

Síndrome de Ovario Poliquístico y Salud Mental en Adolescentes

Polycystic Ovary Syndrome and Mental Health in Adolescents

María Rosario Matte^a, Juan Pablo Del Río^{a,b}, Olga Fernández^{a,c,f}, Nicolás Crisosto^{d,e}

^aDepartamento de Psiquiatría y Salud Mental de la Infancia y la Adolescencia. Facultad de Medicina. Universidad de Chile, Santiago, Chile.

^bNúcleo Milenio para Mejorar la Salud Mental de Adolescentes y Jóvenes (Imhay). Santiago, Chile.

^cInstituto Milenio para la Investigación en Depresión y Personalidad (MIDAP). Santiago, Chile.

^dLaboratorio de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina Occidente, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

^eUnidad de Endocrinología, Departamento de Medicina, Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile.

^fPsicóloga.

Recibido: 16 de abril de 2024; Aceptado: 6 de mayo de 2024

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El síndrome de ovario poliquístico es el desorden endocrino-metabólico más prevalente en las adolescentes. La evidencia sugiere que el diagnóstico de SOP se asocia con mayor prevalencia de patología psiquiátrica, como depresión, ansiedad, trastornos de la conducta alimentaria y del neurodesarrollo.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

El presente estudio profundiza la relación entre SOP y psicopatología durante la adolescencia. Específicamente, enfatizando: i) los potenciales factores etiopatogénicos interrelacionados ii) la necesidad de una búsqueda activa de condiciones de salud mental en pacientes SOP; y iii) el manejo coordinado de los equipos de salud que atienden adolescentes con SOP como estrategia necesaria en la atención de estas pacientes.

Resumen

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) es el desorden endocrino-metabólico más frecuente en las adolescentes. Se asocia a complicaciones metabólicas, cardiovasculares y reproductivas. Hallazgos recientes sugieren también una asociación con patología psiquiátrica, tanto en las pacientes afectadas como en su descendencia. En la presente actualización, se realizó una síntesis de la literatura reciente relativa a la salud mental en mujeres y adolescentes con SOP. Se realizó una búsqueda sistematizada en PubMed, Epistemonikos y Scielo de los artículos publicados en los últimos 5 años. Se confirmó que existe un aumento significativo del riesgo de presentar trastornos por ansiedad, depresión, trastornos alimenticios, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno afectivo bipolar y psicosis en mujeres con SOP. Además, presentan riesgo de trastornos del neurodesarrollo, tales como trastorno del espectro autista y trastorno por déficit atencional e hiperactividad, tanto en ellas como en su descendencia. La hiperinsulinemia y el hiperandrogenismo podrían explicar parte de estas asociaciones,

Palabras clave:
Síndrome Ovario
Poliquístico;
Salud Mental;
Psicopatología;
Trastornos
Psiquiátricos

afectando la maduración del sistema nervioso central, especialmente durante la vida intrauterina y la adolescencia. El distrés derivado de las características fenotípicas físicas de la enfermedad también podría impactar la salud mental de las pacientes. Aún no se cuenta con suficientes estudios que expliquen el origen de esta correlación, ni tampoco con ensayos clínicos que aborden la salud mental de forma específica en estas pacientes. La evidencia actual sugiere la necesidad de evaluar activamente la salud mental de estas pacientes y coordinar a los distintos equipos de salud que intervengan en el manejo de la patología.

Abstract

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is the most common endocrine-metabolic disorder in female adolescents, and it is associated with metabolic, cardiovascular, and reproductive complications. Recent findings also suggest an association with psychiatric pathology, both affected patients and their offspring. In this update, we synthesized the recent literature on mental health in women and adolescents with PCOS through a systematic search in PubMed, Epistemonikos, and Scielo for articles published in the last 5 years. There is a significantly increased risk of anxiety disorders, depression, eating disorders, obsessive-compulsive disorder, bipolar affective disorder, and psychosis in women with PCOS. Additionally, there is a risk of neurodevelopmental disorders, such as autism spectrum disorder and attention deficit and hyperactivity disorder, both affected individuals and their offspring. Hyperinsulinemia and hyperandrogenism could explain part of these associations, affecting the maturation of the central nervous system, especially during intrauterine life and adolescence. Distress due to the physical phenotypic characteristics of the disease could also impact the mental health of patients. There are still not enough studies explaining the origin of this correlation, nor clinical trials that specifically address mental health in these patients. Current evidence suggests the need to actively assess the mental health of these patients and to coordinate the different health teams involved in managing the pathology.

Keywords:

Polycystic Ovary Syndrome;
Mental Health;
Psychopathology;
Psychiatric Disorders

Introducción

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es el desorden endocrino-metabólico más prevalente en adolescentes^{1,2}. Dependiendo de los criterios diagnósticos, su prevalencia varía desde un 4 a un 21%, y en Chile bordea el 15%^{3,4}. La mayor incidencia anual para SOP se da entre los 15 a 19 años¹, lo que identifica a la adolescencia como un período clave para el diagnóstico y tratamiento temprano. Los criterios diagnósticos actualmente más utilizados son los de Rotterdam, que requieren la presencia de por lo menos dos de las siguientes características: a) hiperandrogenismo clínico o bioquímico; b) oligo-anovulación y/o c) morfología de ovario poliquístico en la ecografía, además de la exclusión de causas secundarias de hiperandrogenismo (hiperplasia adrenal congénita, tumores secretores andrógenos, etc.)⁵. Si bien el diagnóstico en adolescentes es controvertido (debido a que algunos criterios de la patología en adultas pueden ser normales durante la adolescencia)⁶ actualmente se sugiere considerar la presencia de hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico asociado a oligomenorrea^{2,6} para identificar aquellas pacientes con mayor riesgo de desarrollar esta patología.

