

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO
COMISION DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN**



MONOGRAFIA MÉDICA

TITULO

**DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO OPORTUNO DEL SINDROME DE OVARIO
POLIQUISTICO EN MUJERES EN EDAD REPRODUCTIVA**

ESTUIANTE:

Claudia Maria López López

CARNÉ:

201242105

ASESORA:

Dra. Rossío María Isabel Fuentes
Especialista en Ginecología y Obstetricia
Colegiado: 17,705

REVISORA:

Dra. María Elena Solórzano de León
Médico y Cirujano
Colegiado: 16,536

San Marcos, Junio de 2022

**UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO**

AUTORIDADES UNIVERSITARIAS

CONSEJO DIRECTIVO

MsC. Juan Carlos López Navarro	Director
Licda. Astrid Fabiola Fuentes Mazariegos	Secretaria Consejo Directivo
Ing. Agr. Roy Walter Villacinda Maldonado	Representante Docente
Licda. Bilda Irene Ruiz Galicia	Representante Estudiantil
Lic. Víctor Leonel De León Castillo	Representante Estudiantil

UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
COORDINACION ACADEMICA

MsC. Eugenia Elizabet Makepeace Alfaro	Coordinadora Académica.
Ing. Agr. Osberto A. Maldonado de León	Coordinador carrera Técnico en Producción agrícola e Ingeniero Agrónomo con Orientación en Agricultura Sostenible.
Lic. Antonio Ethiel Ochoa López	Coordinador Carrera de Pedagogía y Ciencias de la Educación.
Licda. Aminta Esmeralda Guillén Ruiz	Coordinadora Carrera de Trabajo Social, Técnico y Licenciatura
Ing. Víctor Manuel Fuentes López	Coordinador Carrera de Administración de Empresas, Técnico y Licenciatura
Licda. María Daniela Paiz Godínez	Coordinadora Carrera de Abogado y Notario y Licenciatura en Ciencias Jurídicas y Sociales
Dra. Jenny Vanessa Orozco Míncez	Coordinadora Carrera Médico y Cirujano
Lic. Nelson de Jesús Bautista López	Coordinador Pedagogía extensión San Marcos

Licda. Julia Maritza Gándara González	Coordinadora extensión Malacatán
Licda. Karina Nineth Reyes Maldonado	Coordinadora extensión Tejutla
Lic. Julio Augusto Gonzáles Roblero	Coordinador extensión Tacaná
Lic. Mario Rene Requena	Coordinador de área de extensión
Lic. Robert Enrique Orozco Sánchez	Coordinador del Instituto de Investigación
Ing. Oscar Ernesto Chávez Ángel	Coordinador Carrera de Ingeniería Civil
Lic. Carlos Edelmar Velásquez González	Coordinador Carrera Contaduría Pública y Auditoría
Ing. Miguel Amílcar López López	Coordinador extensión Ixchiguan
Lic. Danilo Alberto Fuentes Bravo	Coordinador Carrera Profesorado Bilingüe Intercultural
Dr. Hugo Rafael López Mazariegos	Coordinador Carrera Sociología, Ciencias Políticas y Relaciones Internacionales

**UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS**

COORDINACIÓN CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO

Dra. Jenny Vanessa Orozco Míncez	Coordinadora Carrera Médico y Cirujano
Ing. Genner A. Orozco	Coordinador Área Ciencias Básicas
Ing. Agr. Juan José Aguilar	Coordinador Área de Investigación
Licda. María Elisa Escobar Maldonado	Coordinadora Área Ciencias Sociales
Dr. Antulio Requena	Coordinador Área Ciencias Clínicas

**UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO**

MIEMBROS DE LA COMISIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN

Ing. Agr. Juan José Aguilar	Presidente
Licda. María Elisa Escobar	Secretaria
Dr. Manglio Alejandro Ruano	Vocal I
Ing. Genner A. Orozco	Vocal II
Dr. Jorge Gutiérrez Hazbun	vocal III
Dra. María Elena Solórzano	Vocal IV
Dra. María Rebeca Bautista	Vocal V

**UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO**

TRIBUNAL EXAMINADOR

MsC. Juan Carlos López Navarro	Director
MsC. Eugenia Elizabet Makepeace Alfaro	Coordinadora Académica
Dra. Jenny Vanessa Orozco Míncez	Coordinadora Carrera Médico y Cirujano
Dra. Rossío María Isabel Fuentes	Asesora
Dra. María Elena Solórzano	Revisora

Nota: únicamente el autor es responsable de las doctrinas sustentables y contenido del trabajo de graduación. (Artículo 4,14, 15, 26, 37 del normativo para la elaboración de trabajo de la tesis de la carrera de Médico y Cirujano).

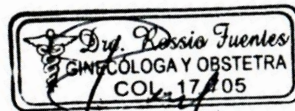


San Marcos, Junio de 2022.

Universidad de San Carlos de Guatemala
Centro Universitario de San Marcos
Carrera Medico y Cirujano
Comisión de Trabajos de Graduación

De manera atenta y cordial me dirijo a ustedes, deseándoles éxitos en sus labores diarias.

Por este medio me permito INFORMAR que he tenido bajo mi asesoría el trabajo de graduación que lleva como título **“DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO OPORTUNO DEL SINDROME DE OVARIO POLIQUISTICO EN MUJERES EN EDAD REPRODUCTIVA”** de la estudiante: Claudia Maria López López carné: 201242105 de la carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de San Marcos emitiendo un **DICTAMEN FAVORABLE** por lo que se autoriza para que se revise y apruebe para continuar con tramite de examen público.



Dra. Rossío María Isabel Fuentes
Especialista en Ginecología y Obstetricia
COL. 17,707



San Marcos, Junio de 2022.

Universidad de San Carlos de Guatemala
Centro Universitario de San Marcos
Carrera Médico y Cirujano
Comisión de Trabajos de Graduación

De manera atenta y cordial me dirijo a ustedes, deseándoles éxitos en sus labores diarias.

Por este medio me permito **INFORMAR** que he tenido a cargo la revisión del trabajo de graduación que lleva como título “**DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO OPORTUNO DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO EN MUJERES EN EDAD REPRODUCTIVA**” de la estudiante: Claudia María López López carné: 201242105 de la carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de San Marcos en el grado de Licenciatura, el cual cumple con los requisitos establecidos en el normativo de trabajos de graduación de la carrera Médico y Cirujano del Centro Universitario de San Marcos emitiendo un **DICTAMEN FAVORABLE** por lo que se autoriza para que se revise y apruebe para continuar con trámite de examen público.

Atentamente:

Dra. María Elena Solórzano
Médico y Cirujano
Col:



LA INFRASCrita SECRETARIA DEL COMITÉ DE TRABAJO DE GRADUACIÓN, DE LA CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO, DEL CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS, DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA, CERTIFICA: LOS PUNTOS: PRIMERO, SEGUNDO, TERCERO, CUARTO, QUINTO, SEXTO Y SÉPTIMO DEL ACTA No. 0003-2022, LOS QUE LITERALMENTE DICEN:

ACTA No. 003-2022

En la ciudad de San Marcos, siendo las diecisiete horas con treinta minutos, del día martes veintidós de febrero del año dos mil veintidós, reunidos a través de la plataforma virtual zoom para llevar a cabo la actividad académica de Presentación de Seminario 2 convocada por la Comisión de Trabajos de Graduación -COTRAG- de la Carrera de Médico y Cirujano, del Centro Universitario de San Marcos, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, integrados de la siguiente manera: Ing. Agr. Juan José Aguilar Sánchez, PRESIDENTE e integrante de la terna de evaluación y quién suscribe Licda. María Elisa Escobar Maldonado, SECRETARIA, que de ahora en adelante se le denominará COTRAG; además, integrantes de la terna evaluadora: Dr. Jorge Gutiérrez Hazbun y Dr. Milgen Herminio Tul Velásquez; la estudiante **CLAUDIA MARIA LÓPEZ LÓPEZ** quien se identifica con el número de carnet dos mil doce cuarenta y dos mil ciento cinco (201242105), para motivos de la presente se le denominará SUSTENTANTE; la Dra. Rossío María Isabel Fuentes y Dra. María Elena Solórzano de León, que actúan como ASESORA y REVISORA del Trabajo de Graduación, respectivamente. Con el objeto de dejar constancia de lo siguiente: PRIMERO: Establecido el quórum y la presencia de las partes involucradas en el proceso de la presentación del Seminario 2 de la Estudiante **CLAUDIA MARIA LÓPEZ LÓPEZ**, previo a autorizar el Informe Final del Trabajo de Graduación denominado: **"DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO OPORTUNO DEL SINDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO EN MUJERES EN EDAD REPRODUCTIVA"**. SEGUNDO: APERTURA: El presidente de la COTRAG procedió a dar la bienvenida a los presentes y a explicar los motivos de la reunión y los lineamientos generales del Seminario 2 a la SUSTENTANTE y entrega a los miembros de la terna evaluadora la guía de calificación. TERCERO: la SUSTENTANTE presenta el título del Trabajo de Graduación: **"DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO OPORTUNO DEL SINDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO EN MUJERES EN EDAD REPRODUCTIVA"**; argumenta los principales elementos teóricos encontrados a lo largo de la construcción de su monografía: Generalidad del síndrome ovario poliquístico, Criterios diagnósticos, comorbilidades, complicaciones ginecológicas, diagnósticos diferenciales y tratamiento del síndrome de ovario poliquístico, principales conclusiones y recomendaciones. CUARTO: Luego de escuchar a la SUSTENTANTE, El PRESIDENTE de la COTRAG, sugiere a los integrantes de la terna evaluadora, someter a interrogatorio a la SUSTENTANTE, para asegurar la calidad científica y técnica del trabajo de graduación. El Dr. Milgen Herminio Tul felicita al estudiante por su exposición y su preparación en el tema y no hace correcciones al documento. El Dr., Jorge Gutiérrez felicita a la SUSTENTANTE por la elaboración de su monografía, ya que considera que los tratamientos abordados fueron bien abordados. Luego, el PRESIDENTE concede la palabra a la ASESORA, quien comenta que es un tema muy importante y con bastante incidencia en nuestro territorio y expresa su felicitación a la SUSTENTANTE por el desarrollo de la monografía como por su presentación. Seguidamente se le concede la palabra a la REVISORA quien expresa su felicitación a la SUSTENTANTE por su presentación y esfuerzo a lo largo de su vida académica. El PRESIDENTE, manifiesta que deben de hacerse correcciones, entre los cuales señala: Reestructurar algunos verbos de los objetivos, uso adecuado de viñetas, revisar normas Vancouver, establecer sangría en todo el documento. QUINTO: El PRESIDENTE de la COTRAG, solicita a los miembros de la terna evaluadora que

por mensaje privado puedan enviarle la calificación obtenida en el Seminario 2 de la SUSTENTANTE para trasladar la nota final a la SUSTENTANTE y de esta manera para que la terna evaluadora pueda deliberar sobre la APROBACIÓN O REPROBACIÓN del Informe Final del Trabajo de Graduación de la Estudiante **CLAUDIA MARIA LÓPEZ LÓPEZ**. En ese momento, los miembros de la TERNA DE EVALUACIÓN empiezan a revisar y anotar algunos cambios que se agregan en los informes digitales que se les enviaron previo al evento académico, dichas observaciones y recomendaciones que serán enviadas por correo electrónico o WhatsApp a la SUSTENTANTE para que proceda a hacer los cambios. SEXTO: Se informa a la SUSTENTANTE, así mismo, a la ASESORA y REVISORA del Trabajo de Graduación que la calificación asignada es de NOVENTA PUNTOS (90) por lo tanto, se da por APROBADO EL SEMINARIO 2. Sin embargo, se les comunica a las partes que previo a la entrega de la certificación del acta del evento académico, deberá hacer las correcciones en el Informe del Trabajo de Graduación las cuales deben ser discutidas, revisadas, presentadas y autorizadas por la ASESORA Y REVISORA del Trabajo de Graduación, comunicándose inmediatamente a la COTRAG. LA SUSTENTANTE, ASESORA Y REVISORA hacen las anotaciones correspondientes y agradecen por los aportes realizados al estudio por parte de la TERNA EVALUADORA. La sala virtual felicita a la SUSTENTANTE por el resultado satisfactorio. SEPTIMO: En base al artículo 56 del Normativo para la Elaboración de Trabajo de Graduación de la Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de San Marcos, el PRESIDENTE de la COTRAG le indica a la estudiante que fue APROBADO EL SEMINARIO 2 de la SUSTENTANTE **CLAUDIA MARIA LÓPEZ LÓPEZ**, titulado **"DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO OPORTUNO DEL SINDROME DE OVARIO POLIQUISTICO EN MUJERES EN EDAD REPRODUCTIVA"**. Por lo cual, se le AUTORIZA realizar los trámites correspondientes para que se ordene la impresión del informe final y posteriormente el Acto de Graduación. Concluyó la reunión en la misma plataforma virtual y fecha a las dieciocho horas con treinta minutos, previa lectura que se hizo a lo escrito y enterados de su contenido y efectos legales, aceptamos, ratificamos y firmamos. DAMOS FE.

(FS) ilegibles Claudia María López López, Dra. Rossío María Isabel Fuentes, Dra. María Elena Solórzano, Dr. Jorge Gutiérrez Hazbun, Dr. Milgen Herminio Tul, Ing. Agr. Juan José Aguilar Sánchez y Licda. María Elisa Escobar Maldonado.

A SOLICITUD DE LA INTERESADA SE EXTIENDE, FIRMA Y SELLA LA PRESENTE CERTIFICACIÓN DE ACTA, EN UNA HOJA DE PAPEL MEMBRETADO DEL CENTRO UNIVERSITARIO, EN LA CIUDAD DE SAN MARCOS, A LOS DOS DÍAS DEL MES DE JUNIO DEL AÑO DOS MIL VEINTIDOS.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"



Licda. María Elisa Escobar Maldonado
Secretaria Comisión de Trabajos de Graduación




ESTUDIANTE: CLAUDIA MARIA LÓPEZ LÓPEZ
CARRERA: MÉDICO Y CIRUJANO.
CUSAM, Edificio.

Atentamente transcribo a usted el Punto **QUINTO: ASUNTOS ACADÉMICOS, inciso a) subinciso a.21) del Acta No. 011-2022**, de sesión ordinaria celebrada por la Coordinación Académica, el 27 de julio de 2022, que dice:

“QUINTO: ASUNTOS ACADÉMICOS: a) ORDENES DE IMPRESIÓN. CARRERA: MÉDICO Y CIRUJANO. a.21) La Coordinación Académica conoció Providencia No. CMCUSAM-20-2022, de fecha 25 julio de 2022, suscrita por la Dra. Jenny Vanessa Orozco Minchez, Coordinadora Carrera Médico y Cirujano, a la que adjunta solicitud de la estudiante: CLAUDIA MARIA LÓPEZ LÓPEZ, Carné No. 201242105, en el sentido se le **AUTORICE IMPRESIÓN DE LA TESIS DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO OPORTUNO DEL SINDROME DE OVARIO POLIQUISTICO EN MUJERES EN EDAD REPRODUCTIVA**, previo a conferírsele el Título de MÉDICO Y CIRUJANO. La Coordinación Académica en base a la opinión favorable del Asesor, Comisión de Revisión y Coordinadora de Carrera, **ACORDÓ: AUTORIZAR IMPRESIÓN DE LA TESIS DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO OPORTUNO DEL SINDROME DE OVARIO POLIQUISTICO EN MUJERES EN EDAD REPRODUCTIVA**, la estudiante: CLAUDIA MARIA LÓPEZ LÓPEZ, Carné No. 201242105, previo a conferírsele el Título de MÉDICO Y CIRUJANO.”

Atentamente,

ID Y ENSEÑAD A TODOS


MsC. Eugenia Elizabet Makepeace Alfaro
Coordinadora Académica



ACTO QUE DEDICO:

A DIOS:

Por darme la vida, por ser la fuente de sabiduría y entendimiento y porque sin Él nada sería posible.

A MI MADRE:

Vilma Aracely López Aschenbremer

Por traerme al mundo, por darme su amor, su cuidado y su apoyo incondicional y por conquistar junto a mí este sueño.

A MIS PADRES

Diego Raymundo Marcos

Por aconsejarme y guiarme a ser una persona de bien a lo largo de este camino y brindarme todo su apoyo y enseñanzas que me ayudará toda la vida.

Carlos López Pérez

Por acompañarme los primeros años de vida, darme su amor sincero y apoyo incondicional.

A MIS HERMANOS

Edgar Ottoniel, Carlos Leonel, Karla Aracely, Ana Maria

Por su cariño sincero, motivación y apoyo incondicional en cada etapa de mi vida.

A MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS

Por su amistad y apoyo incondicional y por compartir junto a mí grandes experiencias y buenos momentos.

A MI ASESORA Y REVISORA

Dra. Rossío María Isabel Fuentes

Dra María Elena Solórzano

Por su experiencia profesional proporcionada y ayuda incondicional para la realización de este estudio.

A MIS CATEDRATICOS

Por ayudar a mi formación y por su apoyo a lo largo de la carrera.

**A LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA, CENTRO
UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS**

Por abrirme las puertas y permitirme tener el privilegio de ser una de sus profesionales egresadas, mi Alma Mater, Centro del Saber.

A USTED QUE LA RECIBE:

Con respeto y cariño.

INDICE

TITULO	3
DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO OPORTUNO DEL SINDROME DE OVARIO POLIQUISTICO EN MUJERES EN EDAD REPRODUCTIVA.....	3
RESUMEN	4
INTRODUCCION	8
NOMBRE DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	9
ÁRBOL DE PROBLEMAS	10
OBJETIVOS	11
CUERPO DE LA MONOGRAFIA	12
CAPITULO I: GENERALIDADES DE SOP	12
CAPITULO II: CRITERIOS DIAGNOSTICOS	28
Capítulo III: COMORBILIDADES ASOCIADAS	39
CAPITULO IV: COMPLICACIONES GINECOLÓGICAS	45
CAPITULO V: DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES:	69
CAPITULO VI: TRATAMIENTO	71
CONCLUSIONES.....	106
RECOMENDACIONES	107
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	108
BIBLIOGRAFÍA	109
ANEXOS	112

1. TITULO

**DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO OPORTUNO DEL SINDROME DE OVARIO
POLIQUISTICO EN MUJERES EN EDAD REPRODUCTIVA**

2. RESUMEN

El síndrome de ovarios poliquísticos es el más común de las endocrinopatías en mujeres. Afecta principalmente a las mujeres en edad reproductiva. Es una enfermedad de etiología desconocida, pero se cree que es multifactorial. Se manifiesta clínicamente con alteraciones menstruales, infertilidad, hirsutismo, acné, obesidad y resistencia a la insulina. Para su diagnóstico, es necesario excluir otras patologías que causen trastornos del ciclo menstrual y exceso de andrógenos, y cumplir con al menos dos de los siguientes criterios: oligomenorrea/amenorrea, hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico, ovarios poliquísticos por ecografía.

El fenotipo clínico consiste en signos y síntomas derivados del exceso androgénico: reglas irregulares, anovulación crónica e infertilidad en la edad adulta. La ausencia de consenso para su definición hace difícil el diagnóstico en adolescentes y, dada la semejanza entre un desarrollo puberal normal y algunas formas de Síndrome de Ovario Poliquístico, este se debería diferir hasta, al menos, el tercer año después de la menarquia.

La obesidad y la resistencia a la insulina, asociados con frecuencia al Síndrome de Ovario Poliquístico no son criterios necesarios para el diagnóstico. La identificación precoz de las niñas en riesgo de desarrollar SOP y de las pacientes con SOP es importante para intervenir y minimizar el desarrollo de comorbilidades. No existe un tratamiento etiológico, siendo el objetivo mejorar los síntomas y signos clínicos derivados del hiperandrogenismo, de la disfunción ovulatoria y de las complicaciones metabólicas existentes.

Su diagnóstico se basa en tres criterios fundamentales, los cuales son morfología de ovarios poliquísticos, oligomenorrea o disfunción ovárica e hiperandrogenismo. Abordar a estas pacientes de una manera integral con cambios en estilo de vida es la piedra angular de su tratamiento. El síndrome de ovario poliquístico es un trastorno heterogéneo caracterizado por hiperandrogenismo y anovulación crónica; en otras palabras, irregularidad menstrual y niveles elevados de andrógenos.

Es la patología endocrinológica más frecuente que afecta a mujeres jóvenes y se presenta con un amplio espectro de signos y síntomas. La etiología todavía no es clara, pero es probable que sea una interacción entre genética y factores ambientales. Esta compleja enfermedad tiene implicaciones adversas, tanto para la reproducción, como para el metabolismo de las pacientes y afecta entre 6 y 20% de las mujeres en edad reproductiva.

Es un síndrome importante de reconocer y tratar, ya que, debido a sus muchas manifestaciones, puede tener un gran impacto en el bienestar metabólico, cardiovascular, reproductivo y psicológico a lo largo de la vida. Uno de los objetivos de esta monografía es realizar una revisión bibliográfica sobre el síndrome de ovario poliquístico con el fin de recopilar información sobre su epidemiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento; y así, poder brindar un conocimiento más actualizado a los médicos para optimizar el manejo y apoyo que se ofrece a estas pacientes.

Diferentes comités de expertos como el Consenso de Rotterdam, la Asociación Americana de Endocrinología Clínica, la Sociedad de Exceso de Andrógenos- SOP, se han abocado al estudio y manejo del Síndrome de Ovario Poliquístico con la finalidad de tratar de establecer criterios unificados y guías prácticas en el manejo de los diferentes aspectos de este síndrome.

Múltiples estudios clínicos han documentado la efectividad de los antiandrógenos (espironolactona, acetato de ciproterona y flutamida) en el tratamiento del acné y el hirsutismo. El uso del inhibidor de la 5- α -reductasa también ha mostrado resultados satisfactorios y comparables a los antiandrógenos propiamente dichos.

La eficacia de todos ellos es similar a pesar de tener mecanismos de acción distintos y provocar cambios diferentes en la secreción de andrógenos. Los dos primeros disminuyen la secreción ovárica de andrógenos, mientras que la flutamida y el finasteride no alteran la secreción de andrógenos. Ello sugiere que la propiedad antiandrogénica periférica más que la acción inhibitoria sobre la secreción de andrógenos es el efecto importante en el tratamiento de las manifestaciones cutáneas del exceso de andrógenos en mujeres con SOP.

En el uso de la terapia anti-androgénica en mujeres, es importante tener en cuenta la posibilidad de embarazo y evitar la misma mediante anticoncepción efectiva, ya que existe el riesgo potencial de interferencia con el desarrollo genital en fetos de sexo masculino si la madre está bajo tratamiento con dichos medicamentos.

En el caso de uso de acetato de ciproterona a dosis altas, debe tenerse en cuenta que la lipofilicidad de la droga genera depósitos en el tejido adiposo, por lo cual el período de precaución debe extenderse a tres meses por razones de seguridad. En este sentido es muy importante educar a la paciente sobre este aspecto, y documentar dicha acción en la historia médica.

SUMMARY

Polycystic ovary syndrome is the most common endocrinopathies in women. It mainly affects women of reproductive age. It is a disease of unknown etiology, but it is believed to be multifactorial. It manifests clinically with menstrual disturbances, infertility, hirsutism, acne, obesity, and insulin resistance. For its diagnosis, it is necessary to exclude other pathologies that cause menstrual cycle disorders and androgen excess, and meet at least two of the following criteria: oligomenorrhea/amenorrhea, clinical and/or biochemical hyperandrogenism, polycystic ovaries by ultrasound.

