

Data d'elaboració: agost 2018

ID: G008

Títol: SÍNDROME DE L'OVARI POLIQUÍSTIC: PROTOCOL DE TRACTAMENT EN DONES SENSE DESIG GENÈSIC

Paraules clau:


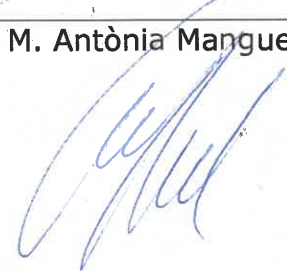
Versió núm.: 1

Elaboració

Adaptació

Actualització

COMISSIÓ / COMITÈ / GRUP DE TREBALL (si s'escau):

Autors (marcar el coordinador)	Serveis / Àrea	Directors de Servei/Unitat i signatures
Juan José Espinós Gómez Marta Bailón Queiruga	Ginecologia i Obstetrícia	Dra. Elisa Llurba 
Anna Feliu Ribera	Farmàcia	Dra. M. Antònia Mangués 

Àmbit d'aplicació del Protocol/GPC:

Ambulatori

Hospitalització

Laboratori

Rehabilitació

Urgències

Quirúrgic

Diagnòstic per la Imatge

El protocol/guia conté fàrmacs que afecten a pacients ingressats o de dispensació ambulatoria hospitalària? Sí No

Si la resposta és afirmativa, data de revisió pel Servei de Farmàcia: 08/08/2019

Data d'entrada al PQA:

Data d'institucionalització: 28/11/2019

SÍNDROME DE L'OVARI POLIQUÍSTIC: PROTOCOL DE TRACTAMENT EN DONES SENSE DESIG GENÈSIC

Agost 2018, Dr. JJ Espinós i Dra. M Bailón

1. INTRODUCCIÓ

La síndrome de l'Ovari Poliquístic (SOP) constitueix l'endocrinopatia més freqüent en dones en edat reproductiva, amb una incidència entre el 6-21%, i també és la forma més comú d'anovulació crònica (70-90% casos) ^{1,2}.

Es tracta d'una síndrome heterogènia en quant a presentació, evolució en el temps i conseqüències a curt i llarg termini.

Pel que fa a la seva etiopatogènia, encara desconeguda, es considera una entitat genèticament complexa en la que el fenotip vindrà determinat per la combinació de diferents variants genètiques amb factors ambientals i el diferents hàbits de vida de cadascuna de les dones afectes.

Com a eix central, en la SOP hi ha una alteració de l'esteroidogènesi, amb predomini de la síntesi d'andrògens, i del desenvolupament fol·licular ovàric ja sigui intrínsecs o afavorits per alteracions extraovàriques com l'hiperinsulinèmia conseqüència de un augment de les resistències perifèriques a la insulina, l'hiperandrogenisme d'origen adrenal o les alteracions en la síntesi i secreció de GnRH i gonadotropines ^{1,2}.

2. MANIFESTACIONS CLÍNiques

Alteracions menstruals (70%)

Caracteritzades per un ritme menstrual irregular, amb menor freqüència en forma de **oligomenorrea (>35 dies o menys de 8 cicles/any) o amenorrea primària (als 15 anys o tres anys post-telarquia) o secundària (més de 90 dies)**, en la majoria de casos perceptible ja des de la menarquia ³.

Derivades de l'hiperandrogenisme:

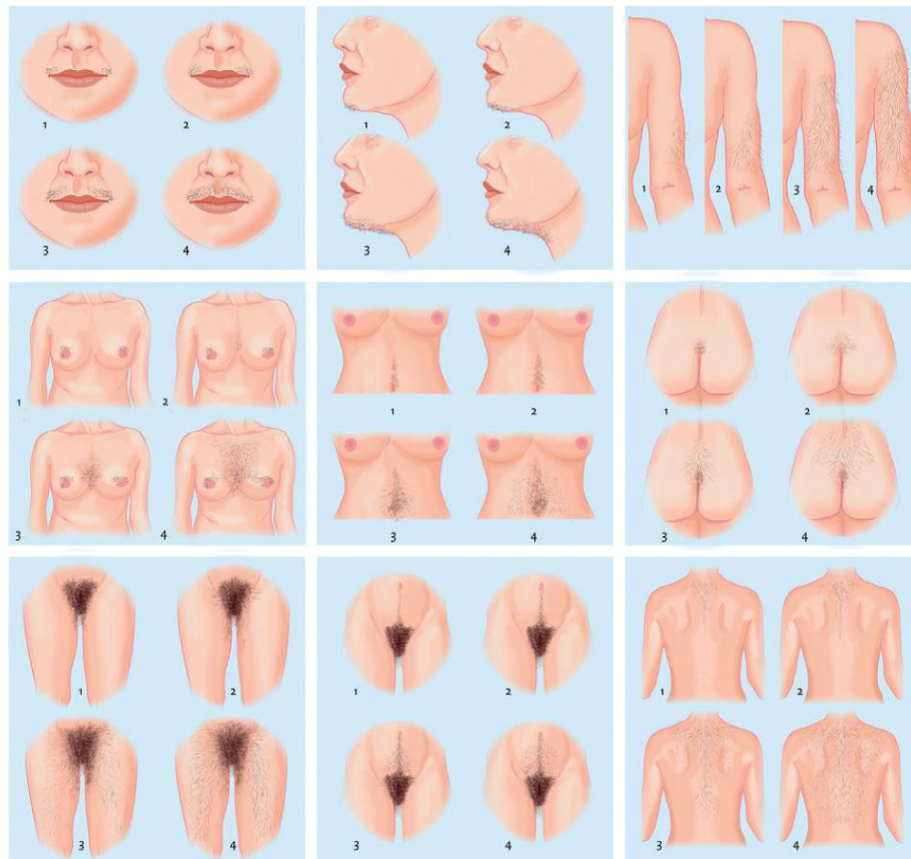
- Hirsutisme (50-60%): Excés de pèl terminal (gruixut, pigmentat) a zones androgèniques .

Per avaluar-lo s'utilitza l'escala semi objectiva modificada de **Ferriman-Gallway**, en què s'objectiva i es quantifica la presència de pèl terminal en 9 zones del cos (llavi superior, barbata, braç, pit, abdomen superior, abdomen inferior, esquena superior, esquena inferior, cuixa). S'adjudica una puntuació del 0 al 4 a cada zona corporal, en



què 0 correspon a “no excés de pèl terminal” i 4 a “zona completament coberta per pèl terminal”.

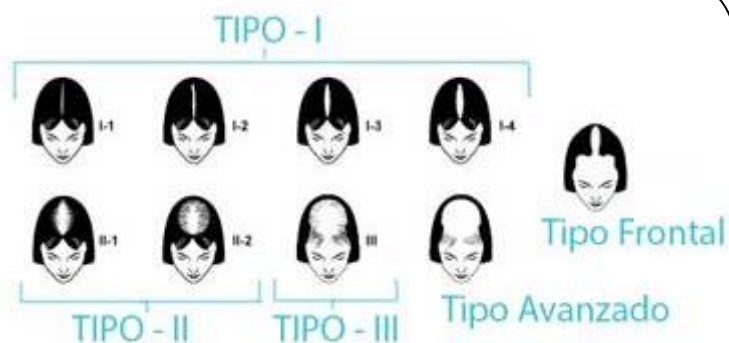
Es considera hirsutisme una puntuació ≥ 8 punts (Lleu: 8-11; moderat: 12-19; greu: > 19).



- Acne (35%)
- Alopecia androgènica: generalment involucra la corona, sense retrocés de la línia frontal o recessió bitemporal. Apareix més tard i és força menys freqüent que la resta de manifestacions relacionades amb l'excés d'andrògens. Es pot utilitzar per la seva avaluació el sistema de puntuació de Ludwig.

Escala de Ludwig d'alopecia femenina

- Tipus 1: lleu alopecia a línia central
- Tipus 2: moderada, cabells més fins i més marcada
- Tipus 3: Més extensa i marcada, sobretot a línia central i zona frontal





Quan hi ha un component d'hiperandrogenisme marcat, el patró de l'alopecia és probable que es manifesti en la forma "frontal" de l'escala de Ludwig, i pot ser equivalent al masculí, amb recessió bifrontotemporal i occipital.