El SOP se considera un desorden multisistémico,

poligénico y multifactorial⁵. El fenotipo clínico del SOP es diverso, y sus principales manifestaciones son ciclos menstruales irregulares, infertilidad, obesidad, hirsutismo y acné⁷. Además, se relaciona con anormalidades metabólicas, como obesidad, dislipidemia e insulino resistencia (IR); que a su vez se asocian con un aumento del riesgo de diabetes mellitus tipo 2, disfunción cardiovascular y cánceres ginecológicos. Factores hereditarios podrían participar en su patogénesis, dado que las hijas de madres con el síndrome tienen cinco veces más riesgo de desarrollar SOP y su heredabilidad se ha estimado en un 70%⁸.

Evidencia reciente sugiere que existe mayor prevalencia de diversos trastornos psiquiátricos en las mujeres con SOP. Se encuentra bien documentados en la literatura la asociación con depresión y ansiedad, pero también con otros trastornos como el trastorno del espectro autista (TEA), trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH), trastornos de la conducta alimentaria (TCA) y trastornos del ánimo bipolar (TAB)⁹⁻¹¹. Además, se ha demostrado que el diagnóstico de SOP constituye un factor de riesgo transgeneracional para patología psiquiátrica¹². Así, las hijas de madres con SOP también podrían desarrollar trastornos psiquiátricos, como ansiedad y depresión, durante la adolescencia¹³.

Los desórdenes de salud mental en pacientes con SOP se han asociado con dificultades en la situación laboral, condición económica, apoyo, capacidad funcional y una menor calidad de vida en general¹⁴. Desde una perspectiva de salud pública, se ha estimado que las alteraciones de salud mental en las pacientes con SOP tienen importantes repercusiones socioeconómicas a nivel individual y en la población general. De hecho, la carga económica total aproximada del SOP en Estados Unidos fue calculada en 15 billones de dólares para el 2021, siendo los trastornos psiquiátricos un tercio de esos gastos¹⁵.

El objetivo de esta Actualidad es sintetizar y analizar evidencia reciente acerca de la asociación entre SOP y salud mental, con énfasis en la población adolescente (tabla 1). Se considerará también la potencial etiopatogenia, buscando promover futuras investigaciones que consideren el screening temprano, tratamiento específico y seguimiento de la patología psiquiátrica en estas pacientes.

SOP, ansiedad y depresión

El incremento del riesgo de depresión y ansiedad en mujeres con SOP está documentado en la literatura. Un metaanálisis realizado por Brutocao et al.¹¹, del 2018, incluyó 57 estudios y 172.040 pacientes con el objetivo de examinar la prevalencia de trastornos psiquiátricos en mujeres con SOP. Este mostró que el SOP estaba asociado a un incremento significativo del riesgo de tener un diagnóstico de depresión (Odds Ratio (OR) 2,79, 95% Intervalo de confianza (IC), 2,23-3,50) y ansiedad (OR 2,75; 95% IC, 2,10-3,60). Al considerar la sintomatología ansiosa y depresiva, se observó que las pacientes con SOP presentan hasta 3 veces mayor riesgo de presentar síntomas depresivos y 4 veces más riesgo de síntomas ansiosos, en comparación a la población general¹¹. La severidad de síntomas de depresión (Beck Depression Inventory (BDI)) y ansiedad (Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)) también fue superior en pacientes con SOP en comparación con los controles¹¹.

Por su parte, un metaanálisis de Dybczak et al. del 2023¹⁶, basado en 4.002 pacientes con SOP obtenidos de 19 estudios, tuvo como objetivo evaluar depresión según escala HADS en pacientes con SOP. La prevalencia de depresión en este grupo fue desde 16% a 55,6%, con un valor promedio de 31%. Si bien este resultado es inferior al obtenido en metaanálisis previos, donde la prevalencia de depresión en SOP fue de 36,6%¹⁷ y 42%¹⁸, el riesgo relativo de depresión en pacientes con SOP fue 2,5 veces mayor que en mujeres sanas¹⁶. Estos valores concuerdan con el metaanálisis publicado por Blay et al en el 2016¹⁹, donde se observó una probabilidad 2,76 veces mayor de tener síntomas ansiosos (IC

1,26-6,02) y 3,51 veces de tener síntomas depresivos (IC 1,97-6,24) en pacientes con SOP. Esta asociación puede tener impactos significativos en los costos asociados a la atención en salud. Así, Yavad et al., en el 2023, reportaron que de los costos asociados al SOP, un 28% corresponde a gastos en salud mental¹⁵.

La mayoría de los estudios de prevalencia de ansiedad y depresión en pacientes con SOP se han realizado en pacientes adultas. Sin embargo, se cuenta con algunos estudios pediátricos y mixtos que han demostrado consistencia en el aumento de los síntomas depresivos y ansiosos en esta población. El estudio de diseño transversal realizado por Sari et al en el 2020, con adolescentes entre 12 y 18 años, demostró que la tasa de trastornos psiquiátricos en el grupo con SOP fue significativamente superior a la del grupo control (32% frente a 13,5%); siendo el episodio depresivo mayor (EDM) el más frecuente²⁰. En otro estudio similar, con adolescentes de 13 a 18 años, se encontró una prevalencia de 50% de trastornos psiquiátricos, nuevamente siendo el EDM el más frecuente²¹. Pese a que esta evidencia sugiere una mayor prevalencia de patología psiquiátrica las adolescentes con SOP, aún existen pocos estudios que evalúen en detalle esta relación²⁰.

SOP y TCA

Los TCA en el contexto de SOP han sido menos estudiados que los trastornos depresivos y ansiosos. Lee et al., en el 2018, realizaron la primera revisión sistemática y metaanálisis que evalúa la prevalencia de TCA en pacientes SOP. Se revisaron 8 estudios que incluían 470 mujeres con SOP y 390 controles, y se reportó una probabilidad 3 veces mayor de padecer valores anormalmente altos en escalas diagnósticas y de screening de TCA en comparación con la población control (IC: 1,33, 6,99)²². Adicionalmente, se encontró un aumento de la prevalencia de bulimia nerviosa (BN) y trastorno por atracones, pero no estadísticamente significativo, debido posiblemente a la baja prevalencia en la población general y el reducido número de sujetos que cumplieran con los criterios diagnósticos²². Pese a lo anterior, en otros estudios se ha reportado una prevalencia de SOP de hasta un 16,6% en pacientes que cumplen con criterios de BN²³.