The clinical phenotype consists of signs and symptoms derived from androgen excess: irregular menses, chronic anovulation, and infertility in adulthood. The lack of consensus for its definition makes diagnosis difficult in adolescents and, given the similarity between normal pubertal development and some forms of PCOS, it should be deferred until at least the third year after menarche.

Obesity and insulin resistance, frequently associated with PCOS, are not necessary criteria for diagnosis. Early identification of girls at risk of developing PCOS and of patients with PCOS is important to intervene and minimize the development of comorbidities. There is no etiological treatment, the objective being to improve the symptoms and clinical signs derived from hyperandrogenism, ovulatory dysfunction and existing metabolic complications.

Its diagnosis is based on three fundamental criteria, which are polycystic ovary morphology, oligomenorrhea or ovarian dysfunction, and hyperandrogenism. Addressing these patients in a comprehensive manner with changes in lifestyle is the cornerstone of their treatment. Polycystic ovary syndrome is a heterogeneous disorder characterized by hyperandrogenism and chronic anovulation; in other words, menstrual irregularity and elevated androgen levels.

It is the most frequent endocrinological pathology that affects young women and presents with a wide spectrum of signs and symptoms. The etiology is still unclear, but it is likely to be an interaction between genetics and environmental factors. This complex disease has adverse implications for both reproduction and metabolism of patients and affects between 6 and 20% of women of reproductive age.

It is an important syndrome to recognize and treat because, due to its many manifestations, it can have a major impact on metabolic, cardiovascular, reproductive, and psychological well-being throughout life. One of the objectives of this monograph is to review the literature on polycystic ovary syndrome in order to collect information on its epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment; and thus, to be able to provide more up-to-date knowledge to doctors to optimize the management and support offered to these patients.

Different committees of experts such as the Rotterdam Consensus, the American Association of Clinical Endocrinology, the Androgen Excess Society - PCOS, have devoted themselves to the study and management of Polycystic Ovary Syndrome with the aim of trying to establish unified criteria and practical guidelines in the management of the different aspects of this syndrome.

Multiple clinical studies have documented the effectiveness of antiandrogens (spironolactone, cyproterone acetate, and flutamide) in the treatment of acne and hirsutism. The use of the 5- α -reductase inhibitor has also shown satisfactory and comparable results to antiandrogens themselves.

The efficacy of all of them is similar despite having different mechanisms of action and causing different changes in androgen secretion. The first two decrease ovarian secretion of androgens, whereas flutamide and finasteride do not alter androgen secretion. This suggests that the peripheral antiandrogenic property rather than the inhibitory action on androgen secretion is the important effect in the treatment of cutaneous manifestations of androgen excess in women with PCOS.

In the use of anti-androgen therapy in women, it is important to take into account the possibility of pregnancy and to avoid pregnancy through effective contraception, as there is a potential risk of interference with genital development in male fetuses if the mother is pregnant. under treatment with these drugs.

In the case of the use of cyproterone acetate at high doses, it should be taken into account that the lipophilicity of the drug generates deposits in adipose tissue, for which the precautionary period should be extended to three months for safety reasons. In this sense, it is very important to educate the patient on this aspect, and document said action in the medical history.

3. INTRODUCCION

El Síndrome de Ovario Poliquístico, siendo una patología frecuente en las mujeres en edad reproductiva, que tiene consecuencias reproductivas, fisiológicas y metabólicas; es una condición endocrina, crónica y heterogénea. Durante los últimos estudios relacionados se ha estimado su prevalencia por encima del 20% en pacientes en edad reproductiva.

El componente central del Síndrome de Ovario Poliquístico es la disfunción ovárica, sin embargo hay varios aspectos extra-ováricos relacionados a la fisiología de esta patología; existen varias guías que nos orientan al diagnóstico de SOP, pero la mayoría coincide en elementos esenciales para su diagnóstico: disfunción ovulatoria, hiperandrogenismo y morfología ovárica. El fenotipo morfológico principal del síndrome de ovario poliquístico, es el ovario Poliquístico.

En nuestro medio la mayoría de mujeres en edad reproductiva presentan síntomas de leves a moderados, una menoría presenta síntomas severos del Síndrome de Ovario Poliquístico, ya que antes de que aparezcan los signos visibles de la pubertad ocurren cambios hormonales como consecuencia de una activación de la unidad hipotálamo-hipófisis-ovario.

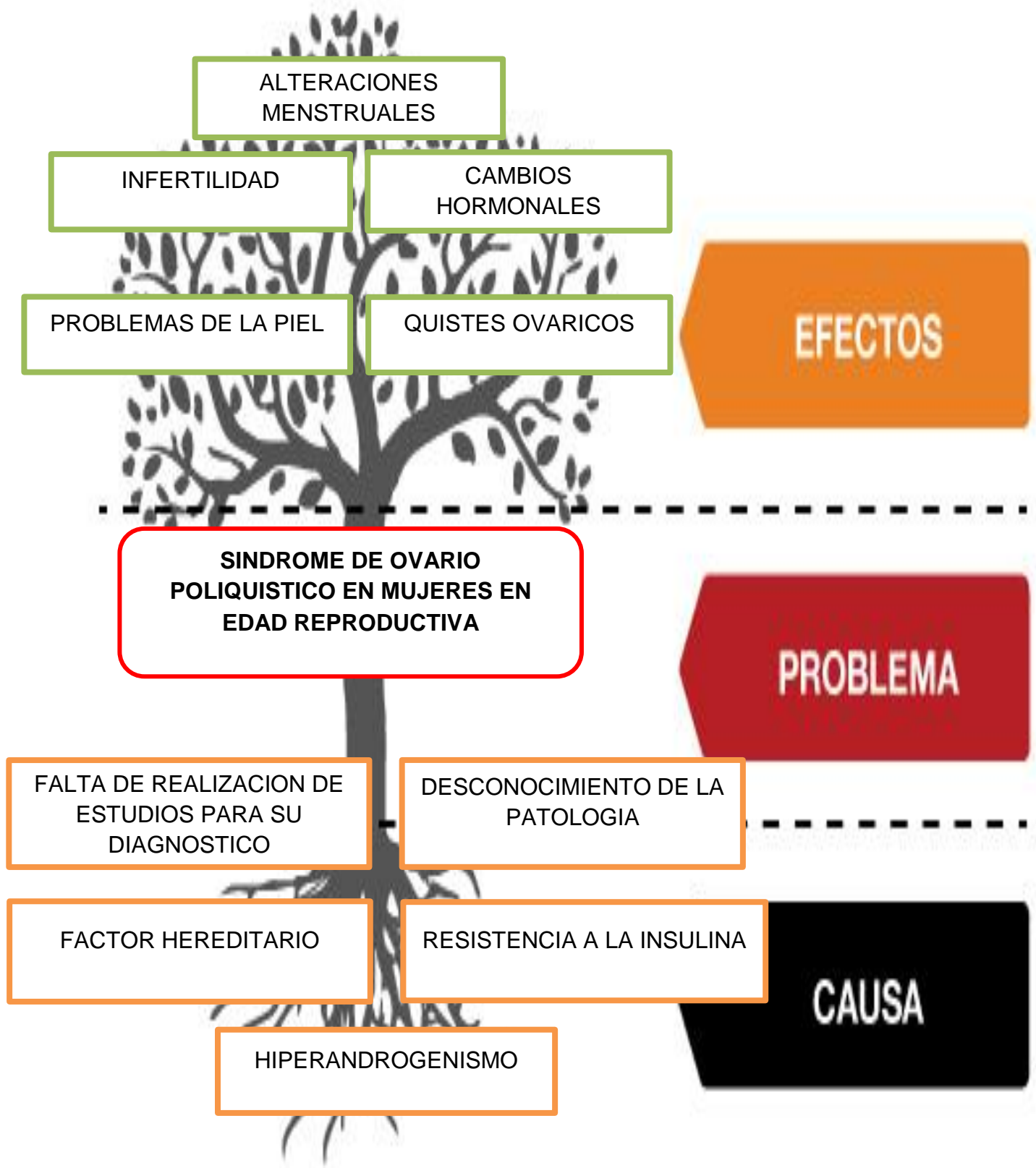
A pesar de que el Síndrome de Ovario Poliquístico es un problema que impacta de gran manera a las mujeres en edad reproductiva, existen aún muchas limitaciones para lograr un diagnóstico y tratamiento oportuno, se debe tomar en cuenta cada una de las maneras en que podemos abordar su diagnóstico y así ofrecer terapéuticas de tratamiento orientadas a su pronta resolución.

De esta manera el objetivo principal de este estudio descriptivo es investigar sobre el comportamiento de las manifestaciones clínicas, los hallazgos de laboratorio y los estudios de imagen utilizados para su diagnóstico. En este contexto es importante saber que muchas mujeres no son diagnosticadas y otras son mal diagnosticadas, ya que difícilmente se realizan ultrasonidos pélvicos de rutina para identificar oportunamente el Ovario Poliquístico (OP) y su posterior evolución a Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP), teniendo un impacto importante en su vida reproductiva, situación que se vuelve más compleja en mujeres adolescentes, por esta razón es de vital importancia luego de un diagnóstico, un tratamiento oportuno de éste síndrome y así disminuir las repercusiones fisiológicas que conlleve.

4. NOMBRE DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

SINDROME DE OVARIO POLIQUISTICO EN MUJERES EN EDAD REPRODUCTIVA

5. ÁRBOL DE PROBLEMAS



6. OBJETIVOS

1.1 General:

Describir los métodos de diagnóstico y el tratamiento oportuno del síndrome de Ovario Poliquístico.

1.2 Específicos:

- Identificar los medios diagnósticos, hallazgos clínicos, de laboratorio y de ecografía ovárica relacionados con el Síndrome de Ovario Poliquístico.
- Conocer el tratamiento adecuado según las últimas actualizaciones de las guías y protocolos internacionales del Síndrome de Ovario Poliquístico.
- Establecer las consecuencias del Síndrome de Ovario Poliquístico en mujeres en edad reproductiva al no recibir un tratamiento oportuno.

7. CUERPO DE LA MONOGRAFIA

7.1 CAPITULO I: GENERALIDADES DE SOP

7.1.1 Definición:

El síndrome de ovario poliquístico es un trastorno que se caracteriza por hiperandrogenismo, disfunción ovulatoria y características morfológicas de ovario poliquístico. Según lo definido por los criterios de diagnóstico de los Institutos Nacionales de Salud (es decir, hiperandrogenismo más disfunción ovulatoria), el síndrome de ovario poliquístico "clásico" afecta del 6 al 10% de las mujeres en edad reproductiva, pero la prevalencia puede ser dos veces mayor en el caso más amplio de Rotterdam. Las manifestaciones de exceso de andrógenos pueden causar un malestar considerable en los pacientes, y el síndrome de ovario poliquístico es la causa más común de infertilidad anovulatoria.

El síndrome de ovario poliquístico se asocia con anomalías cardiometabólicas y posiblemente un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Entre las mujeres con este síndrome, del 50 al 80% son obesas. Se informa tolerancia alterada a la glucosa en 30 a 35% de las mujeres estadounidenses con síndrome de ovario poliquístico clásico, y diabetes mellitus tipo 2 se informa en 8 a 10%; el riesgo de estas afecciones está influenciado por la edad, la adiposidad y los antecedentes familiares de diabetes.

Las mujeres con síndrome de ovario poliquístico tienen niveles más bajos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad y niveles más altos de colesterol de triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad (LDL) que las mujeres sin el síndrome. Las diferencias en los niveles de colesterol LDL son, al menos en parte, independientes de las diferencias en el IMC.²

También se ha informado enfermedad vascular subclínica (p. Ej., Función endotelial alterada, aumento del grosor de la íntima-media de la arteria carótida y puntuaciones elevadas de calcio en las arterias coronarias) en mujeres con síndrome de ovario poliquístico y parece ser al menos en parte independiente de la adiposidad. Aunque algunos estudios sugieren una mayor incidencia de eventos cardiovasculares entre las mujeres posmenopáusicas con un presunto historial del síndrome de ovario poliquístico, los datos son insuficientes para abordar las tasas de eventos cardiovasculares entre las mujeres premenopáusicas con este síndrome.

Se estima que el riesgo de cáncer de endometrio es 2,7 veces más alto entre las mujeres con síndrome de ovario poliquístico que entre las mujeres sin el síndrome, y se ha estimado que el riesgo de por vida de cáncer de endometrio entre las mujeres con el

síndrome es tan alto como 9%. Los factores de riesgo de cáncer de endometrio entre las mujeres con síndrome de ovario poliquístico incluyen anovulación, obesidad y resistencia a la insulina; el riesgo relacionado con la anovulación crónica refleja la estimulación mitógena prolongada mediada por estrógenos del endometrio con una exposición inadecuada de progesterona para la diferenciación endometrial. Las mujeres con síndrome de ovario poliquístico también tienen un mayor riesgo de complicaciones del embarazo (p. Ej., Diabetes gestacional y preeclampsia), apnea obstructiva del sueño y angustia emocional (p. Ej., Depresión y ansiedad).⁴

7.1.2. Epidemiología:

Existen diferentes aspectos que guardan algún tipo de relación con el fenotipo del Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP), entre ellos factores endógenos como la obesidad, la raza y la etnia. En la actualidad se cree que desde el embarazo puede existir una alta exposición fetal a andrógenos hasta llegar a la adolescencia y pubertad donde se suman alteraciones de la secreción de hormona luteinizante y resistencia a la insulina.

Adicionalmente, se ha evidenciado que un gran número de pacientes con esta patología tiene historia familiar o personal de diabetes, e inclusive la mayoría llega a tener una resistencia a la insulina independiente del peso corporal. Esto se ha relacionado a mini satélites en el gen de la insulina, y a variaciones en los receptores de la expresión de estrógenos en la granulosa y células de la teca en los ovarios. Esto da a relucir que existen diferentes apariencias fenotípicas del SOP al interactuar con factores endógenos o ambientales de cada persona.

Con respecto al peso de las pacientes, se ha percibido que de 50 a 80%, presenta sobrepeso u obesidad. Varios estudios sugieren que en las mujeres con SOP son más importantes los impactos metabólicos por la distribución de grasa corporal, en especial la obesidad centrípeta, que el peso en sí o el índice de masa corporal (IMC). Incluso, parece que la oligomenorrea e hiperandrogenismo en la adolescencia tienen un mayor riesgo de desarrollar obesidad (IMC > 40kg/m²) para los 24 años. Con esto, se insinúa una asociación temporal de SOP con aumento de peso incluso si no existe una predisposición primaria a la misma.¹⁰

Por otro lado, la evidencia propone que existe un incremento en el tamaño de los adipocitos subcutáneos en mujeres obesas con ovarios poliquísticos; además, de presentar anomalías funcionales en su tejido adiposo, como lo es una disminución en los efectos lipolíticos de las catecolaminas y niveles circulantes más bajos de adiponectina. No obstante, no está del todo claro si la patología está asociada con

cambios en la composición corporal, lo que puede exacerbar aún más los aspectos reproductivos y metabólicos del fenotipo de la persona.

Es importante una buena nutrición y ejercicio ya que un elemento importante para disminuir la severidad de la expresión fenotípica del SOP es la pérdida de peso. Sin embargo, la mayoría de los estudios evidencian que solamente el ejercicio es insuficiente para mejorar los síntomas, por lo que se debe abordar de una manera integral con cambios hacia un estilo de vida saludable. Hasta el momento, no existe evidencia clara de que haya defectos adicionales vinculados con el gasto de energía que predispongan a las pacientes con SOP a alterar su capacidad para perder peso.

Se ha tomado en cuenta que la reducción en los niveles de insulina podría dar como solución la disminución del peso. No obstante, no se ha podido comprobar debido a que investigaciones farmacológicas acerca del uso de metformina mostraron efectos reductores en niveles de insulina, pero no un patrón consistente en la pérdida de peso.

Con respecto a la parte nutricional, se ha visto que una dieta moderada en carbohidratos, grasas (mono y polisaturadas) y un alto contenido en fibra y proteínas magras han dado buenos resultados para una mejor salud en estas pacientes. Debido a esto, la recomendación ideal es una intervención en el estilo de vida, entendiéndose alimentación y ejercicio, debido a que ayuda a recuperar los niveles de hormona folículo estimulante, globulina ligadora de hormonas sexuales, androstenediona, testosterona y a mejorar la resistencia de insulina.⁸

Este síndrome es una enfermedad común que afecta el sistema endocrino en numerosos grupos raciales y étnicos. Dentro de su historia, se cree que presenta un rasgo evolutivo antiguo, ya que fueron encontrados dos loci genéticos replicados en mujeres de ascendencia europea. En mujeres de América del Norte y del Sur, islandesas, europeas, asiáticas del sudeste, chinas, neozelandesas y mujeres de Oriente Medio, producen variaciones étnicas en la expresión fenotípica.

Se ha observado que las afrodescendientes tienen más probabilidades de presentar hipertensión y factores de riesgo de enfermedad cardiovascular; contrario a las hispanas quienes son más propensas a sufrir síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2. Asimismo, puede no haber diferencias importantes en características reproductivas o metabólicas en poblaciones más jóvenes.

Los factores ambientales son importantes ya que a diario, las pacientes son expuestas a diferentes químicos que pueden tener propiedades estrogénicas, antiestrogénicas, androgénicas o anti androgénicas, que pueden contribuir como agravantes del síndrome. Inclusive, esta exposición se puede dar desde la vida

intrauterina. Los plastificantes, objetos comúnmente utilizados en las casas como comida empacada en envases plásticos, uso de vasos plásticos desechables, frutas con cáscaras, el fumado y consumo de alcohol, se han relacionado en varios estudios con alteraciones en la pubertad, obesidad y disfunción ovárica; sin embargo, su relación con la enfermedad debe ser estudiada más a fondo para conocer las alteraciones que estos ocasionan.

De igual manera, un agente que puede contribuir a la patogénesis del SOP es el bisfenol A, el cual a niveles elevados limita el estrógeno debido a que es un compuesto que lo simula en el cuerpo, creando un ambiente de exceso estrogénico en las mujeres afectadas. Se ha observado que tiene cualidades obesogénicas al afectar la función metabólica haciendo que el paciente sea más propenso a la obesidad. Adicionalmente, se ha observado que la exposición del bisfenos A en el estado perinatal interrumpe la función ovárica y por ende la reproductiva.

El riesgo cardiovascular de las pacientes con SOP es mayor que en mujeres que no padecen este síndrome, en especial las que presentan un peso corporal más elevado. La mayoría presenta en algún momento de sus vidas diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemia con bajas concentraciones de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y aumento de triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad (LDL).⁶

Adicionalmente, estudios han asociado esta patología con marcadores como aumento en la masa del ventrículo izquierdo, disfunción endotelial y rigidez arterial; siendo más susceptibles a una enfermedad vascular subclínica. Sin embargo, datos sugieren que las mujeres con SOP experimentan un aumento en las tasas de eventos cardiovasculares, probablemente por la aparición tardía de estos y los escasos estudios que han incluido a este grupo de pacientes.

Las pacientes con cáncer poseen riesgo aumentado de padecer cáncer endometrial por factores como obesidad, anormalidades metabólicas e historia prolongada de exposición a estrógenos por su oligomenorrea.

En los desórdenes psicosociales como factor importante, las estrategias para poder combatir la obesidad y mitigar los efectos que esta conlleva requieren un compromiso muy grande, especialmente en estas pacientes. Esto se puede ver comprometido si existe alguna enfermedad mental o emocional de fondo. Asimismo, el aumento de peso en SOP generalmente se acompaña de características como hirsutismo, irregularidad menstrual y problemas con la fertilidad, que agravan ya el enlace que existe entre la obesidad, la parte mental y emocional de la persona. Por esta razón, pacientes con SOP son más prevalentes de tener un desorden psicosocial.

La prevalencia de depresión, ansiedad y una imagen corporal negativa es mayor en este grupo, y estas condiciones son capaces de afectar la calidad de vida de las pacientes. La imagen corporal y poco autocontrol son predictores de estas patologías; y un mayor tiempo de atraso al diagnóstico se asocia con un peor estado psicológico. Se ha asociado también con el trastorno de bipolaridad y su tratamiento.⁸

7.1.3 Etiología:

Se conoce poco sobre la etiología del SOP, pero se cree que es multifactorial, que incluye procesos neurológicos, suprarrenales, ováricos, metabólicos y ambientales, la Interrelación entre ellos aún no se logra aclarar de manera específica, por ende, persiste la incertidumbre de su origen (5,6). El componente genético sigue siendo incierta, y no existe pruebas de detección genética para el diagnóstico. Tampoco se ha logrado identificar alguna sustancia ambiental específica que contribuya a su causa.

Este síndrome afecta a las mujeres en edad fértil y su origen es multifactorial, pues se asocia al estilo de vida (dieta no saludable, sedentarismo, falta de ejercicio, estrés constante), aunado a la carga genética de cada paciente.

La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia que se presenta hasta en el 70% del SOP, se asocia al mal funcionamiento ovárico que lo origina. Ambas están determinadas por un estilo de vida inadecuado, predisponiendo a la paciente al desarrollo de enfermedades crónico-degenerativas a edad temprana, como hipertensión y diabetes.

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es causado por un exceso de andrógenos ováricos. La etiología no está clara, sin embargo, el defecto fundamental se debe a un desorden intrínseco en la regulación intraovárica de la esterodogénesis en respuesta a la hormona LH. Con frecuencia se asocia además un defecto en la regulación esteroidogénica de las glándulas suprarrenales en respuesta a la ACTH.

Adicionalmente está asociada la resistencia a la insulina, principalmente a nivel muscular, mientras los ovarios, la glándula suprarrenal y el tejido adiposo, permanecen relativamente sensibles a la acción de la insulina, promoviendo la producción de andrógenos y obesidad.⁵

El SOP es un trastorno multifactorial que surge de la interacción entre factores genéticos, epigenéticos, intrauterinos y ambientales después del nacimiento. Niños con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y hermanos e hijos de madres con SOP, son blancos posnatales para desarrollar una esterodogénesis exagerada, caracterizada por una producción excesiva de andrógenos intraováricos y suprarrenales.

La exposición a un exceso de glucocorticoides y andrógenos en el embarazo durante la organogénesis fetal puede inducir cambios de tipo epigenéticos con modificación de la expresión de genes, que estarían relacionados con alteraciones reproductivas y metabólicas tipo SOP en la vida posnatal.

La ganancia de peso rápida en los primeros años de la niñez y la vida sedentaria de estas niñas de alto riesgo, se acompaña de disfunción adipocitaria, resistencia a la insulina, obesidad abdominal, y con cierta frecuencia adrenarquia y pubarquia precoz. Después de la cuarta década de la vida, las mujeres con SOP tienen riesgo aumentado para diabetes, dislipidemia, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular y cáncer de endometrio. Sin embargo, el SOP también aparece en mujeres que nacieron con peso normal o de madres sin SOP, lo cual sugiere que las variaciones genéticas y los factores ambientales tienen un papel preponderante en la expresión y mantenimiento del cuadro clínico.⁷

Los estudios de asociación genómica amplia han mostrado una alta frecuencia de polimorfismos genéticos (LHCGR, THADA, DENND1A) en mujeres con SOP. Los estudios genéticos han encontrado cambios estructurales en los cromosomas, basados en la longitud del telómero, con resultados controversiales.

Posiblemente el SOP tiene su origen en la vida intrauterina donde se programarían el exceso de producción de esteroides ováricos y suprarrenales, y factores de interacción genético-ambientales determinantes, para luego bajo condiciones posnatales de agresividad ambiental, expresarse con intensidad variable dependiendo de la magnitud de la interacción genético ambiental. El aumento de LH encontrado en el SOP parece que también es programado en la vida prenatal.