Altres manifestacions clíniques:

- Obesitat (habitualment de predomini superior o androgènica)
- Depressió i ansietat
- Esterilitat
- Complicacions durant l'embaràs: augment del risc de part preterme, preeclàmpsia i diabetis gestacional.

Conseqüències a llarg termini ⁴

- Intolerància oral a la glucosa, Diabetis tipus II (principalment si familiar de primer grau amb DMII i obesitat) / Acantosis nigricans.
- Síndrome metabòlic (NCEP ATP-III) (18-19%)
- Síndrome d'Apnea Ortopnea de la Son (SAOS)
- Alteracions hepàtiques: esteatosis hepàtica no alcohòlica
- Malaltia cardiovascular (falta evidència científica)
- Càncer d'endometri (falta evidència científica)

3. DIAGNÒSTIC

Els criteris diagnòstic utilitzats actualment són els de **Rotterdam** (consens ESHRE i ASRM 2003)^{5,6}. Són necessaris al menys **dos** dels següents (en nenes joves no considerar l'ecografia):

1. **Oligoanovulació o anovulació**

2. **Hiperandrogenisme clínic i/o analític**

- Clínic: hirsutisme, acne i/o alopecia
- Analític: índex de testosterona lliure (ITL), testosterona total (TT). Considerar el S-DHA o la androstenodiona quan els anteriors son normals.

3. **Ovari d'aspecte poliquístic per ecografia:** Amb sondes de 8 MHz ≥ 20 fol·licles de 2-9 mm de diàmetre o volum ovàric $> 10^3$ (Volum ovàric = alçada x llargada x amplada x 0,5).

- ➔ S'ha de mesurar en fase fol·licular precoç (2-5è dia del cicle) i no és aplicable en dones que prenen anticonceptius hormonals o si s'identifica un fol·licle dominant (> 10 mm).



- La determinació de hormona antimulleriana (AHM) no es considera en l'actualitat entre els criteris diagnòstics i no s'hauria d'utilitzar como alternativa diagnòstica única o combinada amb d'altres.

Avaluació del risc metabòlic:

- A l'història clínica han de constar si hi han factors de risc de malaltia cardiovascular (tabaquisme, hipercolesterolèmia, obesitat, sedentarisme, alteracions del metabolisme dels glúcids).
- Mesura del IMC i del perímetre abdominal i de maluc. Determinació de la TA (cada 6 a 12 m).
- Perfil lipídic (Col T, LDL, HDL i triglicèrids).
- Glucosa basal (i cada 3 anys). TTOG amb 75 g o/i Hb glicosilada en cas d'obesitat, antecedents familiars de DM o hipertensió.

4. DIAGNÒSTIC DIFERENCIAL

El diagnòstic de SOP es tracta d'un diagnòstic d'exclusió; prèviament cal descartar altres entitats que podrien ser causa d'un quadre clínic similar:

1. Davant l'existència d'alteracions menstruals, s'haurien de descartar:
 - Alteracions hipotàlem-hipofisàries: cal sol·licitar FSH, LH i estradiol
 - Alteracions de la funció tiroïdal → cal sol·licitar la TSH plasmàtica
 - Hiperprolactinèmies → cal sol·licitar la prolactina plasmàtica
2. Davant la presència de signes d'hiperandrogenisme cal descartar:
 - Hiperplàxies suprarenals congènites en las formes no clàssica (dèficit de 21-hidroxilasa) → s'identifica un augment plasmàtic de la 17-OH-progesterona plasmàtica.
 - Tumoracions productores d'andrògens
 - D'altres formes d'hiperandrogenisme ovàric (hipertecosi, etc...)
 - Formes idiopàtiques d'hirsutisme