Es importante considerar que la mayoría de las pacientes SOP presenta un alto valor de índice de masa corporal (IMC), ya que el IMC se ha sugerido como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de TCA. Sin embargo, se observó en dos de los estudios incluidos que incluso después de haber ajustado por IMC, existía un aumento de la prevalencia de TCA en mujeres con SOP, por lo que la obesidad por sí sola no explicaría la asociación entre SOP y TCA²².

Tabla 1. Características de los estudios incluidos y resultados obtenidos

Estudio (año)	Criterio diagnóstico	Objetivo	Instrumentos de screening	Participantes Estudios	Medida probabilidad	Intervalo de confianza y valor p
Dokras et al. (2012)	NIH Rotterdam	Síntomas ansiosos en SOP	STAI HADS	827 9 estudios	OR Ansiedad 6,88	p < 0,05
Veltman-Verhulst et al. (2012)	NIH Rotterdam AE&PCOS	Distrés emocional en SOP	HADS EmoQoL	5.089 28 estudios	SMD Depresión 0.6 Ansiedad 0.49 EmoQoL -0.66	
Blay et al. (2016)	NIH Rotterdam	Prevalencia trastornos psiquiátricos en SOP	DSM-IV HADS BDI	1.116 6 estudios	OR Ansiedad 2.76 Depresión 3,51	p < 0,05
Dokras et al. (2018)	NIH Rotterdam	Prevalencia ansiedad, depresión, TCA y puntajes HRQoL	HADS CES-D MADRS-S BSA BDI STAI	Sin reporte	Sin reporte	
Brutocao et al. (2018)	NIH Rotterdam	Prevalencia trastornos psiquiátricos en SOP	BDI HADS DSM	172.040/ 57 estudios	OR Depresión 2,79 Ansiedad 2,75 TAB 1,78 TOC 1,37	
Lee et al. (2019)	NIH	Riesgo de TCA en SOP	Escalas validadas de TCA	860 8 estudios	OR Puntaje anormal 3,05 TCA 3,87	
Katsigianni et al. (2019)	NIH Rotterdam	Riesgo de TEA en SOP y descendencia	DSM-IV ICD-10	355.548/ 10 estudios	OR Descendencia 1,66 Mujeres 1,78	
Yin et al. (2021)	NIH Rotterdam ESHRE PCOS society	Salud mental en SOP vs controles	SF-36 BDI HADS SCL-90 WHOQOL FSFI, etc	30.989 46 estudios	SMD Depresión 0,64 Ansiedad 0,63 QoL -0,55	
Dubey et al. (2021)	ICD Rotterdam NIH	Riesgo de TND en descendencia de SOP	ICD DSM-IV Instrumentos validados	1.667.851 ma- dres 2.260.622 hijos 19 estudios	OR hijos TEA 1,4 TDAH 1,42 TTC 1,44 Ansiedad 1,33	
Abu-Zaid et al. (2022)	ICD Auto reporte	Riesgo de TEA y TDAH en descendencia de SOP	No descrito	1.358.696/ 7 estudios	RR TEA 1,46 TDAH 1,43	
Douglas et al. (2022)	NIH Rotterdam	Prevalencia de SOP en mujeres con trastornos psiquiátricos	DSM-IV	No mencionado 11 estudios	Sin reporte	Sin reporte
Schoretsantis et al. (2022)	Auto reporte Rotterdam ICD	Riesgo de depresión post parto en SOP	Auto reporte EPDS ICD	934.922/ 6 estudios	OR DPP 1,45	p < 0,05
Dybciak et al. (2023)	NIH Rotterdam	Riesgo de depresión en SOP	HADS	4.002 19 estudios	SMD Depresión 0,42 RR Depresión 2,58	
Yadav et al. (2023)	Rotterdam Auto reporte NIH	Carga económica de salud mental en SOP	Salud mental evaluada directamente Auto reporte	No mencionado 25 estudios	PR Ansiedad 1,42 Depresión 1,65 TCA 1,48 DPP 1,2	p < 0,001

NIH: National Institutes of Health, STAI: State-Trait Anxiety Inventory, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, OR: odds ratio, AE&PCOS: Androgen Excess & PCOS society, EmoQoL: emotional-subscals of quality of life, SMD: standardized mean difference, BDI: Beck Depression Inventory, CES-D: Center for Epidemiologic Studies Depression scores, MADRS-S: Montgomery Asberg Depression Rating Scale, BSA: Brief Scale for Anxiety, DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, TAB: Trastorno Afectivo Bipolar, TOC: Trastorno Obsesivo Compulsivo, TCA: Trastorno de la Conducta Alimentaria, TEA: Trastorno del Espectro Autista, ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision, ESHRE: European Society of Human Reproduction and Embryology, SF-36: 36- item Short-Form Health Survey, SCL-90: Symptom Checklist-90, WHOQOL: World Health Organization Quality of Life scale, FSFI: Female Sexual Function Index, QoL: Quality of Life, TND: Trastorno del Neurodesarrollo, TDAH: Trastorno de Déficit Atencional e Hiperactividad, TTC: Trastorno Crónico de Tic, RR: Riesgo Relativo, EPDS: Edinburgh Postnatal Depression Scale, DPP: Depresión Post Parto, PR: prevalence ratio.

