP dobla al de la población normal. La perpetuación del estado de inflamación crónica creado por la disfunción endotelial del tejido adiposo puede favorecer que las adolescentes con SOP desarrollen otras complicaciones en su vida adulta como alteraciones en la coagulación y la aparición de trombosis durante la menopausia y DM tipo 2<sup>46</sup>.

Por todo ello, la prevención de la obesidad jugaría un papel fundamental en la prevención del SOP y del riesgo cardiovascular que esta conlleva, siempre en conjunto del estado de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia que este síndrome puede asociar.

### Tratamiento

El abordaje del tratamiento del SOP ha de ser multidisciplinar. Es de vital importancia la actuación sobre los estilos de vida, en combinación con la terapia médica.

Es necesario el control de los factores de riesgo cardiovascular, tales como la hipertensión y dislipemia, así como las alteraciones del metabolismo de la glucosa.

La intervención sobre el estilo de vida se basa principalmente en dieta hipocalórica y en ejercicio físico. Se obtienen claros beneficios en la prevención del

síndrome metabólico, sobre todo con la actividad física de intensidad moderada-alta, en adolescentes y niñas de peso normal<sup>47</sup>. Por el contrario estas medidas no han demostrado ser tan eficaces en adolescentes obesas o con sobrepeso. En cuanto a la alimentación, ha de basarse en una dieta mediterránea, con un alto contenido en frutas y verduras.

El control del peso es especialmente importante ya que la obesidad en las adolescentes acentúa la severidad del SOP e incrementa la resistencia a la insulina<sup>48</sup>. En respuesta a esto, se produce un estado de hiperinsulinemia que incrementa la biodisponibilidad de los andrógenos, los cuales también se ven aumentados por la secreción a nivel del tejido adiposo.

Se ha comprobado que una pérdida de peso de un 5% a un 10% en adolescentes obesas con SOP puede llegar a subsanar parte de las irregularidades menstruales<sup>49</sup>.

El tratamiento médico se basa en el uso de medicamentos que disminuyan la resistencia a la insulina y anticonceptivos orales que permitan un control del ciclo menstrual y contribuyan a disminuir los niveles de andrógenos.

Aunque no existe un consenso sobre la necesidad de utilizar un sensibilizador de insulina algunos autores proponen el uso de metformina. Este fármaco, además del control de la resistencia a la insulina, ofrece un beneficio adicional sobre la pérdida de peso<sup>50</sup>. Puede ser utilizada sola, o en conjunto con otros fármacos. En cualquier caso nunca ha de sustituir los cambios necesarios en estilo de vida. Así, la metformina podría considerarse pacientes con un índice de masa corporal igual o mayor a 25<sup>40</sup>.

Las irregularidades menstruales y los ciclos anovulatorios durante la adolescencia suponen un reto de abordaje terapéutico, que requiere una evaluación y diagnóstico que son vitales en esta etapa para evitar posibles repercusiones en la salud de las pacientes en el futuro. Muchas veces la disfunción ovulatoria puede llegar a tener ciclos regulares por lo podrían medirse los niveles de progesterona para determinar la actividad ovulatoria.

Los anticonceptivos son la primera línea farmacológica del manejo de las irregularidades menstruales y el hiperandrogenismo en mujeres con SOP<sup>40</sup>. En cualquier caso, no hay evidencia que sugiera la superioridad de unos métodos anticonceptivos sobre otros<sup>33</sup>, aunque si se recomienda el uso de bajas dosis combinadas.

Los anticonceptivos orales actúan disminuyendo los niveles de  $5\alpha$ -reductasa causando el descenso de niveles circulantes de andrógenos, la regularización de los ciclos menstruales e incluso pueden controlar el acné y el hirsutismo a la larga.

Aunque el manejo del hirsutismo puede ser controlado por dichos anticonceptivos orales, otros antiandrógenos, como la espironolactona, acetato de ciproterona y la flutamida también son capaces de controlar la enzima  $5\alpha$ -reductasa, que es la enzima responsable de crear un ambiente de exceso androgénico local a nivel del vello terminal. El más utilizado es la espironolactona. Es un diurético ahorrador de potasio antagonista de la aldosterona que presenta pocos efectos adversos y en general es tolerado de manera satisfactoria por parte de los pacientes.

Si bien los antiandrógenos pueden ser usados en conjunto con los anticonceptivos orales en adolescentes que presenten hirsutismo severo-moderado<sup>51</sup>; no deben emplearse como primera línea de tratamiento.