El SOP se caracteriza por un exceso de andrógenos intra ováricos que estimulan el crecimiento de pequeños folículos; al arresto de este exceso de folículos en los ovarios se le dió el nombre de síndrome de ovario poliquístico.

Existe un fuerte componente de agregación familiar, lo que sugiere una posible base genética en su etiopatogenia. La mayoría de autores coinciden en que el SOP es una entidad poligénica y que la modulación por factores ambientales explica la gran heterogeneidad de su expresividad clínica. Se han descrito variantes genéticas en locus, relacionados con enzimas implicadas en la síntesis, secreción y acción de los andrógenos, el metabolismo de los hidratos de carbono y mecanismos de inflamación sistémica.⁹

7.1.4 Fisiopatología:

El SOP es un círculo vicioso que se perpetúa a sí mismo e involucra disfunción neuroendocrina, metabólica y ovárica. Comienza a desarrollarse en los primeros años de la pubertad y la característica principal es el hiperandrogenismo clínico y bioquímico; síntomas presentes en más del 80% de pacientes. La androstenediona es el principal precursor de la síntesis de testosterona y estrógeno en ovarios y corteza de la glándula suprarrenal. En el ovario, la conversión de androstenediona a testosterona ocurre en las células de la teca, y posteriormente es convertida a estrógenos en las células de la granulosa por medio de una enzima llamada citocromo P450 aromatasa.

En las pacientes con SOP, la alteración bioquímica más común es la elevación de testosterona y andrógenos plasmáticos, a causa de anormalidad intrínseca en la alteración de la producción estrogénica y consecuentemente aumento en la biosíntesis de andrógenos. Se ha demostrado una hiperfunción esteroidogénica en células teca aislada de mujeres con SOP, lo que evidencia que las células teca en estas pacientes liberan más andrógenos que en las mujeres sanas como resultado de una expresión regulada al alza de enzimas esteroideas.

Además, se ha reportado una desregulación neuroendocrina que puede contribuir a una mayor producción de andrógenos en el ovario y participar en la patogénesis de este trastorno. Estas pacientes exhiben niveles elevados de la hormona luteinizante (LH), en comparación con los de la hormona folículo estimulante (FSH), a causa de un incremento en la frecuencia y amplitud de pulsación en la liberación de esta hormona por parte de la hipófisis.

Dicha alteración ha atribuido principalmente a un defecto en los mecanismos reguladores de la liberación de LH por los esteroides sexuales. En consecuencia, el hiperandrogenismo persistente se asocia con retroalimentación hipotalámica-hipofisiaria deteriorada, hipersecreción de LH, luteinización prematura de las células de la granulosa, maduración aberrante de los ovocitos y detención prematura de los folículos primarios activados.³

La resistencia a la insulina es el trastorno metabólico más frecuente en mujeres con SOP, afectando aproximadamente 65 a 70% de ellas. Esta va de la mano con la hiperinsulinemia debido a que se requiere una mayor cantidad de insulina para lograr sus efectos metabólicos. La hiperinsulinemia contribuye a la anovulación dependiente de andrógenos a través de diferentes mecanismos.

La insulina aumenta los efectos estimulantes de la LH sobre la producción de andrógenos en las células de la teca ovárica y se ha propuesto que actúa como una co-

gonadotropina y estimula la biosíntesis de andrógenos en el ovario al activar la expresión y actividad de P450c17 en las células teca. Igualmente, las células teca en mujeres con SOP son más sensibles a los efectos hiperandrogénicos de la insulina que las mujeres sanas.

Recientemente, varios estudios han demostrado que existe una correlación entre el estrés oxidativo y el SOP. La evidencia indica que en esta patología hay un elevado estrés oxidativo y una disminución en antioxidantes, lo cual conforma parte de su fenotipo en el área de obesidad, resistencia a la insulina, inflamación e hiperandrogenismo. Además, este fenómeno puede estar asociado con el incremento en el riesgo que tienen las pacientes a padecer síndrome metabólico.

La fisiopatología es compleja y se entrelaza con varios factores genéticos, metabólicos, fetales y ambientales. Destacan al menos 3 tipos de alteraciones en conjunto: disfunción neuroendocrina (hipersecreción de hormona luteinizante (LH), trastorno metabólico (resistencia a la insulina e hiperinsulinemia) y una disfunción de la esteroidogénesis y de la foliculogénesis ovárica.⁵

La disfunción neuroendocrina: fue la primera anomalía de laboratorio que se identificó relacionada con el SOP. Se caracteriza por un aumento de LH y una secreción de Hormona folículo estimulante (FSH) normal o disminuida. Se observa un aumento en la amplitud y frecuencia de los pulsos de LH, lo que eleva los pulsos del factor liberador gonadotropina (GnRH), lo cual produce un desequilibrio y aumentan los andrógenos circulantes. Esto puede deberse a una disfunción hipotalámica secundaria a los elevados niveles de insulina y andrógenos, porque no se ha identificado alteración en los neurotransmisores específicos para explicar esta alteración.

Los trastornos metabólicos se presenta por una resistencia periférica de insulina (PI) que provoca una hipersecreción de esta, a su vez, promueve una mayor secreción de andrógenos por el ovario y la glándula suprarrenal, lo que estimula la secreción de LH y disminuye la síntesis de globulina transportadora de hormona sexual (SHBG), lo que termina en un aumento de la fracción libre y actividad biológica de andrógenos.

La resistencia a la insulina no es factor obligatorio para establecer el diagnóstico del SOP, pero las mujeres con este síndrome tienen una elevada prevalencia a la intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Se estima que la obesidad se presenta en 49% de las pacientes con SOP, la resistencia a la insulina se presenta en un tercio de las mujeres delgadas con SOP. Además, tienen riesgo aumentado para dislipidemia, enfermedad cardiovascular y DM2.

La disfunción de la esteroidogénesis y foliculogénesis ovárica se caracteriza por una alteración en la síntesis de andrógenos, lo cual está determinado por citocromo

P450C17 tanto en el ovario como en la suprarrenal. La actividad aumentada de esta hormona produce elevación de los andrógenos ováricos y adrenales. El aumento de los andrógenos ováricos altera el desarrollo folicular y la ovulación.

Por otro lado, la histología del ovario poliquístico muestra folículos preantrales, de apariencia similar a los normales, pero el desarrollo más allá de este estadio no se observa, incluso puede haber detección del crecimiento y degeneración. De forma característica, presenta un número aumentado de folículos, excediendo 2-3 veces a lo observado en el ovario normal.

Dado que la esteroidogénesis ovárica requiere estimulación con gonadotropinas, la hormona luteinizante (LH) es un factor clave en la hiperandrogenemia del síndrome de ovario poliquístico. La progesterona es el principal regulador de la frecuencia del pulso de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH); sin embargo, en el síndrome de ovario poliquístico, el generador de impulsos de GnRH es relativamente resistente a los efectos de retroalimentación negativa de la progesterona.

Esta resistencia a la retroalimentación negativa de la progesterona parece estar mediada por el exceso de andrógenos (ya que es revertida por el bloqueador del receptor de andrógenos flutamida). Las frecuencias de pulso altas de GnRH resultantes favorecen la producción de LH y limitan la producción de la hormona estimulante del folículo (FSH), que promueve la producción de andrógenos e interfiere con el desarrollo folicular normal.⁹

El síndrome de ovario poliquístico se asocia con anomalías inherentes de la esteroidogénesis ovárica (y suprarrenal): las células de la teca ovárica cultivadas de mujeres con síndrome de ovario poliquístico secretan un exceso de andrógenos y precursores, y las mujeres con síndrome de ovario poliquístico tienen respuestas esteroidogénicas ováricas exageradas a la estimulación de gonadotropinas.

Un estudio reciente sugiere que el aumento de la expresión de una variante de empalme de DENND1A impulsa un fenotipo esteroidogénico similar al síndrome de ovario poliquístico en las células de la teca. El síndrome de ovario poliquístico se asocia con resistencia a la insulina, que es al menos en parte independiente de la obesidad, e hiperinsulinemia compensadora.

La hiperinsulinemia contribuye a la hiperandrogenemia de varias formas: aumenta la producción de andrógenos estimulados por LH por las células de la teca ovárica, potencia la producción de andrógenos suprarrenales mediada por corticotropina e inhibe la síntesis hepática de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), que aumenta los niveles de testosterona libre.²

Los efectos precisos de la hiperinsulinemia sobre la secreción de gonadotropinas siguen sin estar claros. β -HSD denota 3β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, 17β -HSD 17β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, enzima de escisión de la cadena lateral del colesterol SCC y proteína reguladora aguda esteroideogénica StAR.

Se han hecho múltiples intentos para identificar los genes responsables del SOP. Los estudios reportan una amplia variedad de polimorfismos en genes que codifican enzimas esteroideogénicas, globulinas ligadoras de hormonas, receptores de andrógenos y gonadotropinas. También se han encontrado polimorfismos en locus genéticos asociados con sensibilidad a la insulina y susceptibilidad a la obesidad y mutaciones heterocigotas en genes que causan hiperplasia adrenal congénita.

Se ha reportado desregulación de genes envueltos en crecimiento celular como proto-oncogenes del endometrio y acortadores de telómeros en estudios de leucocitos. La gran variedad de vías involucradas responden a la naturaleza multifactorial y a la heterogeneidad del SOP.

Se ha encontrado en el citoplasma y núcleo de las células de la teca, sobreexpresión que aumenta la producción de andrógenos vía citocromo P450c17. Parece que diferentes vías relacionadas con los factores de transcripción y otros procesos celulares intrínsecos son responsables de las diferentes manifestaciones del SOP.¹¹

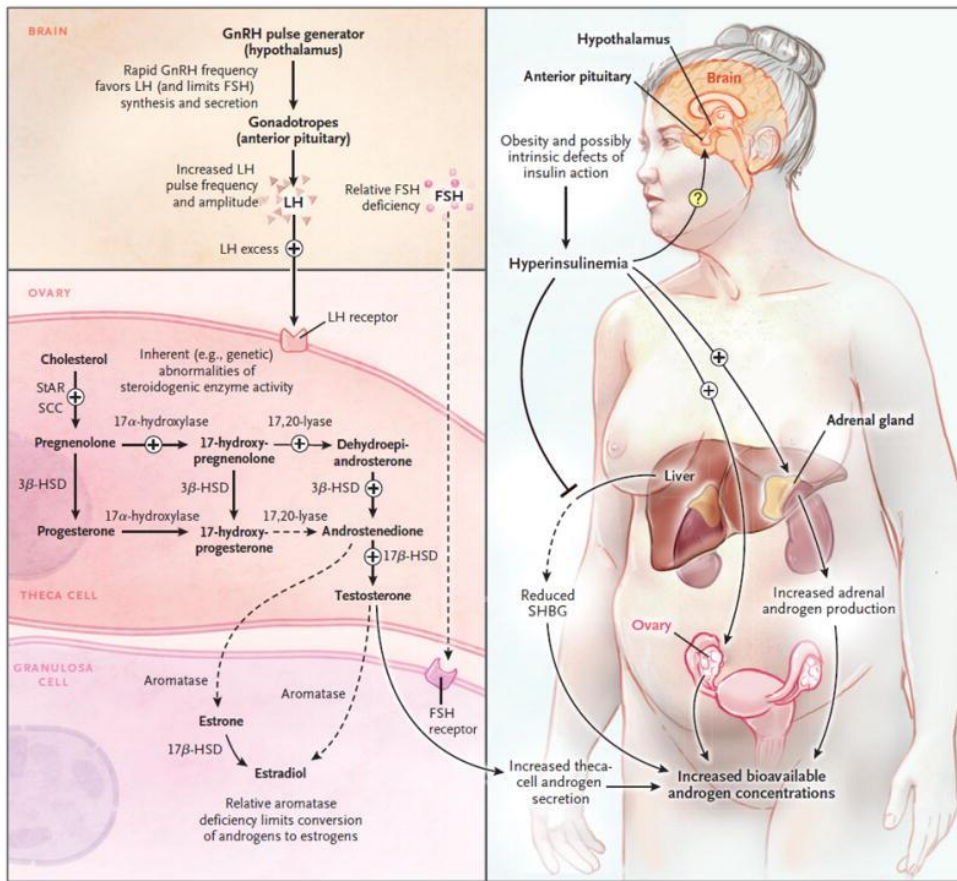
7.1.5 Hormonas gonadotrópicas y corticotrópicas:

Las gonadotropinas (LH y FSH) y la corticotropina (ACTH) son hormonas hipofisarias reguladas por los factores hipotalámicos correspondientes. Las gonadotropinas regulan la función gonadal masculina y femenina, así como la síntesis de las hormonas sexuales. Su cuantificación se realiza por inmunoanálisis tanto basal como en respuesta a estímulos de análogos de la Gn-RH.

Su estudio es útil en el diagnóstico de la pubertad precoz, en los hipogonadismos y en las diversas afecciones del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal. La corticotropina es otro péptido de origen hipofisario que ejerce su acción sobre la corteza suprarrenal estimulando la esteroideogénesis. Se secreta de forma pulsátil y presenta un ritmo circadiano característico, con un máximo de secreción por la mañana.

La corta vida media, su inestabilidad, los tratamientos con corticoides y su vulnerabilidad a las enzimas celulares son factores a tener en cuenta en su valoración. Su cuantificación en plasma se realiza por inmunoanálisis, y su derivado sintético (ACTH 1-24) se utiliza como estímulo farmacológico para el estudio de la función hipotálamo-hipofiso-suprarrenal.

Figura 1: Fisiopatología básica de la hiperandrogenemia en el síndrome de ovario poliquístico:



Fuente: Christopher R. Center for Research in Reproduction and the Division of Endocrinology and Metabolism, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville. 2016.

Aunque el test de referencia es la hipoglucemia insulínica, por sus dificultades y contraindicaciones el test de estimulación con ACTH 1-24 se considera un método indirecto de detección de las alteraciones hipotálamo-hipofisarias. También ha sido utilizado para valorar la actividad enzimática suprarrenal y sus alteraciones congénitas, como la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) o adquirida. La participación del laboratorio hormonal es de gran utilidad en el diagnóstico de las enfermedades que afectan a dichos péptidos.¹⁵

GONADOTROPINAS (LH Y FSH)

Las seis principales hormonas producidas por la hipófisis anterior son: corticotropina (ACTH), somatotropina (GH), prolactina y las hormonas glucoproteínicas

que corresponden a la lutropina (LH), la folitropina (FSH) y la tirotropina (TSH). Las hormonas glucoproteínicas que controlan la función gonadal masculina y femenina y las hormonas sexuales se denominan gonadotropinas.

Son miembros de una familia de hormonas hipofisarias que incluye la FSH y la LH. Otra hormona relacionada estructural y funcionalmente con la LH es la gonadotropina coriónica (hCG). Las acciones de las gonadotropinas son conocidas desde hace muchos años. La principal acción de la FSH en la gónada femenina es la estimulación de la maduración del folículo.

Los estadios iniciales del folículo se producen en ausencia de FSH, pero éste no es capaz de madurar completamente sin la presencia de FSH para dar lugar a la ovulación. La elevación fisiológica y el descenso de la concentración de FSH durante el desarrollo folicular tiene un papel fundamental en la selección del folículo que dará lugar a la ovulación en respuesta a la LH. La FSH actúa también en las células de la granulosa ovárica estimulando la actividad aromatasasa que convertirá los andrógenos en estrógenos.

En el testículo inmaduro, la FSH se requiere para iniciar la espermatogénesis al unirse a sus receptores en las células de Sertoli. La acción principal de la LH es estimular la ovulación y la esteroidogénesis en las células tecales ováricas y en las células de Leydig testiculares. Por lo tanto, la acción biológica de las gonadotropinas tiene lugar en el ovario y en el testículo, donde la FSH tiene un papel predominante en la maduración del folículo y en la regulación de la gametogénesis.

El control hipotalámico de la función hipofisaria está determinado por la hormona gonadoliberina (Gn- RH), un decapeptido aislado y caracterizado en 1971 por Schally y Guillemin. Aunque la Gn-RH estimula la secreción de LH y FSH in vivo e in vitro, hay evidencias fisiológicas que ponen de manifiesto diferencias entre ambas.

Cuando se bloquea el receptor de Gn-RH, la secreción de LH disminuye inmediatamente en un 80-90%, mientras que la FSH disminuye sólo un 40-60%, lo que indica que otros factores, además de la Gn-RH, se encargan del control agudo de la FSH. La secreción de Gn-RH se produce de una manera pulsátil, lo cual es indispensable para la secreción normal de gonadotropinas.

La administración continua de Gn-RH conduce a una desensibilización de los receptores y a una disminución de la secreción de gonadotropinas que puede revertirse administrando Gn-RH de forma pulsátil. La desensibilización de los

receptores hipofisarios mediante su ocupación permanente ha sido y es utilizada en tratamientos farmacológicos mediante agonistas de la Gn-RH para suprimir la secreción de gonadotropinas, como por ejemplo en la pubertad precoz.

La FSH, la LH y la hCG son glucoproteínas estructuralmente relacionadas, ya que poseen una subunidad α común y una subunidad β específica de cada hormona. La subunidad α contiene 92 aminoácidos y está codificada por un gen situado en el brazo corto del cromosoma 6. Las subunidades β están codificadas por dos genes ubicados en el cromosoma 19 el de la LH y en el cromosoma 13 el de la FSH.

Ambas hormonas poseen moléculas de oligosacáridos en cantidad variable. La glucosilación es un proceso postranscripcional que se produce en el aparato de Golgi. Las hormonas almacenadas en gránulos son liberadas de forma pulsátil bajo el estímulo de la Gn-RH hipotalámica. En general, las determinaciones de LH y FSH se realizan por inmunoanálisis por su practicidad, aunque tienen la desventaja de que no informan de su actividad biológica.

El problema de la determinación de gonadotropinas deriva de su heterogeneidad molecular, la especificidad de los anticuerpos utilizados en el inmunoanálisis y la estandarización. Los métodos empleados actualmente para su valoración son los inmunoanálisis, sean o no competitivos, y con diferentes marcadores, sean o no isotópicos. ¹⁷

Los anticuerpos policlonales, a pesar de estar dirigidos contra la subunidad β , pueden tener reacciones cruzadas con la hCG, debido a la similitud estructural que presentan ambas subunidades. Los métodos no competitivos utilizan dos anticuerpos, uno de ellos monoclonal. Estos métodos tienen mayores especificidad y sensibilidad, aunque sigue habiendo problemas derivados de las distintas formas moleculares existentes y las variaciones en la glucosilación de las moléculas y porque ningún anticuerpo reconoce los fragmentos de oligosacáridos de la molécula.

Los anticuerpos reconocen diferentes epitopos de la molécula, lo que hace que algunas formas moleculares no sean reconocidas, como ocurre con una variante molecular de la LH. Otro factor a añadir es la diferencia de los estándares utilizados. El primero de ellos fue establecido por la OMS en 1959. Los más utilizados son IS 68/40 y el IS 80/552 para la LH y el 83/575 y 78/549 para la FSH. Sin embargo, en muchos sistemas no se utiliza el patrón internacional, sino patrones secundarios que añaden una nueva variabilidad al sistema.

Por lo tanto, a pesar de que los análisis comerciales tienen aparentemente una elevada afinidad, todavía hay diferencias apreciables entre los resultados obtenidos por diferentes análisis para gonadotropinas. Se ha descrito una forma inmunológica anómala de LH en mujeres sanas, fértiles y con concentraciones normales de las demás hormonas. Algunos anticuerpos monoclonales específicos para el dímero α/β de la LH son incapaces de detectar la LH en el suero de estas mujeres.

Sin embargo una combinación de anticuerpos o un bioanálisis in vitro detecta concentraciones normales de LH en dichas muestras. La alteración inmunológica se debe a dos mutaciones puntuales en el gen de la subunidad β de la LH. La pulsatilidad, la respuesta al estímulo de la Gn-RH y la acción biológica de esta forma aberrante de LH son normales, y sólo la velocidad de eliminación está aumentada y su vida media, acortada.

La frecuencia de esta forma aberrante de LH en Finlandia es del 3,6% de las mutaciones homocigóticas y del 24,1% de las heterocigóticas. La prevalencia es ligeramente inferior en Suecia y sólo del 18% (monocigotos y heterocigotos) en el Reino Unido.²¹

Las determinaciones basales de LH y FSH a menudo están incluidas como primera evaluación del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal en mujeres. Sin embargo, excepto en el caso de fallo primario gonadal con unas concentraciones de FSH ≥ 25 U/l, dichos análisis tienen poco valor diagnóstico. En la mujer y en las adolescentes puede sospecharse un síndrome del ovario oligoútrico cuando las concentraciones plasmáticas de LH son más elevadas que las de FSH. El análisis de las gonadotropinas urinarias se ha empleado para estudios de investigación, por su escaso valor en la práctica clínica.

Las determinaciones de LH y FSH pueden realizarse, además de por radioinmunoanálisis (RIA), por análisis inmunoradiométrico (IRMA) o más recientemente con análisis fluorométricos o por quimioluminiscencia. Un bolo intravenoso de Gn-RH pone de manifiesto la capacidad funcional de la glándula hipofisaria para secretar LH y FSH.

En el período prepuberal, la inyección de Gn-RH genera una secreción muy pequeña de gonadotropinas. Durante la pubertad, la secreción aumenta gradualmente, en especial la de LH. Valores elevados de LH y FSH en respuesta a Gn-RH ponen de manifiesto una pubertad evolutiva. Este test es más utilizado en las niñas cuando se sospecha una pubertad precoz, aunque también tiene su

interés en el estudio de la pubertad retrasada o en el hipogonadismo hipogonadotrópico.

En los análisis más sensibles, una respuesta de LH superior a 6,9 U/l tiene una sensibilidad del 92,2% para el diagnóstico de la pubertad precoz central. Los valores basales y el pico de FSH tienen poco valor, excepto cuando se compara con la LH. En un estudio realizado en una paciente con pubertad precoz tratada con un análogo de la Gn-RH, se constata la supresión del eje con una respuesta de LH al estímulo de Gn-RH (utilizando un inmunoanálisis con quimioluminiscencia) inferior a 2 U/l.¹⁹

7.1.6 Eje hipotálamo-hipófisis-gonadal:

El control de la función reproductora requiere una regulación precisa, cuantitativa y temporal, del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. Dentro del hipotálamo, ciertos núcleos liberan hormona liberadora de gonadotropinas (GnRh) con un patrón pulsátil. Se trata de un decapeptido sintetizado por las células peptidérgicas hipotalámicas de la eminencia media, cuya secreción se halla bajo un fuerte control.

La secreción de Gn-RH es pulsátil, siendo dichos pulsos infrecuentes e irregulares, altamente controlados por la retroalimentación de las gonadotropinas. Actúa sobre una población de células gonadotropas de la adenohipófisis, las cuales liberan gonadotropinas (hormona luteinizante: LH y hormona folículoestimulante: FSH). La liberación pulsátil rápida de esta hormona estimula a la LH, mientras que la lenta favorece la secreción de la FSH.

Se necesita la secreción pulsátil de GnRh para lograr una secreción sostenida de gonadotropinas. Una secreción continua de GnRh reduce rápidamente la secreción de LH y FSH, lo cual se utiliza en clínica en patologías dependientes de esteroides sexuales.