Considerando la alta prevalencia de TCA en mujeres con SOP, la guía de la Sociedad de Exceso de Andrógenos-SOP del 2018 sugiere que se realice un screening rutinario de desórdenes alimenticios usando herramientas de cribado localmente validadas en todas las mujeres que presenten SOP. En caso de hallazgos significativos, se debe derivar apropiadamente y ofrecer tratamiento²⁴.

SOP y otros trastornos psiquiátricos

También se ha estudiado la presencia de otros trastornos psiquiátricos en pacientes con SOP. En el metaanálisis de Brutocao et al, mencionado previamente, se demostró un aumento significativo del riesgo de presentar diagnóstico de TAB (OR 1,78, IC 1,43-2,23) y Trastorno obsesivo compulsivo (TOC) (OR 1,37 IC 1,22-1,55) y la severidad de sus síntomas también sería mayor en pacientes con SOP que controles. Sin embargo, el riesgo aumentado de TAB y TOC en mujeres con SOP solo se observó en cinco y tres estudios respectivamente¹¹. Así mismo, en el metaanálisis de Douglas et al. del 2022²³, no se observó un aumento significativo de prevalencia de SOP en pacientes con TAB, por lo que se requiere de más investigación para reforzar estos hallazgos.

En relación con los trastornos de la personalidad, en un estudio realizado por Sahingoz et al. el 2017²⁵, se observó una prevalencia de un 23% de estos trastornos en mujeres con SOP. Además, se describe en la literatura que, de las pacientes con trastorno de personalidad *borderline*, hasta un 30% podría presentar SOP²⁶, lo que representa una prevalencia dos veces mayor que la de la población general. En otro estudio, realizado por Scaruffi et al en el 2014²⁷, se caracterizó la personalidad de mujeres SOP frente a controles por medio del test de Rorschach y la Millon Clinical Multiaxial Inventory-III. Se observó que las pacientes con SOP alcanzaban prevalencias significativamente superiores de trastornos de la personalidad esquizoide, evitativo, depresivo, dependiente, histriónico, narcisista, antisocial y *borderline*. Además, se evidenció la existencia de sentimientos disfóricos, estrés emocional crónico y dificultades en habilidades sociales en el diario vivir²⁷.

Por otro lado, en un estudio de seguimiento, publicado en el 2022 por Karjula et al.²⁸, se observó por primera vez que las mujeres con SOP tienen 3 veces mayor riesgo de psicosis comparado con controles, al menos hasta los 50 años. Así, se reportó una prevalencia de vida de psicosis de 8,1% en pacientes con SOP, versus un 2,8% en controles. Este resultado es independiente de la historia parental de psicosis, que es el factor predisponente más importante. No se observó un mayor riesgo de esquizofrenia, debido posiblemente

te a la baja prevalencia observada. Pese a que se ha reportado en la literatura que pacientes con trastornos psiquiátricos severos son más comúnmente obesos²⁹, en este estudio el riesgo de psicosis no disminuyó luego de ajustar por IMC. Es por esto por lo que el SOP por sí mismo podría ser un factor de riesgo independiente para trastornos psicóticos²⁸.

SOP y Trastornos del Neurodesarrollo (TND)

Existen diversos estudios que sugieren que mujeres con SOP presentan alteraciones en sus habilidades sociales, de atención y comunicación³⁰. En este sentido, uno que incluyó a 33.887 niños con TEA, demostró que las mujeres con SOP tienen 1,78 veces más probabilidad de ser diagnosticadas con esta condición (IC: 1,10; 2,87)³¹. En el metaanálisis de Douglas et al, mencionado previamente, tasas elevadas de diagnóstico o auto reporte de SOP fueron encontradas en muestras de pacientes con TEA, con una prevalencia de 7,8%²³. Aún más, las mujeres con autismo tendrían un riesgo 2 veces mayor de padecer de SOP (OR: 2,01, 95% CI: 1,22-3,30)²³.

También se ha estudiado el impacto transgeneracional del SOP en los TND. Una revisión sistemática y metaanálisis realizado por Dubey et al. en el 2021¹⁰, incluyó 19 estudios con el objetivo de evaluar la asociación entre SOP materno y TND en la descendencia. En ésta se concluyó que madres con SOP tenían un aumento de probabilidad de tener hijos diagnosticados con TEA (OR 1,40; 95% CI: 1,297, 1,53), TDAH (OR 1,42; 95% CI: 1,35, 1,49; $p < 0,001$), ansiedad (OR = 1,33, 95% CI: 1,26, 1,41), y otros trastornos del comportamiento (OR 1,45, 95% CI: 1,37, 1,54)¹⁰. Por otro lado, este estudio es el primero en mostrar que los hijos de madres con SOP tienen mayores probabilidades de padecer TND, independientemente de su sexo. Esto sugiere que la combinación de factores genéticos y perinatales en madres con SOP podrían contribuir al desarrollo de TND en su descendencia¹⁰. Resultados similares se encontraron en metaanálisis más reciente, realizado en el 2022 por Abu-Zaid et al.³², en donde observaron que hijos de madres con SOP tenían un riesgo 1.46 veces superior de padecer TEA (95% IC: 1,26-1,69) y un riesgo de 1,43 veces de padecer TDAH (95% IC: 1,35-1,41), cuando se comparaba con niños nacidos de madres sanas³².

Etiopatogenia del SOP y su asociación con patología psiquiátrica

La etiopatogenia del SOP y su asociación con patología psiquiátrica aún no ha sido dilucidada en detalle.

Su compleja etiología se debe a una combinación de genética, epigenética y factores materno-fetales⁸.