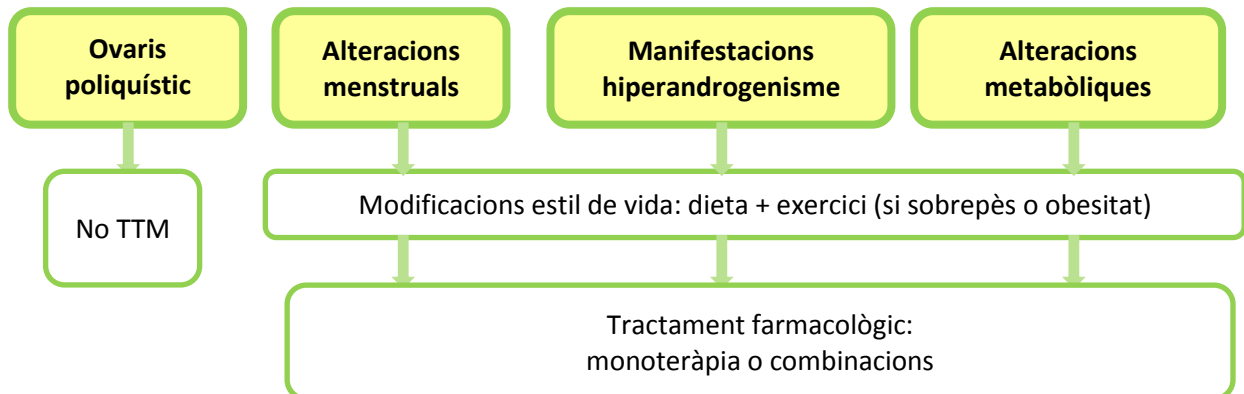
5. TRACTAMENT

Objectius del tractament:

- Millorar la clínica derivada de l'hiperandrogenisme: hirsutisme, acne i alopecía.
- Maneig de les anormalitat metabòliques i reducció del risc de desenvolupar DM tipus 2 i malaltia cardiovascular.
- Prevenció de la hiperplàsia endometrial i carcinoma.
- Contracepció en aquelles dones sense desig genèsic.



Esquema general de tractament:



- 1. DISMINUCIÓ DE PES** → 1^a línia de tractament per les alteracions menstruals, símptomes hiperandrogenisme i alteracions metabòliques SI SOBREPÈS O OBESITAT. L'objectiu és una disminució del 5-10% en 6 mesos ^{7,8}.

La reducció de pes només serà efectiva si es combinen:

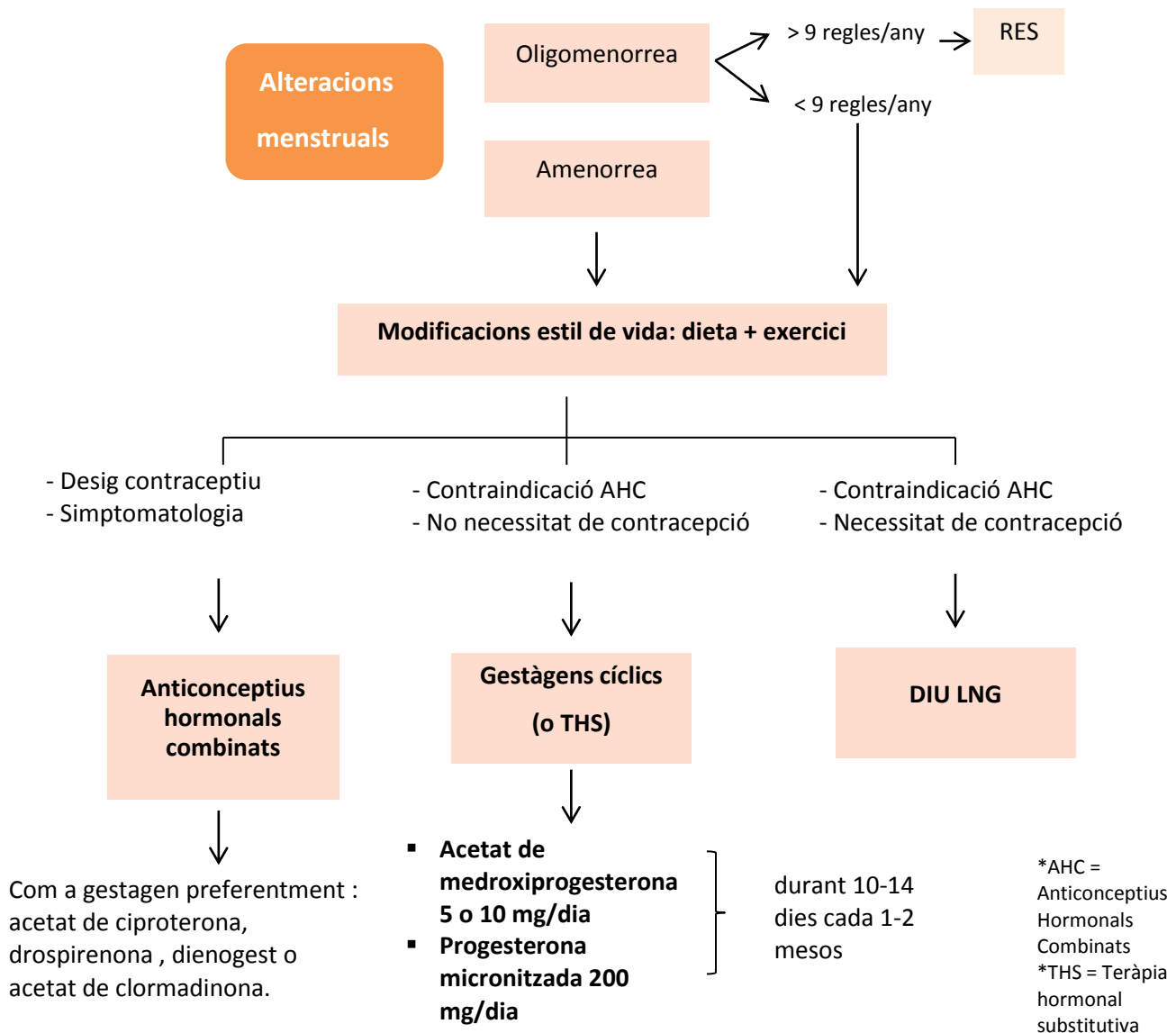
- Dieta hipocalòrica amb un dèficit energètic del 30% o de 500 a 750 kcal/d, amb una ingesta no inferior a 1200-1500 kcal/d tenint en compte les preferències alimentaries de cada dona. Encara que es preferible el control seriats per un professional (dietista) s'hauria d'afavorir l'autocontrol.
- Un mínim de 150 minuts/setmanals d'activitat física moderada/intensa o 75 minuts d'exercici vigorós en sessions curtes diàries. Inici suau i increment setmanal progressiu fins a objectius finals. Qualsevol activitat: caminar, bicicleta, jardineria, esports, etc. Ideal sota la supervisió de personal especialitzat o sistemes de monitorització.
- Canvis en hàbits alimentaris i d'estil de vida. De vegades vegades es convenient la intervenció d'un psicoterapeuta per incrementar l'autoestima i reduir ansietat i depressió.

S'haurien de fer controls seriats per seguir l'evolució. Objectiu SMART: Mesurable específicament, assolible, realista i mantingut en el temps)



2. TRACTAMENTS ESPECÍFICS

2.1. ALTERACIONS MENSTRUALS^{1,7}:



És important tenir en compte que:

- No hi ha cap anticonceptiu d'elecció encara que serien preferents els preparats amb 20-30 mcg de EE2 o estrògens naturals i un gestagen poc androgènic.
- S'han de considerar les mateixes contraindicacions que per la resta de les dones que sol·liciten contracepció.



2.2. HIRSUTISME^{1, 7, 9-13}

2.2.1. Mesures cosmètiques:

MÈTODES MECÀNICS:

- Rasurat
- Depilació mecànica o cera
- Cremes depilatòries
- Decolorants
- Electròlisis o termòlisis
- Làser