En el ovario, FSH Y LH se unen a las células de la granulosa y la teca para estimular la foliculogénesis y la producción ovárica de diversos esteroides sexuales (estrógenos, progesterona y andrógenos), péptidos gonadales (activina, inhibina y folistatina) y factores del crecimiento. Entre otras funciones, estos factores derivados del ovario retroalimentan hipotálamo e hipófisis para inhibir o aumentar la secreción de GnRh y gonadotropinas (en el pico de la mitad del ciclo).¹⁴

Los esteroides ováricos son indispensables para la implantación del embrión en caso de embarazo.

El ovario tiene tres zonas con capacidad de producción hormonal, segregando:

- Folículo Estradiol (en mayor cantidad), Progesterona y Andrógenos.
- Cuerpo lúteo Progesterona (en mayor cantidad) y Estrógenos.
- Estroma Andrógenos (en mayor cantidad), Estrógenos y Progesterona.

Asimismo, segrega activina e inhibina, que actúan sobre la hipófisis activando o inhibiendo respectivamente la producción de FSH.

Estrógenos:

En la mujer fértil son una mezcla de estradiol y estrona, menos potente. Producidos en el ovario y la corteza suprarrenal. Su acción en la adolescencia es impulsar el desarrollo del miometrio. En el endometrio aumentan el contenido de agua, electrólitos, enzimas y proteínas.

Promueven la regeneración del epitelio después de la menstruación y producen la fase de la proliferación que incluye glándulas, estroma y vasos. El estradiol es producido casi exclusivamente por la placenta en el embarazo, aunque puede haber pequeñas cantidades por conversión periférica en mujeres no grávidas.

El estradiol es el principal estrógeno ovárico durante la vida reproductiva, siendo su concentración resultado de la síntesis en los folículos y de la conversión periférica de la estrona (secretada directamente por el ovario, puede ser convertida a partir de la androstenediona en la periferia).¹⁹

Progesterona:

Al actuar sobre el aparato genital, previamente preparado por los estrógenos, producen cambios de carácter pro-gestacional. Sintetizada mayormente por el cuerpo lúteo, su acción es preparar el útero para la anidación ovular. Cuando comienza a actuar, el crecimiento del endometrio cesa y se inicia la fase secretora.

El estroma acumula agua, las glándulas y las arteriolas espiraladas sufren modificaciones. A nivel del ovario impide el desarrollo de un nuevo folículo. Inhibe la producción de LH y estimula la liberación de FSH. Actúa sobre los centros termorreguladores del hipotálamo provocando un ligero aumento térmico (en la segunda fase del ciclo).

Andrógenos:

Se convierten en estrógenos en numerosos tejidos, principalmente por la actividad de la aromatasas en la piel y el tejido adiposo. Por otro lado, el ovario produce androstenediona, DHEA (deshidroepiandrosterona) y pequeñas cantidades de testosterona.¹³

7.2. CAPITULO II: CRITERIOS DIAGNOSTICOS

7.2.1 Métodos de diagnóstico clínico

En 1990, el Instituto Nacional de la Salud Americano, definió el SOP como un proceso de HA clínico o bioquímico con anovulación crónica, una vez excluidas otras causas. En el año 2003, las Sociedades Europea y Americana de Reproducción Humana (ESHRE/ASRM) en Rotterdam añadieron un tercer criterio: la presencia de ovarios poliquísticos en la ecografía, siendo necesario para el diagnóstico la presencia de dos de los tres criterios.

En 2009 the Androgen Excess Society lo definió por la presencia de HA (clínico y/o bioquímico) como criterio principal y otro adicional que sería la disfunción ovulatoria (oligo-anovulación) o morfología de ovario poliquístico. En el año 2012 la ESHRE/ASRM consideró que la oligomenorrea o amenorrea debería estar presente al menos dos años después de la menarquia o amenorrea primaria a los 16 años, junto con hiperandrogenismo clínico y bioquímico, asimismo, los ovarios poliquísticos por ultrasonido incluyen un aumento del tamaño ovárico superior a 10 cc.¹¹

En el año 2013, the Endocrine Society Clinical Practice Guidelines sugieren que el diagnóstico de SOP debe estar basado en la presencia de HA clínico y/o bioquímico y en la presencia de oligomenorrea persistente. Los síntomas anovulatorios y la morfología de los quistes ováricos son insuficientes para hacer el diagnóstico en las adolescentes, teniendo que ser cautos en el diagnóstico de SOP por las posibles implicaciones futuras. Por tanto, debe realizarse el seguimiento a largo plazo con síntomas sugerentes de SOP que inicialmente no reúnen los criterios diagnósticos del síndrome.

El Síndrome de Ovario Poliquístico es considerado una enfermedad multifacética con un espectro de manifestaciones que afectan no solo mujeres en edad fértil, sino también adolescentes y posmenopáusicas. Clínicamente se presenta con oligomenorrea y signos de hiperandrogenismo como hirsutismo, acné excesivo y crecimiento de vello en patrón masculino. De igual manera, se presentan menstruaciones irregulares, anovulación crónica, ovarios de aspecto poliquístico al ultrasonido pélvico e infertilidad, como descrito posteriormente en el apartado de diagnóstico.¹⁶

Los signos de un exceso de andrógenos más severo (virilización) como la profundización de la voz y la clitoromegalia, ocurren raramente y sugieren la posibilidad de hiperthecosis ovárica o un tumor secretor de andrógenos. Las consecuencias metabólicas se presentan como una alteración en la tolerancia a la glucosa que puede

llevar a diabetes mellitus tipo 2, obesidad, dislipidemia, hipertensión arterial y un incremento en el riesgo cardiovascular como antes fue mencionado.¹⁸

En el embarazo, un metaanálisis demostró una mayor incidencia de diabetes mellitus gestacional, hipertensión inducida en el embarazo, parto pretérmino y pequeño para edad gestacional. Sin embargo, no hubo impacto significativo en el riesgo de parto por cesárea, parto vaginal quirúrgico y grande para la edad gestacional. Los datos sobre el impacto de SOP en el embarazo en los resultados fetales y neonatales posteriores son limitados y no concluyentes.

Este síndrome puede iniciar durante la pubertad o cerca de esta, sin embargo, el fenotipo puede ir cambiando a lo largo de la vida de la mujer haciendo que el panorama clínico sea poco predictivo. Comúnmente, se puede presentar con trastornos menstruales, infertilidad e hiperandrogenismo, pero también está vinculado a enfermedades cardiovasculares como obesidad, intolerancia a la glucosa, dislipidemia, hígado graso y apneas obstructivas del sueño.¹⁴

- **Alteraciones menstruales:** se estima que se presenta entre el 75% y 85% de las mujeres con SOP, pero este porcentaje puede ser superior. Puede iniciarse con la menarca con un ligero retraso que posteriormente se acompaña de ciclos irregulares o en la prepubertad con irregularidades menstruales. El patrón menstrual típico es la oligomenorrea: sangrado de menos de 35 días o menos de 9 menstruaciones al año. También pueden presentarse otros patrones como amenorrea: ciclos menstruales mayores a 90 días o más de 3 meses, y polimenorrea: sangrados vaginales por menos de 25 días.

- **Hiperandrogenismo:** la mayoría de las mujeres tienen evidencia clínica y bioquímica de esta manifestación. Se caracteriza por acné, hirsutismo, calvicie de patrón masculino. En raras ocasiones se presenta con aumento de masa muscular, profundización de la voz, hipoplasia mamaria o clitoromegalia, estos son hallazgos de virilización y es más frecuente que se manifiesten por hipertecosis o neoplasia de ovarios y suprarrenal.¹⁰

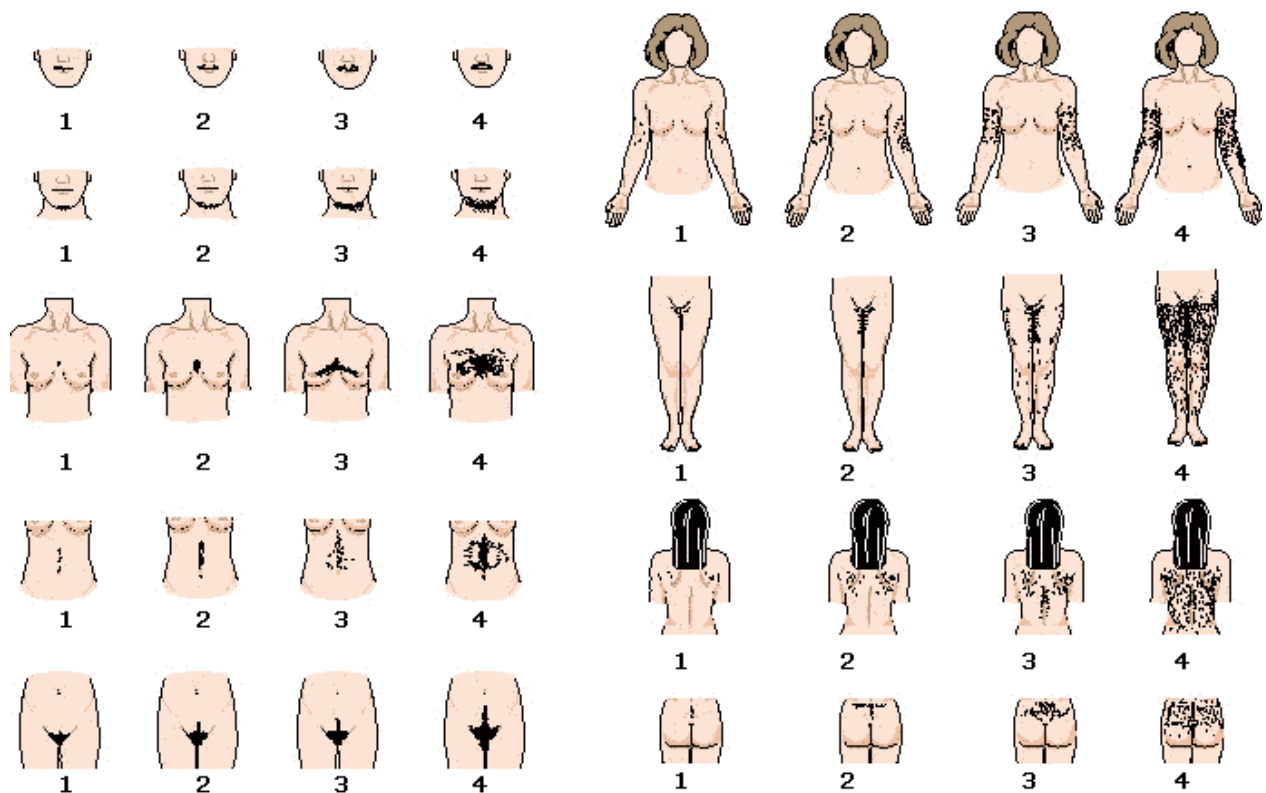
El hirsutismo es el exceso de vello (más grueso y pigmentado) en una distribución masculina, refleja la interacción entre los andrógenos circulantes, la concentración local y la sensibilidad del folículo piloso. Se puede encontrar en los pezones, labio superior, mentón y a lo largo de la línea alba del abdomen inferior.

Para su evaluación, se utiliza el Score Ferriman Gallwey modificado (FG) en el que se evalúan 9 regiones (labio superior, barbilla, pecho, espalda superior y baja, abdomen superior e inferior, brazo, antebrazo, muslo y parte inferior de la pierna); y se otorga un puntaje del 1 al 4 en cada región, según la cantidad de vello.

- **Ovario poliquístico:** se debe realizar un ultrasonido transvaginal para apreciar el aspecto poliquístico típico de los ovarios. Se describe como un ovario con 12 o más folículos de 2-9mm o un ovario de 10cc por ecografía transvaginal.

El aspecto morfológico de un ovario poliquístico no es exclusivo de estas pacientes, entre el 10% y el 20% de las mujeres sanas con ciclos menstruales regulares y sin hiperandrogenismo, por lo que es importante tener presente que con el hallazgo de un ovario poliquístico por sí solo, no se establece el diagnóstico.¹⁰

Figura No. 2: Escala de Ferriman-Gallwey modificada.



Fuente: Kriebel Haehner,M., Morún Calvo, Síndrome de ovario poliquístico, hiperandrogenismo, irre-(2021). RevistaCiencia Y Salud, 5(2),Pág.71-81.

7.2.2 Métodos de diagnóstico de Laboratorio:

Es posible que te realicen un análisis de sangre para medir tus niveles hormonales. Este análisis permite descartar posibles causas de anomalías

menstruales o exceso de andrógenos que son similares al síndrome de ovario poliquístico. Es posible que debas realizarte análisis de sangre adicionales para medir la tolerancia a la glucosa y los niveles de colesterol y triglicéridos en ayunas.

Alteraciones hormonales en el SOP

Aunque se llaman “hormonas masculinas”, los andrógenos en las mujeres se producen normalmente en los ovarios y en la glándula adrenal, aunque en pequeñas cantidades. Sin embargo, cuando hay un exceso de hormonas masculinas, como la testosterona, pueden aparecer signos y síntomas como un exceso de vello facial y corporal (hirsutismo) y acné.⁴

Estas alteraciones hormonales también pueden alterar el ciclo menstrual mensual, haciendo que los períodos menstruales sean irregulares o bien que se presenten con mayor o menor frecuencia de un mes. Esto puede impedir la liberación del óvulo (ovulación) y causar infertilidad.

Si no tienes menstruación o no ovulas no se producirá suficiente progesterona. Esta alteración hormonal provocará un crecimiento de la mucosa del útero (hiperplasia endometrial), lo que aumenta la probabilidad de desarrollar un cáncer de endometrio. Si ovulas y se produce un embarazo, pueden aumentar las complicaciones, por ejemplo, la posibilidad de tener un aborto.

En el SOP, los óvulos que no maduran totalmente no se liberan durante la ovulación, de modo que los óvulos inmaduros permanecen en el ovario como unas bolsas llenas de líquido, del tamaño de una perla. Con el tiempo, muchos de los quistes pueden transformarse en lo que la ecografía detecta como un “collar de perlas”. En un 90% de las mujeres adultas con dicha enfermedad, pero no en las adolescentes, la ecografía ovárica detectará la presencia de quistes. Ambos ovarios tienden a ser grandes, como unas tres veces su tamaño normal.²

Resistencia insulínica en el SOP

Se cree que la resistencia a la insulina puede ser un factor clave en el SOP. La resistencia insulínica es una disminución de la capacidad del organismo de responder a la insulina, que es la hormona que ayuda a transportar la glucosa a nivel celular, donde es necesaria para la producción de energía. Cuando existe una resistencia a la insulina, el organismo intenta compensarlo aumentando su síntesis y la liberación a la sangre (hiperinsulinemia).

Se considera que esta hiperinsulinemia podría ser una de las causas del aumento de la producción de andrógenos por los ovarios, que produciría los síntomas del SOP.

La mayoría de las mujeres con SOP presentan algún grado de resistencia a la insulina, aumento de peso, y alteraciones del perfil lipídico en sangre. Sin embargo, la resistencia a la insulina tiende a ser más pronunciada en las mujeres obesas y con ausencia de ovulación. Todo ello hace que las mujeres con el SOP tengan mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, aumento de la presión arterial (hipertensión), enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico (enfermedad que puede causar diabetes y enfermedad cardíaca).⁹

El hiperandrogenismo en la infancia y la adolescencia determina alteraciones en los tejidos diana, condicionando la aparición de pubarquia prematura, hirsutismo, acné, trastornos menstruales o virilización. No existen criterios clínicos diagnósticos del exceso de andrógenos en las adolescentes, por tanto utilizaremos el término hirsutismo, acné moderado o severo y/o irregularidades menstruales.

El hirsutismo se define por la presencia de vello excesivo terminal en zonas andrógenodependientes en mujeres. Refleja la interacción entre los andrógenos circulantes, la concentración local y la sensibilidad del folículo piloso a los mismos. Por tanto la severidad del hirsutismo no se correlaciona con las concentraciones circulantes de andrógenos circulantes.⁶

La mayoría de las mujeres tienen evidencia clínica y bioquímica de esta manifestación. Se caracteriza por acné, hirsutismo, calvicie de patrón masculino. En raras ocasiones se presenta con aumento de masa muscular, profundización de la voz, hipoplasia mamaria o clitoromegalia, estos son hallazgos de virilización y es más frecuente que se manifiesten por hipertecosis o neoplasia de ovarios y suprarrenal.

El hirsutismo es el exceso de vello (más grueso y pigmentado) en una distribución masculina, refleja la interacción entre los andrógenos circulantes, la concentración local y la sensibilidad del folículo piloso. Se puede encontrar en los pezones, labio superior, mentón y a lo largo de la línea alba del abdomen inferior.

Para su evaluación, se utiliza el Score Ferriman Gallwey modificado (FG) en el que se evalúan 9 regiones (labio superior, barbilla, pecho, espalda superior y baja, abdomen superior e inferior, brazo, antebrazo, muslo y parte inferior de la pierna); y se otorga un puntaje del 1 al 4 en cada región, según la cantidad de vello.

La determinación de andrógenos es una medida más objetiva para valorar el hiperandrogenismo, lo cual se realiza utilizando una diversidad de ensayos para evaluar los niveles de testosterona sérica total (TT), testosterona libre (TL), androstenediona ($\Delta 4$) y sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S).¹⁸

La testosterona es el principal andrógeno circulante, la medición de TT o TL han sido las más recomendadas para determinar hiperandrogenemia, sin embargo, realizar mediciones precisas de estos andrógenos es problemático.

El ritmo diurno, las etapas de la pubertad y del ciclo menstrual, y las concentraciones de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) son variables biológicas que influyen en las concentraciones de testosterona. Además de los problemas metodológicos relacionados con las determinaciones de testosterona, no contamos con puntos de corte relativos a los diferentes estadios puberales.⁴

La medición más recomendada por el panel de expertos en endocrinología pediátrica y medicina de la adolescencia, para documentar la presencia de hiperandrogenismo en una adolescente con síntomas de SOP, es la elevación persistente de los niveles de TT y/o TL determinada en un laboratorio de referencia confiable. Por otra parte, la Sociedad Europea de Endocrinología plantea, que los ensayos para testosterona libre no deberían utilizarse debido a su inexactitud.

El índice de andrógenos libres (IAL) calculado como la razón entre la testosterona total y SHGB, es probablemente la medida más sensible para determinar el hiperandrogenismo. Valores bajos de SHGB son un marcador de hiperandrogenismo.⁷

7.2.3 Métodos de imagen

Es importante establecer que a pesar de las controversias creadas en las múltiples reuniones de consenso de las diferentes sociedades en relación con los criterios diagnósticos del SOP en la actualidad seguimos tomando en cuenta los Criterios de Rotterdam los cuales contemplan:

1. Hiperandrogenismo clínico o bioquímico.
2. Oligo o anovulación.
3. Ovarios de aspecto poliquísticos.

La presencia de solo dos de los tres criterios es suficiente para hacer el diagnóstico, estableciéndose además una variedad de fenotipos según se combinen dichos criterios. La morfología poliquística se presenta hasta el 23.% de las mujeres en

edad reproductiva en la población general, dicha morfología no es por sí sola suficiente para hacer el diagnóstico y su ausencia tampoco lo descarta.

Existen algunas condiciones que debemos tener en cuenta a la hora de evaluar ecográficamente a una paciente con sospecha clínica de SOP:

Se debe contar con equipos de ultrasonido adecuados y las distintas sondas necesarias para la evaluación, sondas convex para evaluación transabdominal con frecuencias entre 3,5 MHz y 5 MHz. La vía transvaginal con sondas endocavitarias con frecuencias entre 6,5 MHz y 8 MHz en las nuevas tecnologías es la que permite mayor resolución a la evaluación.²⁸

El médico examinador o ecografista debe contar con el entrenamiento y la experiencia necesaria para realizar dicha exploración. La exploración se debe realizar en la fase folicular temprana de preferencia entre los días 3-5 de la menstruación o en cualquier momento si la paciente se encuentra en amenorrea. No es necesario realizar descamación endometrial con progestágenos para realizar el estudio.

El estudio no debe ser realizado bajo el uso de anticoncepción hormonal, ya que la misma modifica la morfología ovárica y de ser así se debe esperar un mínimo de 3 meses sin anticoncepción para realizarlo.¹²

La vía de preferencia debe ser la transvaginal ya que es la que permite una mejor resolución, sobre todo en pacientes obesas, sin embargo, se pueden usar otras vías como la transabdominal, transperineal, transintroital o transrectal en pacientes núbiles o en aquellas que por alguna razón anatómica o cultural no se pueda utilizar la vía transvaginal, requiriendo para el uso de estas vías el entrenamiento y la experiencia del médico examinador.

Los criterios de Rotterdam establecen que la morfología del ovario poliquístico se corresponde con la presencia de al menos 12 folículos cuya medida debe ser entre 2-9 mm y/o un volumen ovárico incrementado ≥ 10 mL, destacando que la presencia de estos criterios en un solo ovario es suficiente para establecer el diagnóstico.

Es importante establecer algunas consideraciones al realizar la evaluación: Si existe un folículo dominante de ≥ 10 mm o la presencia de un cuerpo lúteo se debe repetir la exploración en el próximo ciclo entre los días 3-5. No se tomarán en cuenta la distribución folicular ni la ecogenicidad del estroma ovárico para el diagnóstico.

El conteo folicular se realiza mediante la sumatoria folicular establecida tanto en los barridos longitudinales así como en los anteroposteriores, y el tamaño de los

folículos debe ser expresado como el promedio de los diámetros medidos en las dos secciones.

El volumen ovárico se calcula de forma automática en aquellos equipos con el software apropiado, también se puede calcular de manera manual utilizando la fórmula de volumen de la elipse: (longitud x ancho x profundidad) x 0,5, cuidando durante la identificación de los planos que estos sean ortogonales entre sí.

Debemos realizar diagnóstico diferencial con el ovario multifolicular (OMF), en este el tamaño es normal o ligeramente aumentado y contiene 6 o más folículos mayores a 2 mm. El OMF se puede encontrar de manera fisiológica en la fase folicular temprana de una mujer en edad reproductiva, anovulación hipotalámica, hiperprolactinemia y uso de anticonceptivos orales de solo progestágenos.

El grosor y morfología endometrial deben ser cuidadosamente evaluados, ya que en este grupo de pacientes es frecuente encontrar patología endometrial debido a la estimulación sostenida de los estrógenos y andrógenos sin oposición progestagénica. Otros factores como la insulina podrían llevar a hiperplasia endometrial y cáncer.¹⁴

Nuevas evidencias en el diagnóstico ecosonográfico de SOP:

Las nuevas directrices de la Sociedad de Exceso de Andrógenos y de estudios más recientes sugieren que los equipos de ultrasonografía deberían tener un software automatizado para el adecuado conteo de los folículos y tener transductores con una frecuencia de al menos 8 mHz para poder evaluar de una manera más óptima la morfología ovárica.

Los criterios de Rotterdam estaban basados en una tecnología ecográfica distinta, es por esto que ante el incremento injustificado del diagnóstico en conjunción con la clínica La Sociedad de Exceso de Andrógenos en sus nuevas directrices y basándose en una revisión de la data en base a las nuevas tecnologías para la ecosonografía, propone elevar el límite del conteo de los folículos a 25.

Cuando usamos las nuevas tecnologías es posible detectar en las pacientes hasta 25 folículos entre 2-9 mm en todo el ovario; el límite del volumen ovárico de 10 mL no parece verse afectado por el uso de estas nuevas tecnologías, y 10 mL parece ser el límite entre un volumen normal y uno aumentado. Probablemente se necesiten límites diferentes de volumen ovárico durante la adolescencia y la vida adulta.¹²

En los actuales momentos es indispensable que el clínico conozca que tecnología se ha usado para la evaluación de la morfología ovárica, de no conocerla el

diagnóstico ecográfico no debe basarse en el conteo del número de folículos, sino solo en la medición del volumen ovárico.