Dentro de las explicaciones plausibles, la hiperinsulinemia podría jugar un rol relevante. Así, la presencia de IR se ha asociado con un aumento del riesgo de hasta 2 veces de presentar depresión, el que se mantiene al ajustar por IMC o edad³³. Esto sería coherente con modelos animales, en donde se ha observado que la inactivación del receptor de insulina en el hipotálamo resulta en IR sistémica, dislipidemia y comportamiento tipo depresivo³⁴. Además, estudios con Resonancia Magnética Funcional (RMf) en paciente con SOP e IR revelaron alteraciones en la activación del sistema límbico en pruebas emocionales, que normalizaban luego del tratamiento con metformina³⁵. En otros estudios se ha observado que la terapia con metformina reduce el riesgo de TAB en población con SOP¹². Esto sugiere que alteraciones en la respuesta a insulina podrían impactar funcional y estructuralmente al SNC, potencialmente modulando el funcionamiento anímico³³. Alternativamente, la depresión en sí misma también podría exacerbar la IR, ya que estudios sugieren que el tratamiento de la depresión podría conducir a mejoras del perfil metabólico³³.

Por otro lado, la mayoría de las pacientes con SOP tienen hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico. Cuando se compara pacientes SOP con y sin depresión, aquellas con sintomatología depresiva tienen mayores niveles de testosterona libre³⁶. Estudios animales también han demostrado que la exposición a dehidroepiandrosterona (andrógeno biológicamente activo), causa un comportamiento tipo depresivo en un modelo murino de SOP, sugiriendo el rol del hiperandrogenismo en la comorbilidad mencionada³⁷. La asociación con patología psiquiátrica se podría explicar, en parte, por los efectos de la hiperandrogenemia a nivel del SNC³⁸, en donde los distintos andrógenos pueden actuar a través del receptor de andrógenos o como neurotransmisores³⁹. Las mujeres con SOP presentan niveles aumentados de andrógenos en el líquido cefalorraquídeo⁴⁰ y, en modelos animales, el fenotipo SOP-*Like* presenta una mayor activación de los receptores de andrógenos a nivel cerebral durante períodos de alta plasticidad^{41,42}. Por su parte, en adolescentes con SOP se ha visto una alteración en la sustancia blanca cerebral y peor rendimiento en pruebas cognitivas en directa proporción con los niveles de andrógenos⁴². Estas diferencias podrían ser disminuidas con el tratamiento con antiandrógenos. Así, en un estudio en RMf, las mujeres con SOP presentaron mayor activación cerebral en lóbulo parietal y temporal superior durante una tarea de memoria de trabajo, lo que sugiere la necesidad de mayor reclutamiento de recursos. Interesantemente, el grado de activación se igualó a los controles luego del tratamiento con antiandrógenos⁴³.

La exposición prenatal a altos niveles de andrógenos también podría explicar parte de las diferencias observadas⁴⁴. Las mujeres con SOP mantienen niveles elevados de andrógenos durante el embarazo, acompañado de una disminución de la actividad de la aromatasa placentaria, lo que conduce a exposición fetal a altos niveles de testosterona⁴⁵. Los niveles elevados de testosterona durante el embarazo se han asociado con diferencias en la morfología cerebral, específicamente del cuerpo calloso en cerebros humanos⁴⁶ y con desarrollo de TND⁴⁴. En un estudio reciente, en que se caracterizó la exposición prenatal a andrógenos en ratas, se encontró que la descendencia femenina (y en menor medida la masculina) desarrollaban un fenotipo tipo ansioso luego de la exposición⁴⁷.

Por otro lado, el aumento de la prevalencia de trastornos psiquiátricos en pacientes con SOP, especialmente depresión y ansiedad, también se podría explicar por factores derivados del proceso identitario propio de la adolescencia. En este sentido, muchas mujeres perciben los síntomas característicos de SOP como hirsutismo, acné y sus condiciones asociadas como la obesidad, como factores estigmatizadores, que alteran la autoimagen, y constituyen una fuente de estrés emocional¹³. Se ha visto que en mujeres con o sin SOP, la imagen corporal y autoestima predicen la sintomatología ansiosa y depresiva (HADS > 8)⁴⁸. Así, las mujeres con SOP reportan síntomas clínicamente significativos de ansiedad y depresión, los que se explicarían en parte debido a cambios corporales secundarios a la patología¹⁹. Por lo tanto, es posible que factores asociados al desarrollo de la auto-imagen también incidan en la asociación descrita.

Discusión y direcciones futuras

A pesar de la alta prevalencia de SOP y su aumento en el riesgo de presentar patología psiquiátrica, aún no existen guías clínicas sobre el manejo de estas comorbilidades en las pacientes afectadas. En las recomendaciones generales sobre screening para depresión y ansiedad, no se reconoce aún el SOP como un grupo de alto riesgo²⁴. En la guía internacional basada en la evidencia del 2023 para el diagnóstico y tratamiento de SOP, se sugiere screening para depresión y ansiedad en adolescentes y adultas con SOP, pero no existe acuerdo sobre la frecuencia de este screening ni la forma de abordar el tratamiento en los casos pesquizados⁴⁹.

En este sentido, es importante recalcar la asociación no tan sólo con depresión y ansiedad, sino también con otros trastornos: TCA, TAB, TOC y TND, tanto en mujeres con SOP como en su descendencia. Por lo tanto, es necesario considerar la búsqueda activa de patología de salud mental como parte de la evalua-

ción rutinaria en estas pacientes, permitiendo una derivación y tratamiento oportunos.

A pesar de que el manejo oportuno pudiese mejorar la salud mental y la calidad de vida de las pacientes con SOP, aún son limitados los estudios que lo evalúen²⁴. Existe necesidad de profundizar la investigación en el manejo de las comorbilidades psiquiátricas en pacientes con SOP, así como también investigar el rol que podría tener el tratamiento en los potenciales mecanismos etiopatogénicos (figura 1). En este sentido, el tratamiento con antiandrógenos e insulino-sensibilizadores podrían actuar no solo aliviando los síntomas reproductivos y metabólicos del SOP, sino que también podrían disminuir la aparición de patología psiquiátrica y sus complicaciones.