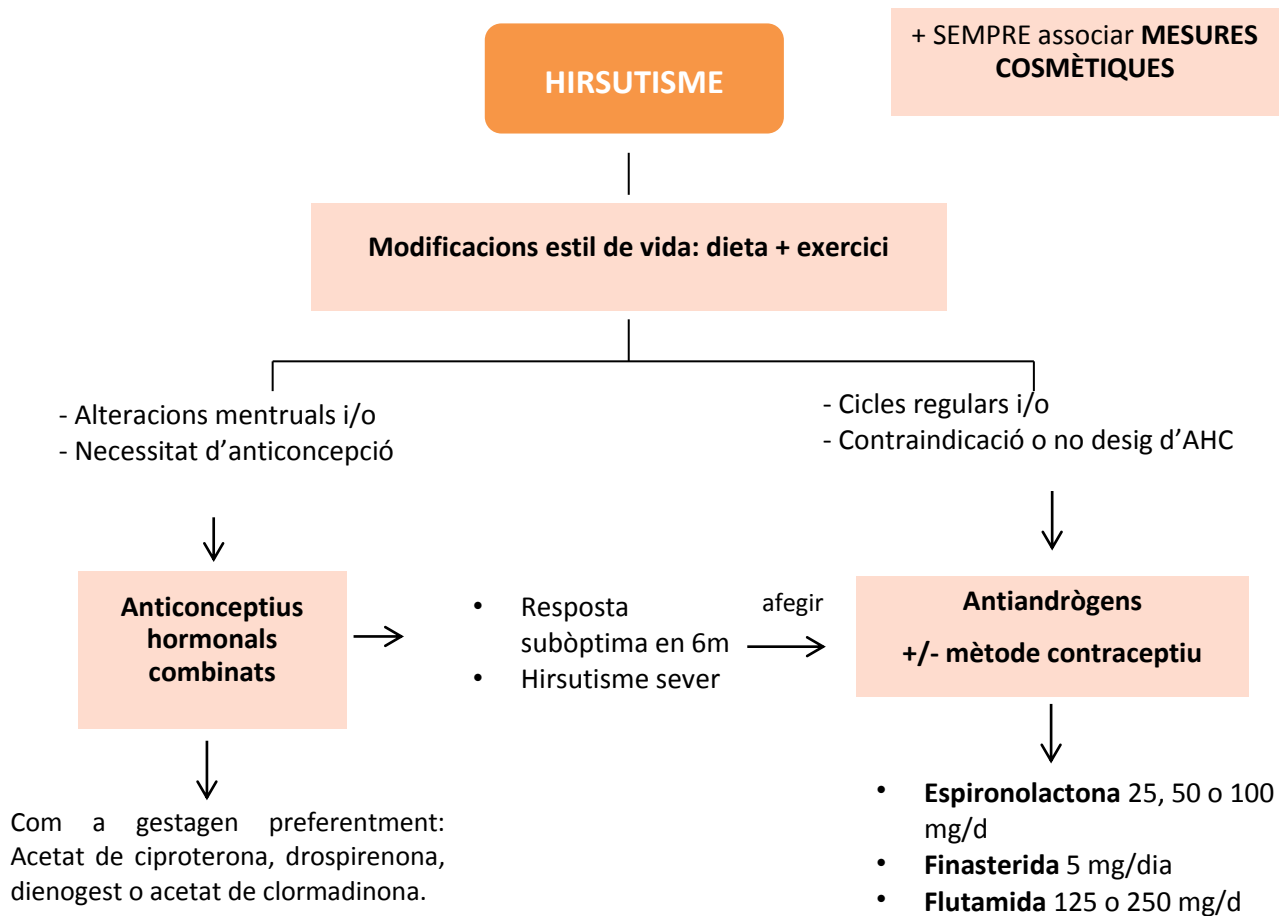
EFLORNITINA:

Crema tòpica que inhibeix el creixement de pèl (inhibeix la ornitina decarboxilasa)

- 2 cops al dia, mínim 6-8 setmanes
- L'efecte dura 8 setmanes

Tractament farmacològic:

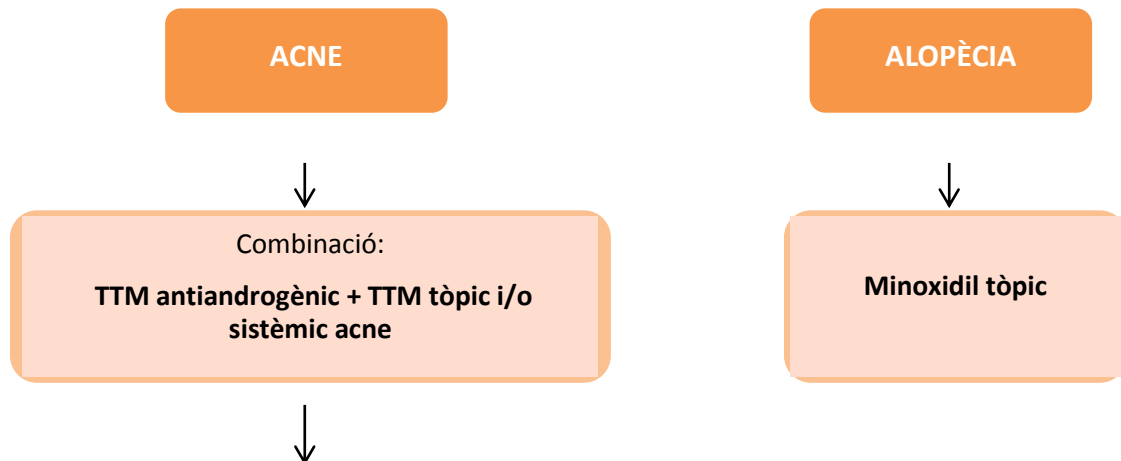
- El tractament mai serà curatiu i, per tant, probablement serà necessari un **tractament crònic**.
- Els efectes dels fàrmacs no són evidents abans de diversos **mesos d'administració**: no avaluar l'efecte fins **6 mesos** de tractament.
- El tractament ha de tenir en compte les **característiques i expectatives del pacient** individual.
- El tractament ha de ser **supervisat per un expert**.



- Tant l'espironolactona, com la finasterida i la flutamida s'utilitzen off-label (fora d'indicació; cal tenir en compte que s'ha d'informar detingudament a la pacient, obtenir el consentiment informat abans del seu ús i que no està finançat pel CatSalut).
- Tot i que els tres fàrmacs tenen la mateixa efectivitat en quant al tractament de l'hirsutisme, l'espironolactona podria considerar-se l'antiandrogen de primera elecció pel seu menor cost econòmic en comparació a la finasterida i la flutamida.
- En quant a la flutamida s'han identificat casos greus de dany hepàtic en dones que rebien el tractament per indicacions no autoritzades com el hirsutisme, seborrea, acne i alopecía androgènica. L'AEMPS desaconsella el seu ús com a tractament off label¹⁵.
- Els antiandrogens son teratogènics i per tant estan contraindicats en dones que busquen una gestació. S'hauria d'advertir a les usuàries que tenen relacions, d'utilitzar alguna mena de contracepció efectiva.



2.3. ACNE / ALOPÈCIA ^{1, 7, 12}



- Antibiòtics tòpics / sistèmics (clindamicina, eritromicina)
- Retinoides tòpics (àcid retinoic, isotretinoïna...)
- Peròxid de benzoïl (antibacterià)

Es realitzarà derivació a servei de dermatologia en casos de:

- Acne associats a alteracions menstruals que no responen a tractament anticonceptiu
- Acne amb cicles regulars que requereix tractament mèdic.
- Alopècia

2.4. Altres fàrmacs

- **Metformina** ^{7, 15}
 - o NO recomana el seu ús com a primera línia de tractament de les manifestacions cutànies o les alteracions menstruals
 - o Es pot combinar amb anticonceptius amb dones amb risc metabòlic (obeses, insulinoresistents, etc.) o amb alteracions metabòliques ja establertes (intolerància a la glucosa o DMII)
 - o Per evitar els efectes secundaris gastrointestinal es recomana iniciar tractament amb un comprimit al dia (850 mg/nit) i incrementar a les dues o tres setmanes a 1700 mg (cada 12 hores)
- **Tiazolidinediones (pioglitazona, rosiglitazona)** ^{7, 16}
 - o No es recomana el seu ús en dones SENSE Diabetis Mellitus.
 - o Poques dades disponibles, possible augment de pes i EA cardiovasculars / hepatotoxicitat
- **Inositol (Mio-inositol, D-C-Inositol):** No es recomana el seu ús per falta d'evidència de benefici ⁷



- **Estatines:** No hi ha evidència de que les estatines millorin la regularitat menstrual, la taxa d'ovulació espontània, el hirsutisme o l'acne (soles o en combinació amb AHC). Es recomana el seu ús amb les mateixes indicacions que en la població general ^{7,17}.