Como síntesis, la evidencia indica que los anticonceptivos orales son eficaces en el tratamiento del hirsutismo al disminuir los niveles de andrógenos y aumentar la producción de SHBG. En presencia de un hirsutismo moderado-severo, a menudo será necesario añadir un antiandrógeno a la terapia hormonal<sup>48</sup>. De hecho, se aconseja que se administren después de 6 meses de terapia fallida con anticonceptivos orales y terapias cosméticas<sup>35</sup>.

Por otro lado cabe el tratamiento local sobre el vello terminal a través de foto depilación u otras medidas cosmético-estéticas.

La infertilidad es una consecuencia que padecen muchas mujeres con SOP. El tratamiento de referencia es el clomifeno utilizado solo o en combinación con la Metformina. También se ha utilizado el letrozol. Como segunda línea de tratamiento se puede considerar la administración de gonadotropinas. En casos refractarios, se aconseja la valoración de profesionales de fertilidad y reproducción asistida pudiendo llegar a considerar la indicación de fertilización in vitro.

Por último, muchas adolescentes y mujeres adultas con SOP tienen más riesgo de sufrir depresión y otros trastornos de ansiedad. Aunque la relación del SOP con estas alteraciones psiquiátricas no ha sido del todo esclarecida, los cambios hormonales y físicos que sufren las adolescentes pueden tener impacto en su estado psicológico. De

hecho las alteraciones bioquímicas pueden asociarse con una elevada morbilidad psiquiátrica por parte de estos pacientes<sup>52</sup>.

El 75% de las adolescentes con SOP acompañado de un aumento de andrógenos, desarrollan este síndrome también en la edad adulta<sup>53</sup>. Además se han realizado estudios en los que se ha objetivado que los hijos de mujeres con SOP presentan una mayor prevalencia de menor talla gestacional a la que correspondería<sup>54</sup>. Todos estos hallazgos hacen necesario que el diagnóstico y tratamiento se instauren de manera precoz. De esta manera será posible minimizar, e incluso evitar, las profundas repercusiones que tiene este síndrome en la edad adulta.

## **CONCLUSIONES**

El SOP es una patología compleja que engloba muchos factores de susceptibilidad de los cuales, a día de hoy, aún no se tiene pleno conocimiento. Sin duda el hiperandrogenismo es el eje fundamental de esta enfermedad, en conjunto con la insulinoresistencia y la obesidad, y hacen que el SOP sea una enfermedad complicada que ha de ser tratada de manera multidisciplinar.

El desarrollo del hiperandrogenismo es fundamental, y se basa sobre los pilares de la disfunción hormonal, el hiperinsulinismo y la obesidad. Todos estos factores se retroalimentan entre si y dan perpetuidad al estado de exceso androgénico.

En este trabajo he intentado plasmar como se manifiesta el hiperandrogenismo en las diferentes etapas del desarrollo y como en la adolescencia se exagera para dar lugar al SOP. Y como además las manifestaciones del SOP en la adolescencia no difieren mucho de los hallazgos típicos de esta edad (presentación de hirsutismo, acné, irregularidades menstruales...). Es por esto que el SOP supone un reto diagnóstico pero no sólo eso, también representa un compromiso terapéutico, ya que actuando sobre estos grupos de edad se podría llegar a evitar las repercusiones de esta patología en la edad adulta. Debería ser abordado sobre las variabilidades que presenten los pacientes según su raza y etnia, ya que diversos factores como el hirsutismo tienen presentaciones diferentes. El diagnóstico precoz y el tratamiento médico suponen una mejora de la calidad de vida de estas adolescentes, pero tal y como se ha expuesto, esto supondría evitar las profundas complicaciones futuras tales como la infertilidad o el riesgo cardiometabólico.

La mayor parte de los estudios dedicados al SOP tratan del síndrome en la mujer adulta, así como de sus consecuencias. Sin embargo, este diagnóstico no debería ser retrasado a la edad adulta, sino que las nuevas vías de investigación deberían ir encaminadas hacia la estandarización de criterios que posibiliten un mejor diagnóstico e intervención en la población pediátrica. Se hace necesario identificar a las diferentes manifestaciones de hiperandrogenismo desde el periodo fetal hasta la adolescencia, pudiendo encontrar así a las pacientes con factores de susceptibilidad. De esta manera se podría actuar a tiempo, sometiéndolas a una reeducación de estilos de vida y terapia médica.