Un grupo de especial importancia lo constituyen las pacientes adolescentes, donde existe una alta incidencia de SOP y de patologías de salud mental¹. Si bien no se cuenta con un acuerdo respecto al diagnóstico de

SOP en esta población, los estudios mencionados sugieren que el hiperandrogenismo y la hiperinsulinemia *per se* aumentan el riesgo de patología psiquiátrica, por lo que el tratamiento oportuno de estas condiciones también podría optimizar el manejo de la salud mental en esta población.

Por lo tanto, es importante enfatizar la necesidad de coordinación de los distintos equipos de salud que intervienen en el manejo de estas pacientes. Para esto, es recomendable que los profesionales de salud mental, especialmente frente a pacientes adolescentes, realicen como parte de su evaluación una anamnesis dirigida sobre los síntomas cardinales del SOP, tales como irregularidad menstrual, acné e hirsutismo. Luego, y según sospecha clínica de SOP, se podría evaluar la pertinencia de continuar el estudio y tratamiento. Al mismo tiempo, en las pacientes con sintomatología endocrino-metabólica en que se sospeche SOP, se sugiere realizar una anamnesis dirigida sobre su estado de salud

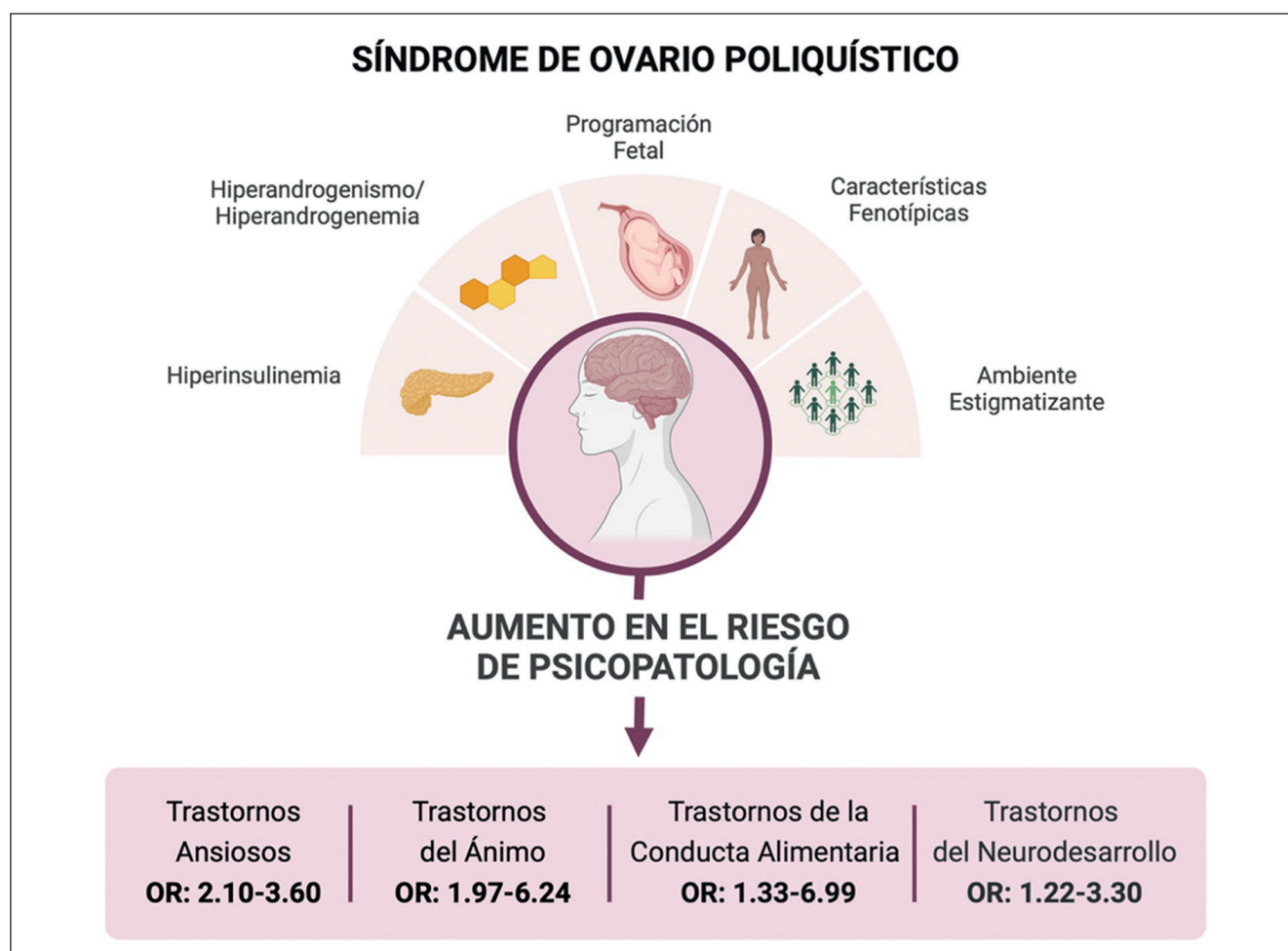


Figura 1. El Síndrome de Ovario Poliquístico se correlaciona con un aumento en el riesgo de presentar psicopatología. Dentro de los factores que darían cuenta de esta asociación se encuentran la hiperinsulinemia, el hiperandrogenismo/hiperandrogenemia, mecanismos de programación fetal y características físicas propias del fenotipo de la enfermedad (hirsutismo, obesidad y acné), las que pueden ser objeto de estigmatización por parte del ambiente.

mental, pudiendo basarse en escalas de screening previamente validadas⁵⁰. Así, el trabajo interdisciplinario podría facilitar la transición hacia una atención integral de esta patología, la que considere tanto sus consecuencias endocrinológicas como en salud mental.

Financiamiento

JPDR recibe financiamiento de ANID - FONDECYT 1210261-2022

OF recibe financiamiento de ANID - Programa Iniciativa Científica Milenio / Instituto Milenio para la

Investigación en Depresión y Personalidad-MIDAP ICS13_005.