6. SEGUIMENT

Es recomana fer un seguiment anual en las pacients estabilitzades, que pot escurçar-se en els casos de comorbiditats (hipercolesterolèmia, alteracions del metabolisme glucídic, etc.) o quan es persegueixin objectius específics (p ex. pèrdua de pes) adaptant els intervals als objectius a assolir. A cada visita es controlarà pes i TA i cada dos a tres anys control de metabolisme lípid i hidrocarbonat ⁷.

7. ÍNDEX FARMACOLÒGIC

- **Contraceptius hormonals combinats antiandrogènics**
 - Acetat de ciproterona /Etinilestradiol 2 mg/ 0,035 mg: Diane, gyneplen
 - Drospirenona/etinilestradiol: yasmin 0,03/3 mg, yasminelle 0,02/3 mg, yaz 0,02/3 mg.
 - Dienogest/estradiol 2/3 mg: qlaira
 - Acetat de clormadinona/etinilestradiol 0,03/2 mg: belara
- **Gestàgens**
 - Progesterona natural: Utrogestan/Progeffik 100/200 mg
 - Acetat de medroxiprogesterona: Progevera 5/10 mg
 - DIU- Levonogestrel: Mirena 52 mg
- **Metformina**
 - Metformina 850 mg
- **Antiandrògens**
 - Espironolactona: Espironolactona, Aldactone (100 mg), Aldaltone A (25 mg)
 - Flutamida: Flutamida, Grisetin (250 mg)
 - Finasterida: finasterida (5 mg)
 - Eflornitina: Vaniqa

* Es recomana consultar <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html> per índex farmacològic complet.



8. BIBLIOGRAFIA

1. Guía Estudio y tratamiento de la anovulación en el síndrome de ovarios poliquísticos. JJ Espinós Gómez, A Polo Ramos. SEF. 2018.
2. Síndrome del ovario poliquístico. Sociedad Española de Fertilidad. Edición: 2ª. 2012. EAN: 788498354256.
3. Elting MW, Korsen TJ, Schoemaker J. Obesity, rather than menstrual cycle pattern or follicle cohort size, determines hyperinsulinaemia, dyslipidaemia and hypertension in ageing women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:767–76.
4. Long-term Consequences of Polycystic Ovary Syndrome Green-top Guideline No. 33 RCOG. November 2014.
5. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, Carmina E, Chang J, Yildiz BO, Laven JS, Boivin J, Petraglia F, Wijeyeratne CN, Norman RJ, Dunaif A, Franks S, Wild RA, Dumesic D, Barnhart K. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. 2012 Jan;97(1):28-38.
6. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and longterm health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19:41-7.
7. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, Welt CK; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Dec;98(12):4565-92.
8. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Feb 16;(2)
9. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1105–1120.
10. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 1981; 140:815–830.
11. Van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, Pandis N. Interventions for hirsutism (excluding laser and photoepilation therapy alone) (Review) *Cochrane Library* 2015, Issue 4
12. Ozdemir S, Ozdemir M, Görkemli H, Kiyici A, Bodur S. Specific dermatologic features of the polycystic ovary syndrome and its association with biochemical markers of the metabolic syndrome and hyperandrogenism. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010;89:199–204.
13. Calaf. J et al. Long-term efficacy and tolerability of flutamide combined with oral contraception in moderate to severe hirsutism: a 12-month, double-blind, parallel clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Sep;92(9):3446-52
14. https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/NI-MUH_FV_03-2017-flutamida.htm
15. Costello M, Shrestha B, Eden J, Sjoblom P, Johnson N. Insulin-sensitising drugs versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism, acne and risk of diabetes, cardiovascular disease, and endometrial cancer in polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan 24.



16. Du Q, Yang S, Wang YJ, Wu B, Zhao YY, Fan B. Effects of thiazolidinediones on polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Adv Ther.* 2012 Sep;29(9):763-74.
17. Raval AD, Hunter T, Stuckey B, Hart RJ. Statins for women with polycystic ovary syndrome not actively trying to conceive. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 10.