Las investigaciones sobre el SOP en el pasado iban encaminadas más hacia las claves sobre la etiología y patogénesis de este síndrome (desde el desarrollo del exceso de producción androgénica a la insulinoresistencia), así como sus manifestaciones clínicas. Sin embargo, las corrientes contemporáneas enfocan su atención a las bases genéticas y epigenéticas del SOP así como su manejo terapéutico. Solo una pequeña parte de los nuevos estudios y ensayos están dirigidos a la estandarización de criterios que permitan el diagnóstico del SOP en adolescentes. No obstante, aun no ha habido ningún consenso internacional que haya aclarado los mismos. Así mismo, se están abriendo nuevas vías de investigación enfocadas sobre todo a la etiología y etiopatogenia de la enfermedad, con el fin de poder explicar su desarrollo y evolución hacia la edad adulta.

Las nuevas líneas de investigaciones futuras se centrarán en el estudio de las vías de señalización inflamatorias y de microRNA y los nuevos tratamientos dianas destinados a las mismas, con el fin de no solo mejorar la salud y el desarrollo sano de las adolescentes, sino también de evitar la progresión del SOP y poder conseguir la mínima comorbilidad en cuestiones de fertilidad y obstétricas en la edad adulta.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Roldán Martín MB, Martín Frías M, Alonso Blanco M. Hiperandrogenismo. *Pediatr Integr*. 2015;19(7):498–508.
2. Roldán Martín MB, M. Echeverría Fernández, A. Rodríguez Sánchez. Hiperandrogenismo. *Pediatr Integr*. 2011;15(7):617-690
3. Hakim C, Padmanabhan V, Vyas AK. Gestational hyperandrogenism in developmental programming. *Endocrinology*. 2017;158(2):199–212.
4. Xita N, Tsatsoulis A. Fetal Programming of Polycystic Ovary Syndrome by Androgen Excess: Evidence from Experimental, Clinical, and Genetic Association Studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 91(5):1660–1666.
5. Sir-Petermann T, Hittsfield CF, Maliqueo MF, Codner EF, Echiburu BF, Gazitua RF, et al. Birth weight in offspring of mothers with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod*. 2005; 20(8): 2122-6.
6. Stracquadiano M, Ciotta L. Low birth-weight is a PCOS risk factor for Southern-Italian women. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(5):373-377.
7. Ibanez L, Ong KK, Lopez-Bermejo A, Dunger DB, de Zegher F. Hyperinsulinaemic androgen excess in adolescent girls. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10(8):499-508.
8. Hierro FR, Ibáñez L. Hiperandrogenismo. *An Esp Pediatr* 2002; 56(4):28-33.
9. M.D. Rodríguez Arnao, M. Echeverría Fernández, A. Rodríguez Sánchez. Hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa. *Pediatr Integr*. 2011;15(7):669-676.
10. Ibanez L, Zegher F De, Potau N. Premature pubarche , ovarian hyperandrogenism , hyperinsulinism and the polycystic ovary syndrome : From a complex constellation to a simple sequence of prenatal onset. *J Endocrinol Invest* 1998;558–66.
11. Ibáñez L, Díaz R, López-bermejo A, Marcos MV. Clinical spectrum of premature pubarche. *Rev Endicr Metab Disird*. 2009 Mar;10(1):63-76.
12. Ibáñez L, Fucci A, Valls C, Ong K, Dunger D, de Zegher F. High neutrophil count in small-for-gestational-age children: contrasting effects of metformin and growth hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3435–9. doi:10.1210/jc.2005-0049.
13. Witchel SF. Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2017;30(5):520–34.
14. J. López-Pisón, A. García Oguiza, A. Sáenz de C., A. Cáceres, J. Eiras, V. Bertol, J.L. Peña-Segura. Epilepsias refractarias en pediatría. Diagnóstico y tratamiento. *Acta Pediatr Esp*. 2007; 65(4): 157-164