NC recibe financiamiento de FONDECYT 1210261 y de SOCHED 2020-01.

Este trabajo no recibió aporte de fondos de ninguna institución, publica, privada, comercial ni sin fines de lucro en el diseño del estudio, la recolección, análisis e interpretación de los datos, y redacción de este reporte.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Safiri S, Noori M, Nejadghaderi SA, et al. Prevalence, incidence and years lived with disability due to polycystic ovary syndrome in 204 countries and territories, 1990-2019. *Human Reproduction*. 2022;37(8):1919-31. doi: 10.1093/humrep/deac091.
- Ibáñez L, de Zegher F. Polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Pediatr Obes*. 2020;15(2). doi: 10.1111/ijpo.12586.
- Lizneva D, Suturina L, Walker W, et al. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. Elsevier Inc.; 2016;106:6-15. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.05.003.
- Sir T, Preisler J, Magendzo A. Síndrome de Ovario Poliquístico. *Diagnóstico y manejo*. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2013;24(5):818-26. doi:10.1016/S0716-8640(13)70229-3
- Gilbert EW, Tay CT, Hiam DS, et al. Comorbidities and complications of polycystic ovary syndrome: An overview of systematic reviews. *Clinical Endocrinology*. Blackwell Publishing Ltd; 2018;89:683-99. doi: 10.1111/cen.13828.
- Witchel SF, Oberfield S, Rosenfield RL, et al. The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome during Adolescence. *Horm Res Paediatr*. 2015;83(6):376-89. doi: 10.1159/000375530.
- Tehrani F, Simbar M, Tohidi M, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample of Iranian population: Iranian PCOS prevalence study. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2011;9(1):39. doi: 10.1186/1477-7827-9-39.
- Stener-Victorin E, Deng Q. Epigenetic inheritance of polycystic ovary syndrome - challenges and opportunities for treatment. *Nature Reviews Endocrinology*. Nature Research; 2021;17:521-33. doi: 10.1038/s41574-021-00517-x.
- Rodriguez-Paris D, Remlinger-Molenda A, Kurzawa R, et al. Psychiatric disorders in women with polycystic ovary syndrome. *Psychiatr Pol*. 2019;53(4):955-66. doi: 10.12740/PP/OnlineFirst/93105.
- Dubey P, Thakur B, Rodriguez S, et al. A systematic review and meta-analysis of the association between maternal polycystic ovary syndrome and neuropsychiatric disorders in children. *Translational Psychiatry*. Springer Nature 2021;11. doi: 10.1038/s41398-021-01699-8.
- Brutocao C, Zaiem F, Alsawas M, et al. Psychiatric disorders in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. Humana Press Inc. 2018;62:318-25. doi: 10.1007/s12020-018-1692-3.
- Chen X, Kong L, Piltonen TT, et al. Association of polycystic ovary syndrome or anovulatory infertility with offspring psychiatric and mild neurodevelopmental disorders: a Finnish population-based cohort study. *Human Reproduction*. 2020;35(10):2336-47. doi: 10.1093/humrep/deaa192.
- Cesta CE, Månsson M, Palm C, et al. Polycystic ovary syndrome and psychiatric disorders: Co-morbidity and heritability in a nationwide Swedish cohort. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;73:196-203. doi: 10.1016/j.psychneuen.2016.08.005.
- Molarius A, Berglund K, Eriksson C, et al. Mental health symptoms in relation to socio-economic conditions and lifestyle factors-a population-based study in Sweden. *BMC Public Health*. 2009;9(1):302. doi: 10.1186/1471-2458-9-302.
- Yadav S, Delau O, Bonner AJ, et al. Direct economic burden of mental health disorders associated with polycystic ovary syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Elife*. 2023;12:e85338. Published online 2023 Aug 3. doi: 10.7554/eLife.85338. PMID: 37534878
- Dybciak P, Raczkiewicz D, Humeniuk E, et al. Depression in Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI);2023;12. doi: 10.3390/jcm12206446.
- Kaczmarek C, Haller DM, Yaron M. Health-Related Quality of Life in Adolescents and Young Adults with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2016;29(6):551-7. doi: 10.1016/j.jpaa.2016.05.006.
- Cooney LG, Lee I, Sammel MD, et al. High prevalence of moderate and severe depressive and anxiety symptoms in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*. 2017;32(5):1075-91. doi: 10.1093/humrep/dex044.
- Blay SL, Aguiar JVA, Passos IC. Polycystic ovary syndrome and mental disorders: A systematic review and exploratory meta-analysis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. Dove Medical Press Ltd. 2016;12: 2895-903. doi: 10.2147/NDT.S91700.
- Sari SA, Celik N, Uzun Cicek A. Body Perception, Self-Esteem, and Comorbid Psychiatric Disorders in Adolescents Diagnosed with Polycystic Ovary Syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2020;33(6). doi: 10.1016/j.jpaa.2020.08.018.
- Çoban ÖG, Tulacı ÖD, Adanır AS, et al. Psychiatric Disorders, Self-Esteem, and Quality of Life in Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2019;32(6):600-4. doi: 10.1016/j.jpaa.2019.07.008.
- Lee I, Cooney LG, Saini S, et al. Increased odds of disordered eating in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eating and Weight Disorders*. Springer International Publishing. 2019;24:787-97. doi: 10.1007/s40519-018-0533-y.