El volumen ovárico se modifica a lo largo de la vida, alcanza sus valores máximos en la adolescencia aproximadamente entre 1,3 y 3,8 años posteriores a la menarquía, con un descenso progresivo durante la etapa adulta y disminución rápida después de la menopausia; disminuye desde un 10 % entre la 2da y 4ta década de la vida hasta un 50 % al final de la 5ta década.

El diagnóstico de SOP en la adolescencia continúa siendo un reto por muchas razones, la imposibilidad en la mayoría de los casos de usar la vía transvaginal constituye un gran obstáculo ya que la vía transabdominal dificulta la evaluación sobre todo en pacientes obesas. Existen además algunas características particulares de este grupo que crean confusión a la hora de hacer el diagnóstico: se ha reportado que 54 % de adolescentes sanas, con edad ginecológica entre 1,32 y 3,8 años presentan morfología de ovarios poliquísticos al ultrasonido transabdominal.

Por otra parte el 25 % de un grupo de adolescentes sanas, presentaba ovarios multifoliculares, definidos como 6 a 10 folículos de 4 a 10 mm de diámetro sin aumento del estroma. Muchos autores han argumentado que se necesitan umbrales específicos de volumen ovárico a ser usados en la adolescencia para el diagnóstico de SOP. Un consenso que reunió a endocrinólogos pediatras y expertos en medicina del adolescente recomiendan como límite superior y hasta que no se establezcan criterios definitivos, un volumen ovárico $> 12,0$ mL y que el conteo de folículos no debería ser utilizados para definir morfología ovárica en las adolescentes.¹⁶

Correlación entre niveles de hormona antimülleriana y SOP.

La hormona antimülleriana (HAM) es un péptido producido en las células granulosas de los folículos ováricos y se relaciona directamente con el número de folículos y volumen ovárico.¹⁰

Uso de la tecnología 3d en el estudio de la morfología ovárica

Volumen ovárico

El ultrasonido 3D en la actualidad ocupa un papel fundamental en el estudio del volumen ovárico, ya que proporciona una herramienta objetiva en su medición. En varios estudios utilizando la medición 3D de volumen ovárico se sugieren valores entre 10,6 - 16,7 mL para mujeres con SOP y de 5,2 - 8,7 ml en mujeres sanas en edad reproductiva.

Diversos estudios han comparado las mediciones hechas con tecnologías 2D y 3D encontrando una fuerte correlación entre ambas tecnologías, sin embargo, existen diferencias en relación con las medidas del volumen ovárico reportadas en los diferentes estudios sugiriendo variabilidades técnicas e interobservador.

Medición de volumen estromal

Con el uso de las tecnologías 3D se han tratado de incluir otros parámetros para ser más precisos en el diagnóstico de SOP, como la medición del estroma ovárico (volumen estromal), este volumen puede ser medido mediante la sustracción del total del volumen folicular del volumen ovárico.

Hay estudios que reportan diferencias entre distintas poblaciones como por ejemplo, las mujeres chinas tienen un menor volumen estromal que las caucásicas, y las mujeres con SOP tienen mayor volumen estromal que las sanas. Igualmente se ha encontrado una relación entre mayor volumen estromal e hiperandrogenemia, a pesar de estas evidencias en la actualidad existen pocos estudios que corroboren el potencial del valor clínico de esta variable.²³

Flujometría doppler en sop

El incremento del volumen ovárico no solo se ha relacionado con cambios en la ecogenicidad del estroma sino también con aumento de la vascularidad, aunque la introducción de las tecnologías 3D ha mejorado la medición tanto del volumen ovárico como de la vascularización, los estudios al respecto aún tienen resultados conflictivos.

Algunos estudios han reportado un incremento en la perfusión del estroma ovárico y una disminución en la perfusión uterina, mientras que otros estudios con tecnología tanto 2D como 3D no reportan estos hallazgos.¹⁵

7.2.4 Diagnóstico en la adolescencia

La cantidad de andrógenos más alta de lo normal propia de este síndrome puede interferir en el desarrollo y la liberación del óvulo. A veces, en vez de formarse y de madurar óvulos, se desarrollan quistes en los ovarios (pequeñas bolsas llenas de líquido) que pueden aumentar de tamaño. Entonces, en vez de liberarse un óvulo durante la ovulación, como ocurre en los períodos menstruales normales, crecen quistes en los ovarios. Y los ovarios poliquísticos pueden aumentar de tamaño. Puesto que las chicas con síndrome de ovario poliquístico no ovulan ni liberan un óvulo cada mes, pueden tener menstruaciones irregulares o no tener la menstruación.

Un síntoma clave del síndrome de ovario poliquístico es tener menstruaciones irregulares o faltas de la menstruación. Las consecuencias de esta afección sobre los ovarios pueden hacer que la chica deje de ovular. De todos modos, puesto que una chica puede tardar hasta dos años en presentar menstruaciones regulares desde su primera menstruación, este síntoma puede ser difícil reconocer en las adolescentes.⁶

De todos modos, muchas chicas con este síndrome se pueden quedar embarazadas si mantienen relaciones sexuales. Por lo tanto, si mantienes relaciones sexuales, usa un condón (o preservativo) cada vez que las mantengas para evitar el embarazo y las enfermedades de transmisión sexual (ETS). (Por descontado, esto es importante tanto si tienes el síndrome de ovario poliquístico como si no lo tienes.)

Los desequilibrios hormonales propios de este síndrome pueden provocar cambios en todo el cuerpo, no solo en los ovarios. Por eso, los médicos también se fijan en esos otros signos que pueden indicar la presencia de este síndrome:

- Aumento de peso, obesidad o dificultad para mantener un peso normal, sobre todo cuando el peso se concentra alrededor de la cintura.
- Una afección llamada hirsutismo donde la chica tiene un exceso de vello en el rostro, el pecho, el abdomen, el área del pezón o la espalda (aunque tener un poco de vello en estas zonas es completamente normal en muchas chicas).
- Pérdida de cabello en la cabeza (alopecia), acné y poros obstruidos.
- Oscurecimiento y engrosamiento de la piel que hay alrededor de cuello, las axilas o los senos (llamado acantosis pigmentaria).
- Hipertensión, colesterol alto o diabetes (concentración alta de azúcar en sangre).

Las niñas que presentan signos de pubertad antes de lo esperado, como desarrollo del vello púbico o axilar antes de los ocho años, corren un mayor riesgo de desarrollar un síndrome de ovario poliquístico más adelante.¹⁷

7.2.5 Diagnóstico en la menopausia

Durante la transición menopáusica suele haber una mejoría de los signos clínicos que caracterizan al SOP, incluso existe la tendencia a presentarse menstruaciones regulares e incluso mejoría del hirsutismo con la edad. Desde el punto de vista de morfología ecográfica durante la transición menopáusica se produce una disminución del volumen ovárico y del número de folículos, por lo que el diagnóstico de SOP durante esta etapa se dificulta y los criterios conocidos dejan de ser útiles.

Es por esto que el diagnóstico durante la transición y menopausia se establece en base a los antecedentes de oligo-anovulación e hiperandrogenismo antes de este período, sin embargo, la aparición de signos clínicos de hiperandrogenismo durante esta etapa debe ser investigada con la finalidad de descartar tumores productores de andrógenos.⁷

7.3 Capítulo III: COMORBILIDADES ASOCIADAS

7.3.1 Obesidad:

Aunque la resistencia a la insulina y la obesidad se asocian con frecuencia al SOP, no siempre están presentes y, por lo tanto, no son criterios diagnósticos. Un 35% de las mujeres con SOP y obesidad desarrollan intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) a la edad de 30 años. Además, las mujeres con SOP tienen 2-3 veces más riesgo de desarrollar síndrome metabólico que las mujeres sin SOP y, por tanto, mayor riesgo de asociar enfermedades cardiovasculares en el futuro.

El aumento de tejido graso, particularmente abdominal, está asociado a aumento de producción de andrógenos y mayor riesgo cardiovascular, de forma que se recomienda desde la adolescencia cálculo del índice de masa corporal y medida de circunferencia de abdomen. Se estima una prevalencia de obesidad en este tipo de pacientes de entre el 30 a 60%, que puede estar debida a una dieta incorrecta.²¹

Existe un sesgo importante en estos pacientes, puesto que la obesidad en general y la obesidad abdominal en particular causa hiperandrogenismo y disminución plasmática de la proteína fijadora de hormonas sexuales. Las mujeres con SOP y obesidad también muestran una menor respuesta reproductiva ante fármacos específicos. La obesidad per se aumenta el riesgo de síndrome metabólico, diabetes, dislipemia y otros factores de riesgo cardiovascular.

Un factor clave en el desarrollo del SOP es la obesidad, y sobre todo la adiposidad abdominal. La prevalencia de obesidad en el SOP es muy elevada. Así mismo, la prevalencia de SOP en las pacientes con sobrepeso y obesidad alcanza el 28%, como recientemente hemos comunicado.

El papel de la obesidad en el fenotipo del SOP es fundamental, como se deriva del hecho de que pacientes con obesidad mórbida diagnosticadas de SOP, sometidas a cirugía bariátrica, y que logran una pérdida de peso importante y mantenida a un año de seguimiento, reinstauran menstruaciones regulares y normalizan las concentraciones de andrógenos y parámetros de resistencia a la insulina.¹⁸

Es más, la obesidad parece ser el principal efector del estado de inflamación crónica asociado al SOP. Así, la obesidad actúa a diversos niveles desenmascarando o empeorando el cuadro clínico de las pacientes con SOP. Las pacientes con SOP presentan un incremento del depósito adiposo abdominal, que condiciona un incremento en las citoquinas inflamatorias circulantes e índices de resistencia a la acción de la insulina.

Se ha comunicado como la administración de flutamida – un antiandrógeno puro no esteroideo - a mujeres con SOP disminuye el depósito adiposo visceral, apoyando el papel del hiperandrogenismo sobre el depósito graso intraabdominal en estas pacientes. En paralelo a estos hallazgos se ha descrito una alteración primaria de la lipólisis en el SOP, tanto a nivel de tejido adiposo subcutáneo como visceral.

En adipocitos de tejido celular subcutáneo abdominal de pacientes no obesas existe un descenso de la capacidad lipolítica inducida por catecolaminas, en relación con un descenso de la densidad de receptores β_2 -adrenérgicos y una alteración en la acción de la lipasa sensible a hormonas, similar al defecto descrito en pacientes con resistencia a la insulina sin SOP o en el síndrome metabólico.

La disminución que ejerce la testosterona sobre la expresión de los receptores β -adrenérgicos en el tejido graso subcutáneo y sobre la lipasa sensible a hormonas es conocida. El tamaño de los adipocitos subcutáneos de estas pacientes es mayor que el de los controles pareados por edad y sexo, por lo que este defecto favorecería el desarrollo de obesidad abdominal y la conversión periférica de D4 en testosterona.

Sin embargo, a nivel visceral las pacientes con SOP presentan un incremento de la actividad lipolítica, favoreciendo el aflujo de ácidos grasos libres y glicerol al hígado por vía portal, que desemboca en resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, alteración del metabolismo de los hidratos de carbono y dislipidemia.¹⁹

Los avances en el estudio del tejido adiposo han llevado a su definición como un tejido endocrino complejo, que presenta una síntesis y secreción de citoquinas y otros péptidos, denominados adipoquinas, que ejercen una acción autocrina, paracrina y endocrina a nivel sistémico. Uno de estos polipéptidos es la leptina, implicada en la homeostasis energética, mediante el control del apetito y gasto energético basal, y en la regulación del eje gonadal.

En la obesidad existe un estado de hiperleptinemia, con una situación de resistencia a la leptina mediada por defectos de señalización o transporte a través de la barrera hematoencefálica. Así mismo, la leptina inactiva el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, y regula al alza los ejes gonadal y tiroideo. Parece claro que la hiperleptinemia presente en pacientes con hiperandrogenismo y SOP no es inherente al síndrome, sino secundaria a la adiposidad e hiperinsulinismo presente en un gran número de estas mujeres.

Otra adipoquina implicada en la obesidad y sensibilidad a la insulina es la adiponectina. Existe una relación inversa entre las concentraciones de adiponectina

circulantes y la obesidad, marcadores de resistencia a la insulina e inflamación, siendo considerada como una hormona sensibilizadora a la insulina, antiaterogénica y antiinflamatoria.

Hemos comunicado un descenso de las concentraciones de adiponectina en estas pacientes frente a controles sanos pareados por edad e IMC, dependiente de obesidad abdominal y concentración de testosterona, sugiriendo una contribución de esta adipoquina en la resistencia a la insulina presente en el SOP. La resistina es un polipéptido sintetizado en el adipocito con efecto sobre la acción de la insulina, relacionando la obesidad con la resistencia a la insulina.

En el SOP se ha descrito un incremento de la concentración de resistina circulante independiente de obesidad, aunque existen resultados discordantes al respecto, que correlacionaría con la androgenemia y potenciando la estimulación de la insulina sobre la actividad de la 17 α -hidroxilasa en células tecaes del ovario. Se ha descrito un incremento de la expresión de la resistina a nivel del adipocito, relacionado con un descenso en la expresión del receptor de insulina, la PI3K y el transportador de membrana GLUT-4, modulando por tanto la resistencia a la insulina a nivel del tejido adiposo.¹⁴

Otras proteínas y citoquinas segregadas por el tejido adiposo son la angiotensina II, TNF- α , IL-6, PAI-1 y enzimas implicadas en el metabolismo de los glucocorticoides, cuyo papel ya se ha comentado anteriormente. La alta prevalencia de obesidad en el SOP, y la dificultad para el mantenimiento de la pérdida de peso en estas pacientes ha llevado al estudio de una hipotética alteración en la regulación de la ingesta.

La Ghrelina, péptido producido en las células neuroendocrinas del estómago, es un potente estimulador de la secreción de GH mediante unión a receptor hipotálamo-hipofisario. Es un regulador de los mecanismos de ingesta y saciedad, incrementando su concentración en situaciones de ayuno y disminuyéndola tras la ingesta. Se ha comunicado un papel de esta hormona en la regulación de la esteroidogénesis en modelos animales, y se han encontrado receptores a nivel ovárico.

Los estudios en mujeres con SOP son escasos, pero parecen confirmar una concentración disminuida en mujeres obesas con SOP frente a controles obesos, y un menor descenso tras la ingesta, aunque su correlación con una menor sensación de saciedad está en controversia. Se ha comunicado también una relación inversa con la concentración de D4 cuyo significado fisiopatológico permanece por elucidar.

Una mayor sensación de hambre y menor saciedad tras la ingesta en relación con una concentración menor de Ghrelina serían un factor añadido que podría colaborar al desarrollo de obesidad en el SOP. ¹⁹

7.3.2 Salud reproductiva e infertilidad:

Las mujeres que padecen de síndrome de ovario poliquístico poseen un mayor riesgo de infertilidad y ciclos anovulatorios. En ausencia de anovulación el riesgo de infertilidad es dudoso. En algunas mujeres con síndrome de ovario poliquístico con historia menstrual regulada pueden presentar episodios anovulatorios, en cuyo caso se puede realizar analítica serológica de progesterona a nivel de la mitad de cuerpo lúteo. Se recomienda de forma general realizar la historia menstrual de las mujeres buscando quedarse embarazadas.

También deben descartarse otras causas que justifiquen la infertilidad. Se estima que hasta el 50% de estas mujeres pueden presentar infertilidad primaria y un 25% infertilidad secundaria, llegando la infertilidad global a oscilar entre el 25 y el 40% de las pacientes debidos a causa anovulatoria. Sin embargo, a pesar de los periodos anovulatorios, durante un estudio sobre la fecundidad realizado sobre mujeres suecas se comprobó que un 75% de las mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico eran capaces de concebir de forma espontánea.

No podemos obviar otros factores acompañantes a este síndrome que pueden sucederse en pacientes afectas de SOP y que pueden ocasionar complicaciones durante el embarazo (parto pretérmino, diabetes gestacional y preeclampsia). En estas pacientes debería realizarse de forma sistemática consejo preconcepcional, incluyendo test de tolerancia oral de glucosa, toma de tensión arterial y medida de Índice de Masa Corporal.

En el caso de fecundaciones In Vitro no existió diferencias significativas entre el grupo con SOP y el grupo control, con una OR de 1,0, p de 0,05 e IC 0.5-8.1 [17]. Un metaanálisis donde se tomó en consideración el Índice de Masa Corporal demostró un riesgo significativo de parto prematuro en las pacientes con SOP (< 37 semanas, OR 1,75; p=0,05; IC 1,16-2,62) y de pre-eclampsia (OR 3,47; p=0,05; IC 1,95-6,17); además de un riesgo aumentado de hipertensión durante el embarazo y diabetes gestacional. ¹⁴

7.3.3 Diabetes Mellitus tipo 2 y Riesgo Vascular:

Se recomienda uso de test de sobrecarga oral de glucosa (medida a las dos horas tras el uso de dosis de carga de 75g de glucosa) para comprobar la posible

intolerancia oral a glucosa o aparición de diabetes mellitus tipo 2 por el riesgo aumentado de estas complicaciones. En caso de no querer realizarse el test de sobrecarga oral de glucosa puede considerarse realizar una hemoglobina glicosilada (Hb1AC).

Se recomienda cribado cada 3-5 años o antes en caso de obesidad abdominal, aumento de peso o síntomas cardinales de desarrollo de diabetes. El diagnóstico de Síndrome de Ovario Poliquístico condiciona per se un aumento de riesgo relativo de 5-10 veces de desarrollar diabetes mellitus tipo 2. En el estudio de Celik et al. Se realizó un seguimiento de 84 mujeres con SOP durante una media de 2,6 años, demostrando que las pacientes con glucemia basal alterada con SOP tenían una incidencia anual de 4,5% de pasar a Intolerancia Oral a Glucosa.

Las mujeres que ya tenían Intolerancia Oral a Glucosa modificaron su estado en 33% a convertirse en diabetes mellitus tipo 2 en el mismo periodo del estudio, lo cual implica una incidencia anual del 10,4% en este grupo de pacientes.¹⁸

7.3.4 Depresión:

En estas pacientes se recomienda identificar y tratar de forma adecuada los síntomas depresivos y de ansiedad. Las mujeres con SOP comparadas con controles demostraban un mayor número de síntomas depresivos, sobre todo alteraciones de hábitos alimentarios (OR 6,4; p= 0,05; IC 1,2-31).

Sin embargo, en un estudio específico en la adolescencia, con una muestra de 102 pacientes con SOP, no se hallaron diferencias significativas de la incidencia de depresión clínica en pacientes adolescentes con SOP con respecto al grupo control de 1349 pacientes (OR 1,3; p= 0,05; IC 0,7-2,7), aunque sí existía mayor riesgo depresivo en las pacientes con aumento de su Índice de Masa Corporal (p = 0,01) y muy posiblemente con acné, muy cerca de la significación estadística (p = 0,08).

La prevalencia de ansiedad también se encuentra aumentada en este grupo de pacientes, mostrando un aumento clínico de sintomatología ansiosa, objetivable en las escalas hospitalarias de ansiedad y depresión (HADS) respecto a la población general (p<0,001), de ahí que el cribado de patologías psiquiátricas sea recomendable en este tipo de pacientes.¹³

7.3.5 Manifestaciones cutáneas:

Se recomienda que un examen físico en estas pacientes incluya manifestaciones cutáneas de síndrome de ovario poliquístico, como son crecimiento de vello terminal,

acné, alopecia, acantosis nigricans. La historia clínica debería incluir la edad de inicio de los mismos, evolución, tratamientos previos, cambios de peso y problemas cutáneos familiares. También se debe mencionar que en las mujeres en estado de obesidad, mujeres con SOP y resistencia a la insulina se presenta acantosis nigricans.

Hirsutismo:

El SOP representa la principal causa de hirsutismo, aunque esta no se considera un factor predictivo del estado de disfunción ovárica. En líneas generales, el hirsutismo aparece en aproximadamente el 65-75% de los pacientes con SOP, resultando más frecuente en pacientes con obesidad abdominal.

Acné:

El acné también es frecuente en las mujeres con SOP, especialmente en la adolescencia con una prevalencia entre el 14-25%. La alopecia androgenética es menos frecuente y aparece con posterioridad, pero permanece como una entidad con gran carga emocional, pero no tiene tanta relación con el SOP como el hirsutismo.

Hígado Graso:

Hígado graso: se sugiere pensar en la posibilidad de hígado graso en estos pacientes, pero no existen recomendaciones específicas de cribado en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico. Se estima una prevalencia de entre el 15 al 60% de Hígado Graso No Alcohólico, según el sistema de objetivación usado para definir la entidad (aumento de AST u objetivación mediante ultrasonido).

Sin embargo, no existen herramientas de screening para el Hígado Graso No Alcohólico, y el aumento de AST tiene una baja sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de esta entidad clínica. Tampoco existe tratamiento preventivo adecuado ni tratamiento. De forma específica en adolescentes no existen diferencias significativas respecto a la población general o los niveles de AST, aunque sí se halló relación con la edad ($r = -0,53$), IMC ($r=0,41$) y otros factores de riesgo cardiovascular como la obesidad abdominal, series lipídicas e intolerancia a la glucemia.¹⁹

Resto de manifestaciones:

Las pacientes con síndrome de ovario poliquístico comparten muchos de los factores de riesgo asociados con el desarrollo de cáncer endometrial, incluyendo obesidad, diabetes, aumento de sangrado uterino. En un estudio de cohortes de 31 años de seguimiento se comprobó que existía un Riesgo Relativo de 3,5 de desarrollo

de cáncer endometrial; no obstante, la evidencia actual es contradictoria e incompleta sobre la relación carcinoma de endometrio-SOP.

Por ello, no se recomienda medir el grosor endometrial en las mujeres con síndrome de ovario poliquístico, aunque sí consultar en caso de sangrado o manchado. Se recomienda en las mujeres con sobrepeso u obesidad el cribado de Síndrome de Ovario Poliquístico.

Apnea Obstructiva del Sueño:

En cuyo caso deberá ser referido a ámbito especializado para un correcto control de dicha entidad. Las mujeres con SOP igualan o exceden a los hombres. Incluso aunque se normalice el IMC, las pacientes con SOP presentan 30 veces más riesgo de alteraciones respiratorias con el sueño y 9 veces mayor probabilidad de somnolencia diurna.

También presentan mayor riesgo de Síndrome de Apnea Hipoventilación (SAH) comparada con controles con un IMC parecido ($p < 0,01$). Tratamientos con CPAP han mejorado la sintomatología. En mujeres jóvenes el tratamiento del SAH mejora la resistencia a la insulina y la presión arterial.⁸

7.4 CAPITULO IV: COMPLICACIONES GINECOLÓGICAS

El SOP es considerado como una entidad multisistémica, de múltiples facetas y que persiste a lo largo de toda la vida. Las alteraciones reproductivas y metabólicas que caracterizan el síndrome pueden también estar asociados con un mayor riesgo de desarrollo de cáncer, como el de endometrio, ovario, y mama, que tiene mecanismos patogénicos hormonales y / o metabólicas.

7.4.1 Cáncer de endometrio

Las mujeres con SOP tienen múltiples factores de riesgo de cáncer endometrio que incluyen la obesidad, alteraciones metabólicas (como la diabetes y la hipertensión), y una historia de oligomenorrea con la exposición prolongada a estrógenos sin la oposición de progesterona.