15. Stratakis CA. Cushing Syndrome in Pediatrics. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012;41(4):793–803.
16. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2018 May;14(5):270-284.
17. Gambineri A, Fanelli F, Prontera O, Repaci A, Di Dalmazi G, Zanotti L, et al. Prevalence of hyperandrogenic states in late adolescent and young women: epidemiological survey on italian high-school students. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 Apr;98(4):1641-1650.
18. Ibanez L, Oberfield SE, Witchel S, Auchus RJ, Chang RJ, Codner E, et al. An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. *Horm Res Paediatr.* 2017;88(6):371-395.
19. Witchel SF, Oberfield S, Rosenfield RL, Codner E, Bonny A, Ibáñez L, et al. The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome during Adolescence. *Horm Res Paediatr.* 2015;83(6):376–89.
20. Cimino I, Casoni F, Liu X, Messina A, Parkash J, Jamin SP, et al. Novel role for anti-Mullerian hormone in the regulation of GnRH neuron excitability and hormone secretion. *Nat Commun* 2016 Jan 12;7:10055.
21. Concha CF, Sir PT, Recabarren SE, Perez BF. Epigenetics of polycystic ovary syndrome. *Rev Med Chil* 2017 Jul;145(7):907-915.
22. Jones MR, Brower MA, Xu N, et al. Systems Genetics Reveals the Functional Context of PCOS Loci and Identifies Genetic and Molecular Mechanisms of Disease Heterogeneity. *PLoS Genet.* 2015 Aug(8); 1-17.
23. Gunderson KL, Steemers FJ, Lee G, Mendoza LG, Chee MS. A genome-wide scalable SNP genotyping assay using microarray technology. *Nat Genet* 2005 May;37(5):549-554.
24. Gunderson KL, Steemers FJ, Ren H, Ng P, Zhou L, Tsan C, et al. Whole-genome genotyping. *Methods Enzymol* 2006;410:359-376.
25. Witchel SF, Kahsar-Miller M, Aston CE, White C, Azziz R. Prevalence of CYP21 mutations and IRS1 variant among women with polycystic ovary syndrome and adrenal androgen excess. *Fertil Steril* 2005 Feb;83(2):371-375.
26. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, Gonzalez F. Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Fertil Steril* 2011 Mar 1;95(3):1048-58.e1-2.
27. Mendizabal B, Urbina EM. Subclinical Atherosclerosis in Youth: Relation to Obesity, Insulin Resistance, and Polycystic Ovary Syndrome. *J Pediatr* 2017 Nov;190:14-20.

28. Tsikouras P, Spyros L, Manav B, Zervoudis S, Poiana C, Nikolaos T, et al. Features of Polycystic Ovary Syndrome in adolescence. *J Med Life* 2015 Jul-Sep;8(3):291-296.
29. Brothers KJ, Wu S, DiVall SA, Messmer MR, Kahn CR, Miller RS, et al. Rescue of obesity-induced infertility in female mice due to a pituitary-specific knockout of the insulin receptor. *Cell Metab* 2010 Sep 8;12(3):295-305.
30. Escobar-Morreale HF, Samino S, Insenser M, Vinaixa M, Luque-Ramírez M, Lasuncion, MA, et al. Metabolic heterogeneity in polycystic ovary syndrome is determined by obesity: plasma metabolomic approach using GC-MS. *Clin Chem* 2012 Jun;58(6):999-1009
31. Li R, Qiao J, Yang D, Li S, Lu S, Wu X, et al. Epidemiology of hirsutism among women of reproductive age in the community: a simplified scoring system. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012 Aug;163(2):165-169.
32. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update*. 2009;16(1):51-64.
33. Rothenberg SS, Beverley R, Barnard E, Baradaran-shoraka M, San JS. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018 Apr;48:103-114.
34. Maslyanskaya S, Talib HJ, Northridge JL, Jacobs AM, Coble C, Coupey SM. Polycystic Ovary Syndrome: An Under-recognized Cause of Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents Admitted to a Children's Hospital. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2017 Jun;30(3):349-355.
35. Quatrano NA, Loechner KJ. Dermatologic manifestations of endocrine disorders. *Curr Opin Pediatr*. 2012;24(4):487-93.
36. Harris HR, Terry KL. Polycystic ovary syndrome and risk of endometrial, ovarian, and breast cancer: a systematic review. *Fertil Res Pract*. 2016;2:14:1-14.
37. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. En: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, eds. *Polycystic ovary syndrome*. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1992. p. 377-84.
38. 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: 41-7.
39. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Position statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 4237-45.
40. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2018 Aug;110(3):364-379.

41. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update* 2014 May-Jun;20(3):334-352.
42. Peña AS, Metz M. What is adolescent polycystic ovary syndrome? *J Paediatr Child Health*. 2018 Apr;54(4):351-355.
43. Ybarra M, Franco RR, Cominato L, Sampaio RB, Sucena da Rocha SM, Damiani D. Polycystic Ovary Syndrome among Obese Adolescents. *Gynecol Endocrinol* 2018 Jan;34(1):45-48.
44. Geier LM, Bekx MT, Connor EL. Factors contributing to initial weight loss among adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2012;25:367-70.
45. Alemzadeh R, Kichler J, Calhoun M. Spectrum of metabolic dysfunction in relationship with hyperandrogenemia in obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2010 Jun;162(6):1093-9.
46. Melo AS, Dias SV, Cvallirde C, Cardoso VC, Bettiol H, Barbieri MA, Ferriani RA, Vieira CS. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: multifactorial assessment from the foetal stage to menopause. *Reproduction* 2015 Jul;150(1):R11-24.
47. Moran LJ, Ko H, Misso M, Marsh K, Noakes M, Talbot M, et al. Dietary Composition in the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review to Inform Evidence-Based Guidelines. *J Acad Nutr Diet*. 2013;113(4):520-45.
48. Kamboj MK, Bonny AE. Polycystic ovary syndrome in adolescence: diagnostic and therapeutic strategies. *Transl Pediatr*. 2017;6(4):248-55.
49. Toscani MK, Mario FM, Radavelli-Bagatini S, Wiltgen D, Matos MC, Spritzer PM. Effect of high-protein or normal-protein diet on weight loss, body composition, hormone, and metabolic profile in southern Brazilian women with polycystic ovary syndrome: a randomized study. *Gynecol Endocrinol* 2011 Nov;27(11):925-930.
50. Glueck CJ, Wang P, Fontaine R, Tracy T, Sieve-Smith L. Metformin to restore normal menses in oligo-amenorrheic teenage girls with polycystic ovary syndrome (PCOS). *J Adolesc Health* 2001 Sep;29(3):160-169.
51. Moghetti P, Tosi F, Tosti A, Negri C, Misciali C, Perrone F, et al. Comparison of spironolactone, flutamide, and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 Jan;85(1):89-94.
52. Glueck CJ, Wang P, Fontaine R, Tracy T, Sieve-Smith L, Dowdy D. Emotional Needs of Teens With Polycystic Ovary Syndrome. *J Pediatr Nurs*.

2012;29(1):55–64.

53. Witchel SF, Roumimper H, Oberfield S. Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2016 Jun;45(2):329-344.
54. Sir-Petermann T, Hitchensfeld C, Maliqueo M, Codner E, Echiburu B, Gazitua R, et al. Birth weight in offspring of mothers with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2005 Aug;20(8):2122-2126.

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar, me gustaría agradecer a mi tutora, la doctora Belén Roldán por haberme guiado y acompañado durante todo el proceso de elaboración de este trabajo de fin de grado. También me gustaría agradecer a la doctora Cristina Camarero por haberme permitido realizar este proyecto en el Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Ramón y Cajal. Ha sido un verdadero honor haber sido alumna de la Universidad de Alcalá de Henares y haberme podido formar en éste hospital. Gracias a todos aquellos profesores que me han recibido con una sonrisa en sus consultas, pero sobre todo, gracias a todos aquellos que no solo me han enseñado esta ciencia tan inexacta y particular como es la Medicina, sino que también me han dado lecciones de humildad respeto y compasión. Porque la Medicina no está solo en los libros.

A mis padres, Fernando y Ana, gracias por no haber dudado de mí ni siquiera cuando yo misma no me creía capaz. Sin vuestro apoyo, no hubiera sido posible superar todos los obstáculos que se me han presentado. Me habéis enseñado el verdadero significado del sacrificio y la perseverancia, y sobre todo que rendirse nunca es una opción. Sois mi ejemplo a seguir, gracias por ayudarme a perseguir mis sueños, siempre estaré orgullosa de vosotros.

A mi hermano, gracias por haberme cuidado todos estos años, y por hacerme recordar que hay vida más allá de los libros y de los apuntes, siempre me haces recordar lo verdaderamente importante.

Y por último a mi abuelo Tomás, gracias por haberme transmitido tu amor a la Medicina desde que era pequeña, por haberme animado a leer y por alimentar mi curiosidad de todas esas enfermedades que he terminado estudiando a lo largo de todos estos años. Espero que allá donde estés, te sientas orgulloso.