23. Douglas KM, Fenton AJ, Eggleston K, et al. Rate of polycystic ovary syndrome in mental health disorders: a systematic review. *Archives of Women's Mental Health*. Springer. 2022;25:9-19. doi: 10.1007/s00737-021-01179-4.
24. Dokras A, Clifton S, Futterweit W, et al. Increased prevalence of anxiety symptoms in women with polycystic ovary syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2012;97(1). doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.10.022.
25. Sahingöz M, Uguz F, Gezgin K, Korucu DG. Axis I and Axis II diagnoses in women with PCOS. *Gen Hosp Psychiatry*. 2013;35(5):508-11. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2013.04.003.
26. Roepke S, Ziegenhorn A, Kronsbein J, et al. Incidence of polycystic ovaries and androgen serum levels in women with borderline personality disorder. *J Psychiatr Res*. 2010;44(13):847-52. doi: 10.1016/j.jpsychires.2010.01.007.
27. Scaruffi E, Gambineri A, Cattaneo S, et al. Personality and psychiatric disorders in women affected by polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5. doi: 10.3389/fendo.2014.00185.
28. Karjula S, Arffman RK, Morin-Papunen L, et al. A population-based follow-up study shows high psychosis risk in women with PCOS. *Arch Womens Ment Health*. 2022;25(2). doi: 10.1007/s00737-021-01195-4.
29. De Hert M, Correl C, Bobes J, et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry*. 2011;10(1):52-77. doi: 10.1002/j.2051-5545.2011.tb00014.x.
30. Jiang L, Tian L, Yuan J, et al. Associations Between Sex Hormone Levels and Autistic Traits in Infertile Patients With Polycystic Ovary Syndrome and Their Offspring. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;12. doi: 10.3389/fendo.2021.789395.
31. Katsigianni M, Karageorgiou V, Lambrinoudaki I, et al. Maternal polycystic ovarian syndrome in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Molecular Psychiatry*. Springer Nature. 2019;24:1787-97. doi: 10.1038/s41380-019-0398-0.
32. Abu-Zaid A, Bhagavathula AS, Rahmani J, et al. Maternal polycystic ovary syndrome and the potential risk of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder in the offspring: a systematic review and meta-analysis. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*. 2022;27(3):253-60. doi: 10.1080/13625187.2022.2040983.
33. Greenwood EA, Pasch LA, Cedars MI, et al. Insulin resistance is associated with depression risk in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018;110(1):27-34. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.03.009.
34. Grillo CA, Piroli GG, Kaigler KF, et al. Downregulation of hypothalamic insulin receptor expression elicits depressive-like behaviors in rats. *Behavioural Brain Research*. 2011;222(1):230-5. doi: 10.1016/j.bbr.2011.03.052.
35. Marsh CA, Berent-Spillon A, Love T, et al. Functional neuroimaging of emotional processing in women with polycystic ovary syndrome: a case-control pilot study. *Fertil Steril*. 2013;100(1):200-7.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.02.054.
36. Sayin NC, Gücer F, Balkanlı-Kaplan P, et al. Elevated serum TNF-alpha levels in normal-weight women with polycystic ovaries or the polycystic ovary syndrome. *J Reprod Med*. 2003;48(3):165-70. PMID: 12698773
37. Yu Q, Hao S, Wang H, Song X, et al. Depression-Like Behavior in a Dehydroepiandrosterone-Induced Mouse Model of Polycystic Ovary Syndrome. *Biol Reprod*. 2016;95(4):79. doi: 10.1095/biolreprod.116.142117.
38. Caldwell ASL, Edwards MC, Desai R, et al. Neuroendocrine androgen action is a key extraovarian mediator in the development of polycystic ovary syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2017;114(16). doi: 10.1073/pnas.1616467114.
39. Rupprecht R, Holsboer F. Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological perspectives. *Trends Neurosci*. 1999;22(9):410-6. doi: 10.1016/s0166-2236(99)01399-5.
40. Kawwass JF, Sanders KM, Loucks TL, et al. Increased cerebrospinal fluid levels of GABA, testosterone and estradiol in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*. 2017;32(7):1450-6. doi: 10.1093/humrep/dex086.
41. Cox MJ, Edwards MC, Rodriguez Paris V, et al. Androgen Action in Adipose Tissue and the Brain are Key Mediators in the Development of PCOS Traits in a Mouse Model. *Endocrinology*. 2020;161(7). doi: 10.1210/endo/bqaa061.
42. Rees DA, Udiawar M, Berlot R, et al. White Matter Microstructure and Cognitive Function in Young Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(1):314-23. doi: 10.1210/jc.2015-2318.
43. Soleman RS, Kreukels BPC, Veltman DJ, et al. Does polycystic ovary syndrome affect cognition? A functional magnetic resonance imaging study exploring working memory. *Fertil Steril*. 2016;105(5):1314-21. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.01.034.
44. Ingudomnukul E, Baron-Cohen S, Wheelwright S, et al. Elevated rates of testosterone-related disorders in women with autism spectrum conditions. *Horm Behav*. 2007;51(5):597-604. doi: 10.1016/j.yhbeh.2007.02.001.
45. Maliqueo M, Sundstrom Poromaa I, Vanky E, et al. Placental STAT3 signaling is activated in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*. 2015;30(3):692-700. doi: 10.1093/humrep/deu351.
46. Chura LR, Lombardo MV, Ashwin E, et al. Organizational effects of fetal testosterone on human corpus callosum size and asymmetry. *Psychoneuroendocrinology*. 2010;35(1):122-32. doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.09.009.
47. Hu M, Richard JE, Maliqueo M, et al. Maternal testosterone exposure increases anxiety-like behavior and impacts the limbic system in the offspring. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015;112(46):14348-53. doi: 10.1073/pnas.1507514112.
48. Veltman-verhulst SM, Boivin J, Eijkemans MJC, et al. Emotional distress is a common risk in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of 28 studies. *Hum Reprod Update*. 2012;18(6):638-51. doi: 10.1093/humupd/dms029.
49. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, et al. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(10):2447-69. doi: 10.1210/clinem/dgad463.
50. Araya R, Wynn R, Lewis G. Comparison of two self administered psychiatric questionnaires (GHQ-12 and SRQ-20) in primary care in Chile. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1992;27(4):168-73. doi: 10.1007/BF00789001.