Los primeros documentos que presentaron una asociación entre el síndrome de ovario poliquístico y cáncer endometrial datan de los años cuarenta y cincuenta, pero, hasta la fecha, aún faltan pruebas de la relación causa – efecto, entre el síndrome y tumores malignos ginecológicos.

Los estudios recientes han reportado un incremento de 2,7 veces riesgo de desarrollar cáncer de endometrio comparado con la población en general. El metanálisis de Barry y col. en 2014 reportó que mujeres con SOP tenían un aumento significativo del riesgo de cáncer de endometrio (OR: 2,79; 95 % intervalo de confianza 1,31-5,95, P = 0,008), el cual se incrementa con la edad (OR: 4,05; IC del 95 %, 2,42-6,76, P: 0,00001).

La obesidad es un factor de riesgo reconocido para el cáncer de endometrio y la mayoría de los autores considera que el aumento del riesgo de este cáncer podría atribuirse, al menos en parte, al aumento de la prevalencia de la obesidad en mujeres con SOP. El mismo problema se aplica a la diabetes tipo 2, otro posible factor de confusión que es el más representativo en las mujeres con SOP y se asocia con un mayor riesgo de cáncer de endometrio, posiblemente secundaria a la hiperinsulinemia, hiperglucemia e inflamación.

Por tanto, existe incertidumbre en cuanto a si el aumento de riesgo de cáncer de endometrio se debe a diferentes factores de riesgo metabólico o síndrome de ovario poliquístico en sí, que se caracteriza por muchas complicaciones metabólicas y reproductivas que podrían ser responsables de un aumento del riesgo oncológico.

No obstante, en general se acepta que mujeres con SOP en amenorrea están en mayor riesgo de hiperplasia endometrial y cáncer; por tanto, el grupo de consenso de ESHRE / ASRM ha recomendado realizar la vigilancia del endometrio con ultrasonido y / o biopsia para evaluar el engrosamiento del endometrio en estas pacientes, así como la descamación endometrial con progestágenos periódica, al menos cuatro episodios por año.

Los agentes que inducen la ovulación posiblemente disminuyen el riesgo de hiperplasia endometrial y cáncer.

La metformina, ha demostrado que ejerce un efecto quimioprotector y antiproliferativo en numerosos tipos de cáncer, y se ha sugerido que tienen un efecto antitumoral en cáncer endometrial, sin embargo, los datos son escasos para apoyar el uso de metformina en mujeres con SOP para la prevención del cáncer de endometrio en la práctica clínica.¹³

7.4.2 Cáncer de ovario

Los estudios de SOP y riesgo de cáncer de ovario son contradictorios. Un estudio a largo plazo de mujeres diagnosticadas en base a los registros de los hospitales no reportó incremento de la mortalidad de cáncer de ovario comparadas con

la población general. Por el contrario, un estudio de casos y controles de mujeres con cáncer de ovario epitelial confirmado histológicamente mostró un aumento, ajustado por edad, de 2,5 veces en mujeres con SOP.

En el estudio de Barry y col. el riesgo de cánceres de ovario no se incrementó significativamente (OR: 1,41; IC del 95 %, 0,93-2,15, P: 0,11), sin embargo, cuando se incluyeron mujeres mayores de 54 años si reportaron incremento del riesgo (OR: 2,52; IC del 95 %, 1,08-5,89, P: 0,03).

La evidencia es limitada y contradictoria con respecto al riesgo de cáncer de ovario y SOP, por tanto grupo de consenso ESHRE / ASRM no recomienda estrategias de vigilancia de rutina para detectar el cáncer de ovario en mujeres con el síndrome.

7.4.3 Cáncer de Mama

No existe ninguna asociación aparente del síndrome de ovario poliquístico con cáncer de mama. El metanálisis de Barry y col. (44), no reportó incremento del riesgo en ningún grupo etario (OR: 0,95; IC del 95 %, 0,64-1,39, P = 0,78)

Otras neoplasias

La evidencia es insuficiente para evaluar la asociación de SOP con leiomiomatosis uterina, neoplasias de vulva, vagina y cáncer cervical.

7.4.4 Consecuencias metabólicas y cardiovasculares del SOP.

La obesidad y resistencia a la insulina presentes en el SOP, condujeron tempranamente a la observación de que estas mujeres agrupaban un alto número de alteraciones metabólicas y factores de riesgo cardiovascular, que podían desembocar en un riesgo aumentado de sufrir un evento cardiovascular a medio-largo plazo. En estudios observacionales se ha comunicado un incremento de prevalencia de diferentes factores de riesgo, aunque un aumento en la tasa de eventos y mortalidad de origen cardiovascular, permanece aún por confirmar.

A continuación, se hace una revisión de los trabajos relacionados con presencia de factores de riesgo vascular en pacientes con SOP, los relacionados con eventos cardiovasculares y se discuten los diferentes mecanismos implicados en estas alteraciones metabólicas y vasculares.¹⁴

Alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono.

Se ha comentado extensamente la presencia de resistencia a la insulina e hiperinsulinismo en pacientes con SOP. También se ha hecho referencia a la comunicación de una alteración primaria de la función de la célula b que parece tener un componente hereditario. No es de extrañar que las pacientes con SOP presenten una elevada incidencia de alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono, que se traducen en un riesgo aumentado de padecer DM.

En el año 1999, se publicaron 2 estudios que evaluaban la prevalencia y el riesgo de presentar DM2 en pacientes con SOP. Legro y cols., en un estudio con 254 mujeres con SOP, con un grupo control de 80 mujeres sanas pareadas por edad e IMC, comunican una prevalencia de intolerancia a los hidratos de carbono del 31% y de DM del 8% en el grupo de pacientes obesas (frente al 16% y 0% del grupo control), y del 10% y 2%, respectivamente, en el grupo de pacientes no obesas, utilizando para el diagnóstico la sobrecarga oral de glucosa (SOG), según recomendaba en ese momento la OMS.

Los datos de prevalencia hacen referencia al grupo de mujeres con SOP sin antecedentes familiares de DM2. Si se incluía este grupo de pacientes en el análisis, la prevalencia de intolerancia a los hidratos de carbono alcanzaba el 55%. La presencia de intolerancia a los hidratos de carbono y DM2 se empezaba a detectar de forma importante a partir de la 2ª década de la vida y se incrementaba a medida que aumentaba el IMC de las pacientes.

Los principales determinantes de la presencia de alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono fueron la glucemia basal, la presencia de SOP, el IMC y el índice cintura-cadera en el modelo de regresión logística. Para detectar estas alteraciones fue necesaria la realización de una SOG, diagnosticándose un 4,3% más de pacientes que con criterios de glucemia basal.

Ehrmann y cols., en un estudio prospectivo con 122 mujeres con SOP, comunican una prevalencia de glucemia basal alterada (GBA) del 9%, intolerancia a los hidratos de carbono del 35% y de DM2 del 10% antes de la 4ª década de la vida. Destaca de nuevo que para el diagnóstico del total de pacientes con DM2 fue necesaria la realización de una SOG, ya que la determinación de una glucemia basal no habría diagnosticado a muchas de estas mujeres diabéticas.¹⁹

La presencia de antecedentes familiares de primer grado con diabetes fue del 83% entre las pacientes con DM2. Las pacientes con GBA e intolerancia a hidratos de carbono presentaron una tasa de conversión a DM2 muy elevada en los años

posteriores de seguimiento (160). Posteriormente, Cibula y cols., han comunicado una prevalencia de DM2 del 32% en mujeres perimenopáusicas con historia de SOP, frente al 8% de población sana de la misma edad e IMC.

La elevada tasa de conversión de las pacientes con SOP en intolerantes a los hidratos de carbono y DM2 ha sido evaluada de forma prospectiva, estableciéndose una tasa anual de conversión en intolerantes a los hidratos de carbono del 16%, y de intolerantes en DM2 del 2%. Las pacientes obesas con SOP tienen un riesgo 5 veces superior a las mujeres obesas sin SOP, indicando la fuerte interacción entre la adiposidad y el SOP sobre el riesgo de desarrollar DM2.

Un reciente meta-análisis analiza los datos de 720 pacientes y 4.505 controles sobre el pronóstico de las mujeres embarazadas con SOP, comunicando una odds ratio de presentar diabetes gestacional del 2,94 confirmando las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono asociadas al SOP.

Las mujeres con SOP presentan polimorfismos y variantes alélicas relacionadas con la resistencia a la insulina y la DM2. Su patrón de secreción de insulina es similar al que precede al desarrollo de DM2 en la población general, con una secreción basal aumentada y una respuesta atenuada ante el incremento de la glucemia postprandial.

Esta respuesta anómala es consecuencia tanto del profundo grado de resistencia a la insulina que presenta una parte importante de las pacientes como de defectos primarios en la célula b. Se ha demostrado que los familiares de primer grado de las pacientes presentan una prevalencia elevada de alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono y un patrón insulinoresistente.

Hay que añadir el papel que juega la obesidad tanto en el síndrome como en el desarrollo de DM2, dónde es un factor de riesgo bien conocido. En relación con la base fisiopatológica de las alteraciones de los hidratos de carbono en el SOP, hemos publicado el papel de la ferritina en asociación con estas anomalías. El incremento de los depósitos de hierro contribuye a la insulinoresistencia y al desarrollo de DM2.¹⁵

Las pacientes con SOP con sobrepeso y obesidad, presentan concentraciones aumentadas de ferritina, y la hiperferritinemia se asocia con la presencia de intolerancia a los hidratos de carbono y DM2 en nuestro grupo de mujeres españolas. Este incremento de la concentración de ferritina podría ser debido a la menor frecuencia de menstruaciones de nuestras pacientes oligomenorreicas y amenorreicas, pero se puede ver amplificado por una mayor absorción de hierro a nivel intestinal como consecuencia del hiperinsulinismo, cerrando este círculo vicioso que desencadenaría en la aparición de DM2.

De estos estudios se deriva que las pacientes con SOP presentan una prevalencia elevada de alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono y DM2, y que estas alteraciones aparecen desde edades tempranas de la vida. La prevalencia de intolerancia a los hidratos de carbono y DM2, se ve influida por el IMC y la historia familiar de DM2.

La base etiológica de estas alteraciones se encuentra en la obesidad abdominal y la resistencia a la insulina inherente al síndrome, actuando sobre un genotipo predisponente. Las limitaciones que presenta la glucemia basal para el diagnóstico de las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono en las mujeres con SOP recomiendan la realización de una SOG para un de una SOG para un correcto manejo y estratificación del riesgo cardiovascular de estas pacientes.

La importancia de la elevada incidencia de diabetes en esta población estriba en la estrecha relación que existe con el desarrollo de eventos cardiovasculares en la población general.¹⁹

Dislipidemia:

Los trabajos que evalúan el perfil lipídico de las pacientes con SOP han mostrado a menudo resultados contradictorios, en probable relación con la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas y de los criterios empleados para el diagnóstico.

Cabría esperar que las pacientes con SOP, que presentan un patrón de resistencia a la insulina similar al encontrado en la DM2, contarían con un perfil lipídico aterogénico similar al definido como dislipemia diabética, con una concentración elevada de triglicéridos, descenso de las cifras de HDL colesterol y aumento de las partículas densas de LDL; este patrón ha sido demostrado por algunos autores aunque, sin embargo, diferentes trabajos no han podido corroborar esta afirmación de forma homogénea en todas las poblaciones.

En un estudio de casos-control, destacan como principales hallazgos en el grupo de pacientes el descenso de las cifras totales de HDL-colesterol, y un discreto incremento de las concentraciones de triglicéridos y LDL-colesterol, dependiente del SOP tras ajustar por IMC e insulinemia. Estos hallazgos han sido confirmados recientemente en un amplio estudio caso-control en población holandesa (criterios Rotterdam), junto con un descenso de Apo A-I dependiente del IMC, androgenemia y concentraciones de estrógenos.

En otro trabajo controlado incluyendo un número importante de pacientes (criterios NICHHD), concluyen que la única anomalía en el perfil lipídico de las mujeres con SOP es la elevación de LDL-colesterol y HDL-colesterol, alteraciones influenciadas por la edad, IMC y propio SOP, concluyendo que la elevación de las concentraciones de HDL-colesterol podría ejercer un efector protector sobre el desarrollo de eventos cardiovasculares.

La prevalencia de hipercolesterolemia se situó alrededor del 50% de las pacientes obesas, frente al 20% de los controles obesos, y la de hipertrigliceridemia en torno al 30% frente al 10% de los controles con obesidad. Las pacientes delgadas también presentaron una elevada prevalencia de hipercolesterolemia, en torno al 30%, pero un porcentaje escaso de hipertrigliceridemia.

Se ha comunicado un patrón de LDL colesterol con aumento de las partículas pequeñas y densas, más aterogénicas, en pacientes con SOP. Siguiendo criterios del NICHHD para el diagnóstico de las pacientes, reportan un descenso de la concentración de colesterol unido a HDL en el grupo de mujeres con SOP y obesidad frente a controles, pero no en las pacientes delgadas. De interés es señalar el efecto de la edad sobre el patrón de dislipidemia asociado al SOP.

Talbott y cols, en su cohorte de pacientes con determinaciones periódicas del perfil lipídico, han comunicado una elevación de las partículas de LDL-colesterol que alcanza un plateau, no experimentando empeoramiento a lo largo de los años, e incluso es superada por la población control a partir de los 45 años, mientras que el descenso de HDL-colesterol se hace más pronunciado a medida que las pacientes aumentan de edad.²⁰

Pese a la falta de uniformidad en los hallazgos comunicados hasta la fecha, parece existir consenso acerca de la existencia de un perfil lipídico anormal en estas mujeres. Existen varios mecanismos fisiopatológicos en el SOP que apoyan esta afirmación. La elevada prevalencia de obesidad abdominal y resistencia a la insulina de las pacientes, se asocia en la población general con dislipemia, tanto con incremento de LDL-colesterol y triglicéridos, como con descenso de las cifras de HDL.

La resistencia a la insulina activa la lipasa hepática y la proteína transferidora de fosfolípidos, lo que favorece la liberación de ácidos grasos libres, la elevación de los triglicéridos, el descenso de la concentración de HDL colesterol, y la formación de partículas de LDL pequeñas y densas a partir de la hidrólisis de las partículas ricas en triglicéridos.

Además las pacientes con SOP presentan un incremento primario en la lipólisis del tejido adiposo visceral, que favorece el aflujo de ácidos grasos libres no esterificados y glicerol al hígado. Aunque el hiperandrogenismo parece presentar un efecto sexo dependiente, la testosterona modifica la actividad de la lipasa hepática, la proteína transferidora de fosfolípidos y la lipasa sensible a hormonas, pudiendo jugar un papel en las alteraciones lipídicas del SOP.

Diferentes trabajos con preparados antiandrogénicos y anticonceptivos orales han comunicado una mejora del perfil lipídico, fundamentalmente un descenso de las cifras de LDL colesterol, en pacientes con hiperandrogenismo y SOP. Por lo tanto, parecen existir dos anomalías en el perfil lipídico de las pacientes con SOP.

Por un lado un incremento de la concentración de LDL-colesterol que dependería fundamentalmente de la hiperandrogenemia, y que presenta agregación familiar, y por otro lado, un descenso de HDL-colesterol y un aumento de los triglicéridos, dependiente de la obesidad y la resistencia a la insulina.¹⁷

Síndrome metabólico

El síndrome metabólico fue definido por primera vez por Reaven en 1988, como una constelación de factores de riesgo cardiovascular con un mecanismo etiopatogénico común, la resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo. En el momento actual existen varias definiciones del mismo, con diferentes criterios diagnósticos entre los que se incluyen el IMC, perímetro abdominal, alteraciones lipídicas, la hipertensión arterial, la resistencia a la insulina alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono y la presencia de microalbuminuria.

Pese a que se ha atribuido a la presencia del síndrome metabólico un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares y desarrollo de DM2, en la actualidad existe controversia acerca tanto de los criterios diagnósticos, como de si ese riesgo cardiovascular es inherente al propio síndrome o no es más que una suma del riesgo de cada uno de sus componentes por separado.

Considerando que tanto el SOP como el síndrome metabólico tendrían una base etiopatogénica común en la resistencia a la insulina y la adiposidad abdominal, no es de extrañar que la prevalencia de este último se encuentre elevada en las pacientes con SOP. Este aspecto ha sido evaluado en dos grandes series de pacientes.¹⁴

Apridonidze y cols. y Ehrmann y cols., comunican una prevalencia de síndrome metabólico entre el 30 y 40% de las mujeres americanas con SOP en la 3ª y 4ª décadas de la vida, claramente superior a la de la población general de la misma edad y sexo,

que se mantiene tras corregir por IMC y edad, aunque muestra una clara relación con los percentiles superiores de peso.

Se encuentra una asociación entre los percentiles superiores de testosterona libre y la presencia de síndrome metabólico, reflejando el papel que ejerce el hiperinsulinismo disminuyendo la síntesis de SHBG a nivel hepático.²⁰

Hipertensión arterial:

A pesar, de que las pacientes con SOP agrupan una serie de factores que favorecen la presencia de hipertensión arterial, hasta el momento no se ha aclarado si la hipertensión arterial se asocia de forma característica al SOP.

En dos estudios independientes en población checa comunican resultados contrapuestos, no encontrando más prevalencia de hipertensión arterial en un pequeño grupo de pacientes con SOP pre- y postmenopáusicas, frente a un grupo control amplio en el primero de los casos, y comunicando una prevalencia del 22% de HTA en un grupo de pacientes SOP en el segundo de los casos, si bien el grupo de mujeres no hiperandrogénicas presentaba un IMC y edad menor que las pacientes.

En un estudio en población holandesa en el año 2001, con 341 pacientes SOP diagnosticadas por la presencia de oligomenorrea y/o amenorrea junto con elevación de la LH se comunica una prevalencia de HTA del 9% en el grupo de edad de los 30 a 55 años, mayor que la de la población control de referencia, de la cual no se disponía de la determinación del IMC.

En Finlandia, en una cohorte amplia de pacientes con síntomas hiperandrogénicos autorreportados, no se encuentran diferencias significativas entre los valores de presión arterial sistólica ni diastólica frente a un grupo control de mujeres sin síntomas. Sin embargo, Lo y cols., en un estudio poblacional reciente con de más de 11.000 pacientes y 55.000 controles en el norte de California han comunicado una prevalencia de HTA del 27% entre mujeres con SOP premenopáusicas, frente al 11% en el grupo control, confiriendo al SOP una OR de presentar HTA, ajustando por IMC, del 1,41.¹⁸

Estas mujeres también parecen presentan un riesgo aumentado de hipertensión inducida por el embarazo y pre-eclampsia. Los trabajos que han utilizado monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) en este grupo de mujeres son escasos y también ofrecen resultados controvertidos.

Zimmermann y cols., en un pequeño estudio con mujeres con SOP obesas (14 pacientes), no encuentran diferencias en ningún parámetro de la monitorización ambulatoria ni en la presión en la consulta frente a un grupo control. Sampson y cols., estudian un grupo de mujeres de peso normal con criterios ecográficos de morfología poliquística ovárica y oligomenorrea o amenorrea, no encontrando diferencias en ningún parámetro de la presión arterial ambulatoria frente a mujeres con morfología poliquística ovárica y ciclos menstruales regulares, ni frente a mujeres sin alteraciones ováricas ni menstruales.

Sin embargo, Holte y cols., comunican una elevación en los parámetros de presión arterial durante el día en un pequeño grupo de pacientes con morfología poliquística ovárica y alteraciones menstruales frente a controles, así como, un incremento más pronunciado de la frecuencia cardíaca durante el periodo diurno. Confirmando estos resultados, Orbetzova y cols., comunican una elevada prevalencia de HTA (26%), y alteraciones en el descenso nocturno de las cifras de presión arterial sistólica y diastólica, en un grupo de 35 mujeres obesas con SOP.

Recientemente, añadiendo controversia a los trabajos previos, Meyer y cols., no encuentran diferencias en ningún parámetro de presión arterial ambulatoria en mujeres obesas con SOP frente a un grupo control. Pese a estos resultados las pacientes con SOP presentan factores de riesgo conocidos para el desarrollo de HTA.

El impacto de la obesidad sobre la hipertensión arterial ha sido evaluado recientemente en una población amplia de sujetos. Kotsis y cols., en un estudio poblacional con 3.216 pacientes han comunicado una prevalencia de hipertensión en la obesidad, tanto en consulta como tras monitorización ambulatoria, del 44%, frente a un 33% en el grupo de sobrepeso y del 23% en el grupo de normopeso.³

En este trabajo se comunica una presencia de patrón nocturno no descendido de la presión arterial del 65% en el grupo de sujetos obesos, que se ha asociado con un riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular incluso en pacientes normotensos. Entre los mecanismos por los que la obesidad predispone al padecimiento de HTA la activación simpática y la resistencia a la insulina juegan un papel central, a través de diversos mecanismos entre los que se encuentran la producción de citoquinas inflamatorias, vasoconstricción, activación del SRAA, retención de sodio y agua. También se ha especulado sobre la existencia de una alteración microvascular inherente a la obesidad que contribuiría tanto a la resistencia a la insulina como a la HTA.

La obesidad y la resistencia a la insulina se encuentran en las bases etiopatogénicas del SOP. Se ha demostrado un incremento de la actividad

catecolaminérgica tanto en modelos animales de SOP como en humanos. Apoyando la influencia de la hiperactividad simpática en el SOP, existen una serie de elegantes trabajos en un modelo animal de SOP, conseguido mediante la administración de valerato de estradiol en ratas, que han demostrado un incremento de la actividad noradrenérgica a nivel ovárico e hipotalámico que podría estar involucrada en la etiopatogenia del síndrome.

En relación con esta hiperactividad simpática, recientemente se ha comunicado un incremento de la actividad cardiaca en mujeres con SOP (criterios NICHD) valorada por el análisis de la variabilidad en la frecuencia cardiaca, así como una disfunción autonómica del sistema cardiovascular en respuesta a la actividad física.

Por lo tanto, los mecanismos favorecedores de las alteraciones de la presión arterial en el SOP están bien fundamentados, y los resultados contradictorios podrían explicarse por el escaso tamaño muestral de algunos de los estudios, la edad de las pacientes, que en la mayoría de los casos es relativamente joven, factores de confusión como la obesidad, y la falta de sensibilidad de las determinaciones de presión arterial en consulta para detectar anomalías en la regulación de la presión arterial.¹⁴

Nuevos marcadores de enfermedad cardiovascular

La relación entre marcadores de inflamación y enfermedad cardiovascular, y el conocimiento de la importante implicación de los procesos de inflamación local en los eventos cardiovasculares agudos han hecho considerar a la enfermedad cardiovascular desde la perspectiva de un proceso de inflamación crónica de bajo grado, cuya implicación en la etiopatogenia del SOP ya se ha mencionado anteriormente.

La proteína C reactiva (PCR), de síntesis hepática, pertenece a la familia de la pentraxina, y es considerada como un reactante de fase aguda, implicada en procesos de reconocimiento antigénico de la inmunidad innata. Uno de los inductores de su síntesis es la IL-6, regulada a nivel local por TNF- α .

En estudios poblacionales amplios se ha demostrado como la elevación de sus concentraciones plasmáticas es un factor predictor de eventos cardiovasculares, incluso tras ajustar el riesgo por factores clásicos, como la obesidad, hipertensión arterial, hipercolesterolemia o tabaquismo.¹²

Como ocurre con otros marcadores de inflamación en la enfermedad cardiovascular, queda por aclarar si es un agente causal dentro del proceso aterosclerótico o sólo refleja el estado de inflamación subclínica inherente al proceso.

Los estudios en pacientes con SOP en relación con la elevación de este marcador no son concluyentes.

Aunque inicialmente se comunicó un incremento de la concentración de PCR en pacientes frente a grupos control, estos estudios no ajustaban adecuadamente para la influencia de la obesidad, o no estaban diseñados con el propósito de evaluar esta asociación.

Nuestro grupo ha estudiado la influencia de un amplio grupo de marcadores de inflamación sobre el SOP y la obesidad, delimitando claramente que el principal determinante de la elevación de los niveles de PCR es la obesidad, con una pequeña influencia de los índices de resistencia a la insulina, pero no del SOP, en concordancia con los resultados de otros autores.

En un trabajo posterior con una muestra más amplia de sujetos, diseñado para evaluar la concentración de ferritina y las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en pacientes con SOP, comunicamos de nuevo como la PCR mostraba una relación directa con el IMC independiente de la presencia de SOP.

Corroborando nuestros resultados, Talbott y cols, en un estudio diseñado para determinar la posible influencia de la PCR en el incremento del grosor intimomedial carotídeo (IMT) asociado al SOP, comunican como la correlación entre la concentración de PCR y el IMT desaparece en los modelos multivariantes cuando se ajusta por el IMC.

Sin embargo, recientemente -asiek y cols. (224) han comunicado un incremento de este marcador, en las pacientes independiente del grado de obesidad. Moran y cols. han reportado como la concentración de PCR sin ser superior en pacientes obesas con SOP, si disminuye menos en estas pacientes tras pérdida de peso frente a lo observado en mujeres sin SOP, sugiriendo de nuevo un estado inflamatorio inherente al síndrome.

Un marcador inflamatorio que confiere un riesgo cardiovascular aumentado implicado en el proceso de aterosclerosis, y recientemente evaluado por nuestro grupo en pacientes con SOP es la IL-18. La IL-18 es un mediador que interviene en los estadios iniciales de la respuesta inflamatoria regulando la producción de TNF-a. Su concentración se encuentra elevada en nuestra población en relación con la obesidad y el propio SOP, mostrando un incremento inherente al grupo de pacientes que depende del tejido adiposo abdominal asociado al síndrome.¹¹

Corroborando estos resultados, se ha comunicado una asociación entre la elevación de IL-18 en mujeres con SOP y la insulinoresistencia independiente de IMC

estableciendo un nuevo nexo de unión entre la inflamación, la resistencia a la insulina y el síndrome. La homocisteína es un intermediario del metabolismo del aminoácido metionina, cuya concentración circulante se ve modificada por factores nutricionales, étnicos, tabaquismo, actividad física, inflamación crónica e insulinemia.

Esta última correlaciona directamente con las concentraciones de homocisteína al inhibir la actividad hepática de la cistationina b sintasa. El incremento de homocisteína se ha asociado con un aumento del estrés oxidativo, una disminución del flujo vascular y un estado protrombótico, que conduce al aceleramiento del proceso de aterosclerosis. Estudios en pacientes con SOP han mostrado un incremento de la concentración de homocisteína, relacionado con el hiperinsulinismo y parámetros de resistencia a la insulina.

Se ha constatado una disminución de homocisteína tras tratamiento con pioglitazona y acetato de ciproterona, en relación con una mejoría en los parámetros de insulinoresistencia, pero no así con la metformina, debido al déficit de absorción de vitamina B12 asociado a este fármaco.

El ácido úrico ejerce acciones proinflamatorias, prooxidantes y proliferativas a nivel endotelial que pueden incrementar el riesgo cardiovascular. El aumento de las concentraciones de ácido úrico está relacionado con eventos cardiovasculares en sujetos de alto riesgo, aunque esta relación es menos clara en la población general, debatiéndose actualmente si el ácido úrico es realmente un agente causal, o un mero marcador de riesgo cardiovascular.¹⁷

A favor de un papel causal, el descenso de la concentración de ácido úrico en pacientes de alto riesgo mediante el bloqueo de la xantina oxidasa con alopurinol provoca una mejoría de la función endotelial, y una reducción de eventos cardiovasculares. Aún más, el descenso de las concentraciones de ácido úrico observado durante el tratamiento con el bloqueante del receptor de angiotensina II losartan, y con atorvastatina ha sido interpretado como un factor asociado a la disminución de eventos cardiovasculares con ambos fármacos.

En el SOP la adiposidad abdominal, obesidad, resistencia a la insulina, la inflamación crónica y el incremento del estrés oxidativo pueden influir sobre las concentraciones de ácido úrico. Sin embargo, los estudios que han evaluado las concentraciones de ácido úrico en las pacientes con SOP hasta la fecha son escasos, y muestran resultados contradictorios.

La aldosterona es un marcador de riesgo cardiovascular asociado con un incremento de mortalidad. Podría facilitar la fibrosis cardiaca y vascular mediante la

activación de un estado inflamatorio perivascular, caracterizado por un incremento del estrés oxidativo y un fenotipo profibrótico. Existe una estrecha relación entre la aldosterona y la resistencia a la insulina, relacionándose el incremento de la concentración de aldosterona con un aumento de la incidencia de intolerancia a los hidratos de carbono.

Estas alteraciones cardiovasculares se producen ya dentro del rango de normalidad establecido para la aldosterona. Pues bien, recientemente se ha comunicado un incremento de la concentración de aldosterona en pacientes con SOP del sur de Italia. La concentración de aldosterona correlacionó con parámetros de inflamación y marcadores de aterosclerosis subclínica y fueron determinados por la resistencia a la insulina e hiperinsulinismo.

Las mujeres con SOP presentan un descenso de la capacidad fibrinolítica, relacionada con un incremento de la tasa de abortos en el primer trimestre del embarazo, y la posibilidad de un incremento del riesgo cardiovascular a largo plazo. La alteración más estudiada es un incremento en la función del inhibidor de la activación del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), que es regulado al alza por la insulina.⁹

Se ha comunicado un incremento de sus niveles en el SOP con una elevada tasa de abortos en el primer trimestre de embarazo junto con un polimorfismo en el gen que codifica para este factor induciendo un aumento de su síntesis, describiéndose una disminución en la tasa de abortos con metformina no asociado a una disminución en la concentración ni funcionalidad del PAI-1.

Este polimorfismo también se ha descrito en pacientes sin antecedentes de abortos de repetición en un estudio en mujeres griegas, aunque los resultados en población no seleccionada no son uniformes y se discute que la elevación de PAI-1 sea un hecho inherente al SOP.

Se ha comunicado una mejora de la fibrinólisis, con descenso de la concentración y funcionalidad del PAI-1, tras la administración de troglitazona, que correlacionó con el descenso de la insulinemia tras el tratamiento. Las metaloproteinasas de la matriz (MMP, del inglés matrix metalloproteinases) son una familia de enzimas proteolíticas implicadas en el remodelado de la matriz extracelular, y la ruptura de la zona vulnerable de las placas de aterosclerosis, cuyas concentraciones circulantes se encuentran elevadas en síndromes coronarios agudos y en la isquemia cerebral.

En el ovario están relacionadas con la ruptura folicular y la liberación del ovocito. Por otro lado, se consideran reactantes de fase aguda que se elevan en situaciones de

incremento del estrés oxidativo y en respuesta a citoquinas inflamatorias. Una de sus variantes, la MMP-9, se ha relacionado con un incremento de eventos cardiovasculares.

En mujeres obesas con SOP se han comunicado concentraciones aumentadas de los subtipos MMP-2 y 9, de forma inherente al síndrome, que se mantienen tras ajustar por edad, IMC, ICC y testosterona, estableciendo un nuevo nexo de unión entre el SOP, la inflamación y la enfermedad cardiovascular.¹³

Disfunción endotelial

El endotelio presenta multitud de funciones regulando el tono vascular, adhesión celular y plaquetaria, y la proliferación de la capa muscular lisa subyacente. Se define como disfunción endotelial a la pérdida del equilibrio en esta regulación que antecede al proceso de arteriosclerosis y se encuentra en la base de los eventos cardiovasculares.

La regulación del tono vascular por parte del endotelio se realiza a través de un fino equilibrio entre el efecto ejercido por agentes vasodilatadores y vasoconstrictores. Existen tres agentes vasodilatadores fundamentales, el óxido nítrico (NO), la prostaciclina y el factor hiperpolarizante derivado del endotelio.

El NO es una molécula ubicua a nivel del organismo con función vasodilatadora a nivel vascular, antiagregante, antiadherente, antiproliferativa a nivel de las células musculares lisas y antiinflamatoria a nivel subendotelial. El NO se sintetiza en la célula endotelial a partir de la L-arginina gracias a la NO sintasa endotelial, (eNOS).

La eNOS inducible se expresa en situaciones de inflamación crónica, y puede conducir a una desensibilización parcial del endotelio a su efecto vasodilatador. El NO a través de la activación de una guanilato ciclasa conduce a la producción de GMPc, disminuyendo la concentración de calcio intracelular en la célula muscular lisa e hiperpolarizando la membrana gracias a la entrada de potasio lo que conduce a la relajación arterial.²⁰

El NO estimula la síntesis del factor I-kB, inhibidor del factor nuclear NF-kB (273), e inhibe la expresión de moléculas de adhesión como la ICAM-1, VCAM-1 y E-selectina que facilitan la fijación de los monocitos al endotelio y su migración subendotelial. Actuando en contraposición a estos estímulos existen una serie de factores, que en condiciones fisiológicas se encuentran en equilibrio con el NO, favoreciendo la vasoconstricción arterial, la adhesividad de la superficie endotelial y los mecanismos proliferativos, como son la prostaglandina H2, la endotelina-1 (ET-1) y la angiotensina II (A-II).

La A-II ejerce sus efectos a través del receptor AT1 que induce la vasoconstricción de la célula muscular lisa, además de incrementar la producción del anión superóxido. Éste y otras ROS inhiben la síntesis de NO, debido a la estimulación de la NADPH oxidasa y al desacoplamiento de la fosforilación oxidativa mitocondrial, incrementándose la producción del agente prooxidante peroxinitrito.

A este respecto cabe destacar como en el SOP se ha descrito un incremento del estrés oxidativo y de los productos finales derivados de la glucosilación no enzimática (AGEs), que aumentan la producción de ROS. Otra de las acciones de la AII es incrementar la producción de ET-1, facilitar la acción vasoconstrictora de las catecolaminas e inducir la proliferación de las células musculares lisas subendoteliales, mediante la expresión de receptores de factores de crecimiento, activando la vía de la MAPK implicada en los mecanismos proliferativos y a través de un aumento en la expresión del factor TNF- α .

Las partículas LDL-oxidadas disminuyen la expresión de eNOS y promueven el traslado de las moléculas de NO de la membrana al interior celular, lo que favorece la migración de dichas partículas al espacio subendotelial y su fagocitación por parte de los macrófagos. Las HDL-colesterol unidas a estradiol inducen la síntesis y liberación de NO.²¹

Los estrógenos inducen la expresión de eNOS, disminuyen la adhesión leucocitaria a la superficie endotelial, la migración y proliferación de las células musculares lisas e incrementan la producción de prostaciclina. El efecto de la testosterona en la mujer es más controvertido (275). La exposición arterial a dosis suprafisiológicas de testosterona produce un efecto vasodilatador agudo no mediado genómicamente, y que probablemente se relaciona con una regulación directa de los canales iónicos.

La testosterona induce la expresión de la eNOS y consecuentemente aumenta la concentración de NO a nivel local. Se ha comunicado como la administración de testosterona a mujeres postmenopáusicas mejora la dilatación arterial dependiente de la producción de óxido nítrico. Además, recientemente se ha reportado como la dihidrotestosterona disminuye en cultivos de células endoteliales la expresión de TNF- α y moléculas de adhesión regulando la función del NF- κ B.

Pese a estos resultados, los varones presentan en todos los estudios de función endotelial una peor respuesta que las mujeres premenopáusicas, por lo que es posible que otras alteraciones estén actuando en las diferencias entre géneros. Otras hormonas que regulan la función endotelial son la insulina e IGF-I. La insulina induce de forma directa la expresión de eNOS a través de la vía de la PI-3K y tiene un efecto

vasodilatador neto, a la vez que favorece la proliferación de la célula muscular lisa y la producción de ET-1 a través de un efecto mediado por MAPK.

En condiciones fisiológicas prevalece la producción de NO por lo que se le puede considerar una molécula vasodilatadora y antiinflamatoria, mientras que en situaciones de resistencia a la insulina, que conllevan un hiperinsulinismo secundario, parece verse afectada la ruta de la PI-3K, favoreciéndose la vasoconstricción y la proliferación celular.

El incremento de los ácidos grasos libres característico de la resistencia a la insulina incrementa el potencial redox debido al acúmulo de NAPH, y la deficiencia en tetrahidrobiopterina contribuiría al desacoplamiento de la eNOS sintasa, con disminución del NO y aumento del peroxinitrito.

Estas alteraciones se ven favorecidas por numerosos mediadores que se producen a nivel del tejido adiposo, como TNF- α . Esta citoquina disminuye las concentraciones de NO, incrementa la producción de ET-1 y aumenta la expresión de moléculas de adhesión. La IL-6, directamente o a través de su marcador fisiológico la PCR, altera la relajación arterial mediada por NO y estimula la proliferación endotelial y angiogénesis, incrementando la expresión de moléculas de adhesión.

Por el contrario, la adiponectina incrementa la síntesis de NO, induciendo la expresión de la eNOS, disminuye la expresión de moléculas de adhesión y disminuye la captación de LDL-oxidadas y la formación de células espumosas. Los agonistas del receptor PPAR γ mejoran la función endotelial por un mecanismo independiente del descenso en la resistencia a la insulina, incrementando la expresión de la eNOS sintasa.¹⁶

La hiperhomocisteinemia a corto plazo incrementa la producción de NO, pero la exposición crónica ejerce un efecto deletéreo disminuyendo su síntesis, y favoreciendo mecanismos de inflamación local, aterotrombosis y agregación plaquetaria. La presencia de disfunción endotelial se puede determinar por las concentraciones circulantes de factores implicados en la regulación endotelial, o bien, podemos llevar a cabo pruebas funcionales que valoran la respuesta vascular a estímulos vasodilatadores, y consecuentemente, la integridad de la función endotelial.

Entre estos últimos se encuentran las técnicas de pletismografía que evalúan la función endotelial microvascular en arterias de resistencia, la tomografía por emisión de positrones, o las pruebas ecográficas que por su facilidad y correlación con disfunción endotelial a nivel coronario y la presencia de aterosclerosis, se han generalizado para el estudio de la función endotelial macrovascular en arterias de conductancia.

En estas pruebas, se somete a una arteria periférica, generalmente la arteria braquial, a un periodo de isquemia mediante la compresión externa con un manguito de presión arterial, valorando la respuesta vasodilatadora del endotelio mediada por el incremento de flujo (FMD) sobre la superficie endotelial tras la retirada del manguito, que va a depender de la producción de NO.

Posteriormente, se administra externamente un nitrato donante de NO, y se valora la respuesta vasodilatadora que en este caso es independiente del endotelio (NTG). Este método fue ideado por Celermejer y cols. (283) a principios de los 90, y ha demostrado ser un método sencillo y fácil de repetir, que correlaciona directamente con la presencia de disfunción endotelial a nivel de las arterias coronarias, aunque su reproducibilidad depende de aspectos ambientales y técnicos que se deben tener en cuenta, siendo el principal determinante del resultado final el diámetro basal de la arteria, debiendo ajustarse el análisis final a este parámetro.²³

Los estudios acerca de la presencia de disfunción endotelial en el SOP no son concluyentes. Mather y cols., en el año 2000 estudian a 18 mujeres obesas con SOP (criterios NICHHD), de $32,7 \pm 1,9$ años de media, frente a 19 controles pareados por edad, pero más delgadas que las pacientes, no encontrando diferencias en la FMD ni NTG.

Paradisi y cols., comunican poco después el hallazgo de una alteración en la vasodilatación dependiente de endotelio en arterias de resistencia en respuesta a metacolina e insulina, mediante técnica de pletismografía sobre la arteria femoral, en el estudio de 12 pacientes obesas (criterios NICHHD) y 13 controles pareados por edad e IMC. En este trabajo los principales determinantes de la presencia de disfunción endotelial fueron las concentraciones de testosterona libre y el IMC.

Los mismos autores comunican posteriormente la restauración de una respuesta vasodilatadora normal determinada con la misma técnica tras el tratamiento con troglitazona. Kelly y cols., comunican en un estudio ex vivo que pacientes obesas con SOP presentan una dilatación dependiente de endotelio microvascular equiparable a los controles, valorada mediante la administración de acetilcolina en arteriolas de resistencia extraídas de biopsia glútea, aunque si reportan un incremento de la presión de pulso en la arteria braquial, que se relaciona con un incremento de la rigidez arterial, y una respuesta vasodilatadora atenuada frente a insulina en arterias de resistencia.

Las mujeres de su grupo control, aunque pareadas por IMC, eran significativamente mayores que las pacientes. En pacientes jóvenes con normopeso, Orio y cols., han comunicado un descenso de la FMD frente a un grupo control pareado

por edad e IMC, aunque las pacientes presentaban un diámetro basal mayor que las pacientes no ajustándose por este parámetro.

En este mismo estudio se comunica un incremento de la concentración de ET-1, que corrobora los resultados de Diamanti-Kandarakis y cols., que reportaron un incremento de su concentración tanto en pacientes obesas como con normopeso, así como un descenso de la misma, y mejoría en la FMD (292), tras tratamiento con metformina.

Estos mismos autores, comunican posteriormente en un estudio no controlado como la administración de metformina durante 6 meses incrementa la FMD y desciende la concentración de ET-1 en un grupo de 30 pacientes jóvenes con normopeso. En una serie ampliada posterior comunican de nuevo un descenso de la FMD en pacientes con normopeso y sobrepeso, pero no en el grupo de pacientes obesas, siendo uno de los determinantes de la dilatación arterial la hiperinsulinemia y el descenso de adiponectina. Meyer y cols., en 2 estudios consecutivos han comunicado un descenso del FMD en pacientes obesas con SOP (criterios Rotterdam) que correlaciona con parámetros de hiperinsulinismo.

Esta relación con la insulina confirma los resultados de otros autores, que además han asociado esta disfunción endotelial del SOP con un marcador de inflamación crónica como es la PCR, pero no con la testosterona. Esta asociación ha sido recientemente contrastada por Diamanti-Kandarakis y cols. Sin embargo, Kravariti y cols. relacionan la presencia de disfunción endotelial tanto con el hiperinsulinismo, como con las concentraciones de testosterona y colesterol, en un estudio con un pequeño grupo control no ajustado por el diámetro basal de la arteria (criterios Rotterdam).²⁵

Recientemente, se ha comunicado una relación inversa entre la disfunción endotelial determinada por pletismografía de arterias de resistencia y la concentración de DHEAS en mujeres con SOP. Las alteraciones pletismográficas no han podido ser confirmadas en otros trabajos en población griega e inglesa. Para continuar con la controversia acerca de la disfunción endotelial en mujeres con SOP, 4 estudios recientes han mostrado resultados contradictorios ácul y cols. no encuentran diferencias entre las concentraciones de metabolitos del óxido nítrico en mujeres con SOP frente a un grupo control.

Franks y cols. llevan a cabo un estudio en población inglesa con 14 mujeres que cumplían tanto los criterios diagnósticos del NICHD como de Rotterdam, y 13 mujeres control, en el que evalúan los cambios en el diámetro basal de la arteria braquial en fase de hiperemia y tras administración de nitratos mediante RMN, comunicando la

presencia de un menor FMD en las pacientes tanto en fase folicular como lútea tardía, sin diferencias en la vasodilatación independiente de endotelio.

Simultáneamente, Brinkwoth y cols. (304), en un trabajo con 12 mujeres (criterios Rotterdam) frente a 10 controles, todas ellas con sobrepeso y obesidad, evaluadas mediante ecografía doppler de la arteria braquial no consiguen demostrar diferencias en la vasodilatación dependiente de endotelio. Dokras y cols., en 24 mujeres (criterios NICHD) frente a 22 controles, evaluadas mediante técnica de pletismografía no encuentran diferencias en la vasodilatación dependiente ni independiente de endotelio de la arteria braquial, aunque si una menor respuesta tanto dependiente como independiente de endotelio en las pacientes obesas frente a las pacientes con normopeso.

Recientemente, se ha comunicado como las pacientes con SOP no presentan disfunción endotelial cuando se comparan con controles sanos al contrario de las alteraciones mostradas por las mujeres con DM2, sugiriendo un efecto diferencial dependiente de la fisiopatología relacionada con la resistencia a la insulina sobre el endotelio.

En conclusión, los estudios sobre arterias de resistencia parecen demostrar la presencia de esta disfunción en el SOP. Los trabajos en arterias de conductancia realizados con ecografía doppler, no son concluyentes ni muestran resultados homogéneos. Es más, parece existir una relación directa entre los niveles de insulina y la capacidad de dilatación arterial dependiente de la producción de NO en estas pacientes. Por lo tanto, el papel exacto del hiperinsulinismo, andrógenos y factores de inflamación sobre el endotelio de las pacientes con SOP permanece por elucidar.²¹

La masa ventricular izquierda (LVM) depende de la presión arterial media a lo largo de las 24 horas y refleja la respuesta cardiaca a la postcarga. Existe una asociación entre la hipertrofia ventricular izquierda, la resistencia a la insulina y la obesidad abdominal. Aunque inicialmente no se encontró un incremento de la LVM en un pequeño estudio en pacientes con SOP, trabajos posteriores han reportado un incremento de ésta, y fundamentalmente de forma bastante homogénea, una alteración de la relajación ventricular compatible con un patrón de disfunción diastólica no restrictiva, que se describe desde edades tempranas y se relaciona con parámetros de resistencia a la insulina e hiperinsulinismo.

Otro parámetro ecocardiográfico es la reserva de flujo coronaria (CFR) que se define como la capacidad para incrementar el flujo sanguíneo coronario mediante la disminución del tono vasomotor y que se ve comprometida además de por la estenosis de las arterias apicales, cuando la microcirculación se ve alterada por la HTA, DM,

hipercolesterolemia y la hipertrofia ventricular izquierda. Se ha encontrado una disminución de la CFR en un grupo de pacientes con SOP en relación con la resistencia a la insulina, demostrando una mejoría de este parámetro tras la administración de metformina.¹⁴

El descenso en la capacidad funcional cardiopulmonar se ha mostrado como predictor de mortalidad y eventos cardiovasculares. La capacidad funcional ha sido evaluada en mujeres jóvenes con SOP mediante la determinación del consumo máximo de oxígeno, observándose un descenso del mismo junto con una menor capacidad de carga de trabajo, lo que se traduce en un descenso de la capacidad funcional que correlaciona directamente con índices de resistencia a la insulina, mejorando tras tres meses de entrenamiento físico programado.¹¹

Las lesiones arterioscleróticas se caracterizan microscópicamente por engrosamiento de la pared arterial, con reducción de su elasticidad y estrechamiento de la luz como consecuencia del acúmulo de los macrófagos cargados de lípidos, y en menor medida por la proliferación de las células musculares lisas. La determinación del grosor intimomedial carotídeo (IMT de intima media thickness) se ha demostrado como un marcador validado, sensible y específico de aterosclerosis sistémica en estadios precoces, y predice el riesgo de eventos cardiovasculares mayores. Su reducción en respuesta a la administración de estatinas se relaciona con una disminución de eventos cardiovasculares.

Es más, disponemos de valores normalizados en población sana francesa y española. En mujeres sanas, el descenso en los niveles normales de andrógenos asociado a la edad se relaciona con un incremento del IMT, relacionándose además de forma directa con la edad, el tabaquismo y el acumulo adiposo abdominal subcutáneo, y de forma inversa con la adiponectina.¹⁸

El IMC es un factor potenciador del efecto de la hipertensión arterial sobre el incremento del IMT, y la obesidad per se, se relaciona con un incremento del IMT desde edades tempranas de la vida. El hiperinsulinismo y la resistencia a la insulina se asocian con un incremento del grosor del IMT. Varios de estos factores de riesgo están presentes en las mujeres con SOP, y por ello, la determinación del IMT se convierte en un marcador adecuado de la presencia de aterosclerosis subclínica en estas mujeres.

En el análisis de los factores relacionados con este incremento, el principal determinante en las mujeres jóvenes fue la presión arterial sistólica, mientras que en las pacientes mayores la presencia del síndrome junto con los niveles de LDL-colesterol se asociaba con un incremento del IMT independiente de la edad y del IMC. Tras ajustar por los niveles de insulina y el ICC, la relación del SOP con el IMT desaparecía

quedando como principal determinante la obesidad, subrayando el papel del hiperinsulinismo y depósito adiposo abdominal asociado al síndrome sobre este marcador de aterosclerosis.

Dos estudios posteriores en mujeres jóvenes con SOP inglesas diagnosticadas por criterios ecográficos y en pacientes italianas (criterios NICHHD), muestran un incremento del IMT en edades más tempranas que las pacientes de Talbott y cols., que se mantiene tras ajustar por factores de riesgo tradicionales, tanto a nivel carotídeo como femoral en las pacientes inglesas, junto a un incremento de la rigidez de la pared arterial carotídea, y que se correlaciona en el análisis multivariante con el índice androgénico libre en el estudio italiano.

Se ha reportado un aumento del IMT en pacientes de 18 a 22 años de edad, manteniéndose el propio SOP, junto con el IMC y el descenso de los niveles de SHBG como los determinantes de este incremento de grosor.

En conclusión, diferentes trabajos parecen confirmar un incremento de este marcador de aterosclerosis en las pacientes con SOP, aunque los resultados nuevamente no son homogéneos entre las diferentes poblaciones. La contribución de la resistencia a la insulina y el hiperandrogenismo, factor de riesgo o protección, permanecería también por aclarar.

En relación con este factor, en el análisis multivariante, el SOP no fue determinante de estas alteraciones tras ajustar por el IMC, mostrándose como predictoras de calcificación coronaria las alteraciones del perfil lipídico. Posteriormente, se ha realizado un estudio prospectivo, en una cohorte de 61 pacientes y 85 controles norteamericanos, seguidos durante 9 años, relacionando la presencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos evaluados al inicio del estudio, con la presencia de calcificación coronaria y aórtica al final del seguimiento determinada por EBCT.¹⁷

En el momento de la evaluación final las pacientes y controles presentaron aproximadamente 50 años y presentaban IMC similares, alrededor de 25 kg/m². Pues bien, en este trabajo se nos muestra como las pacientes con SOP presentaban una mayor extensión de calcificación coronaria, y una mayor prevalencia y extensión de calcificaciones aórticas.

La prevalencia de calcificación coronaria fue mayor en el grupo de pacientes (45,9% vs 30,6%) rozando la significación estadística ($P = 0,059$) (332). Cuando se analizaron los predictores de estas alteraciones, el SOP se presentaba como un factor de riesgo para la presencia de calcificación coronaria tras ajustar por el IMC, pero esta relación se atenuaba tras introducir en el modelo parámetros lipídicos y la insulina. Sin

embargo, la calcificación aórtica se relacionó más con los niveles de testosterona libre que con la propia enfermedad tanto en pacientes como controles.

Recientemente, otro nuevo trabajo en población americana joven con SOP (criterios NICHD) y obesidad confirma una mayor presencia de calcificación coronaria en estas pacientes determinada mediante tomografía computerizada cardiaca. En definitiva, estos estudios sugieren un incremento del riesgo de aterosclerosis coronaria en este grupo de mujeres.¹⁷

Eventos cardiovasculares:

Hasta el momento actual no se ha demostrado un incremento en el número de eventos cardiovasculares ni una edad de presentación más temprana de los mismos en las mujeres con SOP. Entre las posibles explicaciones se encuentran la escasez de estudios prospectivos que evalúen este aspecto, la heterogeneidad en el diagnóstico de los estudios retrospectivos, el factor de confusión de la implementación de medidas terapéuticas como la resección en cuña ovárica sobre la aparición de eventos, o bien, que realmente el SOP no confiera realmente un aumento de riesgo cardiovascular a medio-largo plazo.

En 1992, en un estudio en población sueca, se estima en un pequeño grupo de mujeres con evidencia histológica de morfología poliquística ovárica, que existe un riesgo relativo de presentar un infarto agudo de miocardio 7,4 veces superior frente a controles pareados por edad, basándose en un modelo de análisis de riesgo en el que se incluyen como factores la edad, hipertensión arterial, DM, obesidad central e hipertrigliceridemia.

La población estudiada contaba con 33 pacientes con historia previa de resección en cuña ovárica y 132 controles pareados por edad (edad media 50 años), de las cuales un 30% y 56% eran mujeres postmenopáusicas en el grupo de pacientes y controles, respectivamente. En un estudio de cohortes con aproximadamente 800 mujeres diagnosticadas principalmente por hallazgos histológicos tras laparotomía o resección en cuña ovárica, y seguidas durante 30 años en el Reino Unido, se comunica que las pacientes con SOP no presentan un riesgo aumentado de mortalidad por enfermedad coronaria, respecto a los datos de mortalidad estandarizada de la población general ni frente a controles, aunque si un incremento de eventos cerebrovasculares no fatales tras ajustar por IMC] y de mortalidad relacionada con la DM.¹⁴

Birdsall y cols., como ya se ha comentado, en mujeres con enfermedad coronaria ya diagnosticada comunican una prevalencia de morfología poliquística ovárica del 42%

además de una mayor extensión de la estenosis coronaria en las pacientes que presentaban esta característica. Cibula y cols., en un grupo de 28 pacientes checas de 51,9 años de media de edad seleccionada tras resección en cuña ovárica entre los años 1960-1971, y que presentaban en el momento del diagnóstico oligomenorrea secundaria a anovulación, hirsutismo y morfología poliquística ovárica, frente a un grupo de 752 controles pareados por edad y sexo, comunican una prevalencia estadísticamente significativa de enfermedad coronaria en las pacientes del 21% frente al 5% de los controles.

Estos estudios se basan para el diagnóstico en el hallazgo histológico o ecográfico de quistes ováricos, que no siempre se acompañan de las alteraciones hormonales y metabólicas asociadas al síndrome, además de la realización de una intervención terapéutica como es la resección en cuña, que en muchas ocasiones logra una resolución a largo plazo de la sintomatología, introduciendo un sesgo en los resultados finales.

Otra de las características clínicas del SOP, las alteraciones menstruales, han sido relacionadas con un incremento de la enfermedad coronaria fatal y no fatal. En un subestudio del -urse's Health Study (339), con una cohorte de aproximadamente 1.400 mujeres se relacionó la irregularidad menstrual con un incremento progresivo del riesgo de presentar un evento isquémico cardiaco, que se mantuvo tras ajustar por factores de confusión, aunque no se caracterizaba la etiología de la amenorrea. Elting y cols., en un estudio en población holandesa con 342 mujeres [edad media: 38,7 (rango: 30,3-55,7); IMC: 24,4 (rango: 17,5-55,8)] diagnosticadas de SOP por oligomenorrea y aumento de la LH en presencia de FSH normal, frente a datos estandarizados de población alemana, comunican una mayor prevalencia de hipertensión arterial y DM, pero no de enfermedad cardiaca en ningún grupo de edad.²²

La presencia de signos clínicos de hiperandrogenismo, como el hirsutismo y acné, se ha descrito en una elevada proporción de mujeres con enfermedad coronaria, asociándose con una mayor severidad de la enfermedad, aunque no se ha podido constatar un incremento de los niveles de andrógenos ni en mujeres pre- ni postmenopáusicas que han desarrollado eventos cardiovasculares.

Existen datos de morbi-mortalidad cardiovascular de un estudio epidemiológico con una cohorte inicial de más de 200 pacientes y 200 controles de la comunidad, basando el diagnóstico de SOP en la presencia de hiperandrogenismo ovárico y anovulación, con un seguimiento en el momento actual de 10 años realizado por la Universidad de Pittsburg.

En los datos preliminares se ha comunicado entre las pacientes con SOP, 2 IAM, 4 casos de angor pectoris, un caso de angioplastia y otro de by-pass coronario, frente a ningún caso entre los controles confiriendo a las mujeres con SOP una OR de un evento cardiovascular de 5,9 (IC: 0,7-135,6), que se mantiene tras ajustar por IMC, lípidos, ICC y otros parámetros de riesgo cardiovascular.

En conclusión, como he referido los estudios que evalúan la aparición de eventos cardiovasculares, cuentan con una importante disparidad en la selección de sujetos e incluyen sesgos de tratamiento, casi ninguno es prospectivo, y aunque sugieren un ligero incremento en la prevalencia de enfermedad cardiovascular en este grupo de mujeres, la evidencia actual no permite por el momento sostener esta aseveración. ¹

7.5 CAPITULO V: DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES:

Otras patologías a tener en cuenta son: hipotiroidismo, hiperprolactinemia, tumor secretor de andrógenos, síndrome de Cushing, acromegalia y secundario a fármacos (glucocorticoides, esteroides anabolizantes, fenitoína, minoxidil y ciclosporina).

7.5.1 Hiperplasia suprarrenal congénita

Las hiperplasias suprarrenales congénitas (HSC) son un grupo de trastornos de herencia autosómica recesiva, que resultan de mutaciones que reducen o anulan la actividad de enzimas y proteínas involucradas en la síntesis de esteroides suprarrenales y ováricos, y dan lugar en una secreción excesiva de andrógenos suprarrenales.

La forma más frecuente de HSC es la deficiencia de 21-hidroxilasa (95% de los casos), cuya prevalencia en la forma no clásica es de 1/1.000 y que es debida a mutaciones en el gen CYP21A2, que dan origen a un aumento de las concentraciones de 17-OHP y de andrógenos. La aparición de una pubarquia prematura puede ser la primera manifestación clínica de una HSCNC en niños, y la presencia de virilización y una aceleración de la edad ósea sugieren el diagnóstico.

7.5.2 Síndrome de Cushing

En adolescentes, suele ser consecuencia de la administración de glucocorticoides exógenos. Cursa con ganancia ponderal, enlentecimiento del crecimiento, pubertad retrasada (posiblemente secundaria al hipogonadismo inducido por el hipercortisolismo), cambios de personalidad, hipertensión, aparición de estrías cutáneas y una disminución de la mineralización ósea.

Algunos pacientes también muestran manifestaciones asociadas al exceso androgénico, tales como desarrollo sexual prematuro, hirsutismo, acné e irregularidades menstruales. El síndrome de Cushing endógeno es secundario a un aumento de la secreción de cortisol, ACTH o CRH (hormona liberadora de corticotropinas), y puede ser ACTH-dependiente o ACTH-independiente.²¹

Son raros en la infancia y excepcionales en adultos. En las adolescentes, se presentan con virilización. Deben sospecharse cuando el inicio de los síntomas sea brusco y con una rápida progresión. El diagnóstico se basa en la realización de un TC (tomografía axial computarizada) y/o RM (resonancia magnética nuclear).

Los tumores ováricos secretores de andrógenos son muy infrecuentes en la edad pediátrica y, en ellos, los niveles de androstenediona o testosterona o de ambas están aumentados. En la mayoría de los casos, derivan de las células germinales. Deben sospecharse, cuando se produzca la aparición rápidamente progresiva de: hirsutismo, acné, oligomenorrea o amenorrea.

7.5.3 Resistencia a glucocorticoides

En este trastorno, excepcional por su rareza, mutaciones con pérdida de función en el receptor glucocorticoideo, alteran la acción de los glucocorticoides en los tejidos diana. Como consecuencia, se produce un aumento de la secreción de ACTH y una hipersecreción de cortisol y andrógenos suprarrenales. Los pacientes presentan concentraciones elevadas de cortisol y andrógenos suprarrenales en ausencia de manifestaciones del síndrome de Cushing, por la resistencia a su acción.

7.5.4 Otras causas de hiperandrogenismo

La hiperprolactinemia puede cursar con hiperandrogenismo, amenorrea, galactorrea, cefaleas y alteraciones visuales; y es producida, en ocasiones, por fármacos (antidepresivos, cimetidina).

La acromegalia asocia hiperandrogenismo, presumiblemente por la acción directa del factor de crecimiento similar a la insulina IGF-1.

La resistencia a la insulina secundaria a mutaciones en el gen del receptor de la insulina, también puede cursar con: hirsutismo, oligomenorrea e hiperandrogenismo.

El uso del valproato en mujeres con epilepsia ha sido asociado con: irregularidades menstruales, hiperandrogenismo y ovarios poliquísticos.²²

7.6 CAPITULO VI: TRATAMIENTO

El tratamiento del SOP debe ser individualizado, ya que no existe un tratamiento etiológico.

Las modificaciones en el estilo de vida y distintos fármacos, son utilizados para mejorar el hirsutismo, el acné, la disfunción ovulatoria y las complicaciones metabólicas. Las opciones de tratamiento deben adaptarse a la presentación, las necesidades y las preferencias de cada paciente, y sopesar los posibles efectos secundarios. No olvidar que uno de los objetivos del tratamiento, es la mejora de la imagen corporal y la autoestima de las adolescentes.

7.6.1 Intervención de estilo de vida

La pérdida de peso y el aumento del ejercicio físico se recomiendan como terapia de primera línea. Favorecen la disminución de los niveles de andrógenos y la normalización de los ciclos menstruales. Los beneficios clínicos o metabólicos pueden observarse a las 12 semanas del inicio de dieta y ejercicio físico.

La pérdida de un 5-10% de peso en las pacientes adultas con SOP y sobrepeso se traduce, en muchos casos, en la recuperación de la regla y la aparición de ciclos ovulatorios. Sin embargo, se ha observado que en monoterapia no es una medida suficientemente eficaz, debido a la dificultad de mantener los hábitos de vida saludables a largo plazo.²⁴

Ejercicio físico y pérdida de peso:

Dado que el SOP se asocia a obesidad y sobrepeso en una elevada proporción de casos, se recomienda pérdida de peso, tanto aumentando el ejercicio físico como con dieta hipocalórica:

Se recomienda ejercicio físico en el manejo de las complicaciones de obesidad y sobrepeso de estas pacientes. Aunque no existen estudios randomizados que justifiquen esta práctica, su uso en combinación con el resto de medidas higiénico-dietéticas mejora la pérdida de peso, reducen la incidencia de desarrollo de diabetes y mejoran el resto de factores de riesgo cardiovascular.

Se recomienda la pérdida de peso mediante dieta restrictiva. La pérdida de peso en este caso es beneficiosa para las disregulaciones metabólicas y de fertilidad, aunque en las mujeres en normopeso no se han encontrado mejorías significativas que justifique este tipo de medidas.

No parece haber diferencias entre distintos tipos de dieta en términos de resultados antropométricos, pero las dietas con bajo índice glucémico podrían ser ligeramente superiores a otras en mejora de la fertilidad (Si bien esta mejora se observa con cualquier pérdida de peso), así como en la mejoría de parámetros metabólicos de resistencia a la insulina (En este último caso, de forma similar a la dieta hiperprotéica y a la baja en hidratos de carbono versus hipocalórica estándar); la pérdida de peso asimismo parece mejorar la calidad de vida, autoestima y la depresión en las escalas psicológicas. No obstante, la calidad de la evidencia disponible no permite recomendar un tipo de dieta concreto sobre otro. ²

7.6.2 Medidas cosméticas

Comprenden la decoloración, la depilación, la electrolisis y el láser. Se recomienda este último como tratamiento de primera línea del hirsutismo y es el único método que ha demostrado eficacia en la eliminación del vello. Los estudios disponibles muestran que el “diodo” y la “alexandrita” ofrecen la mayor tasa de éxito.

Se dispone de un tratamiento tópico con clorhidrato de eflornitina (inhibidor de la enzima ornitina-decarboxilasa, implicada en la diferenciación y crecimiento del folículo piloso). Se observa mejoría a las 4-8 semanas de su inicio, y reducción del vello facial en el 70% de las pacientes tratadas.

Precisa aplicación continuada para mantener los efectos (se vuelve a la situación pretratamiento a partir de las 8 semanas de la retirada). Se aplica en una fina capa de crema, 2 veces al día y no se debe lavar la cara hasta 4-8 horas después de la aplicación. ²⁴

Manejo dermatológico

Las pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP) con frecuencia presentan manifestaciones cutáneas, unas relacionadas con el hiperandrogenismo tales como el hirsutismo, acné, seborrea y menos frecuentemente alopecia y otras como la acantosis nigricans relacionada la resistencia a la insulina (RI). El hirsutismo y la acantosis nigricans (AN) como expresión del hiperandrogenismo, junto a la obesidad son expresiones de RI.

El tratamiento de las pacientes con SOP debe ser integral con participación del ginecólogo, endocrinólogo y cuando hay manifestaciones cutáneas el dermatólogo.

La unidad blanco de los andrógenos en piel es la unidad pilo-sebácea y las manifestaciones clínicas dermatológicas están relacionadas con el estímulo exagerado de los andrógenos en las pacientes con SOP.

La piel y los folículos pilosos contienen receptores para los andrógenos y los estrógenos. La unidad pilosebácea tiene dotación enzimática suficiente para convertir la deshidroepiandrosterona (DHEA), la androstenediona (A) y la testosterona (T) en dihidrotestosterona (DHT) y de transformar la androstendiona en estrona (E1). La actividad de la unidad pilosebácea refleja el equilibrio existente entre las influencias androgénicas y las estrogénicas respectivamente. De esta manera, cualquier incremento de la oferta local de DHT estimulará la transformación de los folículos vellosos en terminales.

Cada paciente debe ser tratado en forma individual y si bien el tratamiento hormonal es utilizado en la mayoría de los casos, cuando las manifestaciones cutáneas son leves, suele ser suficiente el tratamiento no hormonal para el control tanto del hirsutismo, como el acné, la alopecia o la seborrea.²⁷

- **Hirsutismo**

Se define como el crecimiento excesivo del vello corporal terminal con un patrón de distribución masculino; se distribuye en áreas anatómicas donde el desarrollo de los folículos depende de la estimulación androgénica, tales como labio superior, mentón, areola, pecho, espalda, región sacra y abdomen inferior. Hirsutismo es la manifestación cutánea más frecuente en pacientes con SOP y se considera el síntoma cardinal por exceso de andrógenos. Su presencia en la mujer sugiere hiperandrogenismo; las mujeres con SOP presentan hirsutismo hasta en el 60 % de los casos.

La expresión clínica se debe al aumento en la actividad de la 5 α -reductasa a nivel del folículo piloso estimulada por andrógenos, insulina y factor de crecimiento similar a la insulina.

Para la evaluación del hirsutismo se usa la escala recomendada por la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva que es una modificación de la de Ferriman y Gallwey, tomando en consideración la variabilidad étnica, y se le clasifica en leve, moderado y grave.

El tratamiento del hirsutismo debe abordarse desde 3 puntos de vista: tratamiento sistémico, tópico y cosmético.

Tratamiento sistémico: Múltiples son las alternativas que se disponen para el control del hirsutismo en pacientes con SOP.

a) Anticonceptivo combinados orales (ACO): constituyen el tratamiento de primera línea para el hirsutismo. Si bien algunos trabajos reportan el beneficio del acetato de ciproterona (ACP) cuando se compara con placebo o desogestrel/ EE y drospirenona, una revisión de Cochrane señala que si bien ACP es superior a placebo, no es más efectivo que ketoconazol, espironolactona, flutamida, finasteride, o análogos de la hormona liberadora de gonadotropina. Los estudios comparativos de diferentes ACO no muestran diferencias en cuanto a su eficacia en el tratamiento del hirsutismo. Actualmente se recomienda el uso de ACO que contengan baja dosis de etinil estradiol (EE) y progestinas sintéticas con efectos antiandrogénicos. Los ensayos muestran un efecto beneficioso sobre el hirsutismo partir de los 6 meses de uso.

b) Espironolactona: está indicada en hiperandrogenismo de origen ovárico (SOP), la dosis más utilizada es de 100-200 mg/día, por vía oral y mejora los resultados al administrarse en combinación con anticonceptivos orales. Algunos autores sugieren el uso combinado de ACO con espironolactona, en estos casos debemos tomar en cuenta que cuando se utiliza el ACO EE+ 3mg de drospirenona, (un progestágeno sintético análogo de la espironolactona que posee actividad antiandrogénica y antimineralocorticoide), estamos aportando con este ACO una dosis equivalente a 25 mg de espironolactona.

c) Flutamida se indica principalmente en el hiperandrogenismo funcional ovárico y en el hirsutismo idiopático; actúa como un antiandrógeno puro. Ha demostrado ser eficaz en casos de hirsutismo moderado a grave con respuesta rápida y en cuatro de cada 5 pacientes que no responden a espironolactona o dexametasona. La dosis es de 250 mg/día por vía oral. Dosis mayores deben ser manejadas por el especialista.

d) Finasteride: indicado principalmente en casos de hirsutismo idiopático en pacientes que no toleran o no aceptan otras opciones terapéuticas, a dosis de 5 mg/día por vía oral. Se aconseja asociarlo con ACO.

Estas 2 últimas alternativas terapéuticas son drogas de segunda elección.²¹

Tratamiento tópico

Eflornitina:

Clorhidrato de eflornitina al 13,9 % en crema actúa como un inhibidor irreversible de la ornitina-decarboxilasa, enzima esencial para la división celular rápida en el folículo pilo sebáceo. Tratamiento tópico, indicado principalmente en el hirsutismo facial y para evitar los efectos adversos de otros tratamientos sistémicos. Un trabajo que incluyó 594 pacientes reportó una disminución de aproximadamente el 25 % del vello y combinada

con láser fue más eficaz que el láser solo. Efectos adversos locales como ardor y sensación de hormigueo pueden presentarse.

Medidas cosméticas

Las medidas cosméticas tienen su indicación en el tratamiento del hirsutismo relacionado a SOP como terapia complementaria. Entre los más utilizados y eficaces tenemos la depilación láser. Cada vez más la depilación láser se considera como uno de los pilares del tratamiento de hirsutismo, pero si bien hay mucha experiencia en su uso existen pocos estudios en la población portadora de SOP; sin embargo, todos los estudios coinciden en que la depilación láser es útil y puede reducir la carga emocional y aumentar la calidad de vida de pacientes con SOP afectados por el hirsutismo.

Debemos señalar que la depilación láser es más eficaz en el pelo pigmentado; si bien los efectos adversos no son muy frecuentes, estos incluyen: dolor, edema, enrojecimiento, e híper o hipo pigmentación pos inflamatoria. Se puede suponer que la combinación de tratamiento hormonal combinado con la depilación láser puede optimizar el control del hirsutismo en pacientes con SOP, pero esto no se ha estudiado, excepto un solo reporte sobre la combinación con metformina.²⁴

- **Seborrea**

Se define como hiperproducción de sebo, cuya expresión clínica es variable, desde la presencia de un cutis brillante, pitiriasis sicca en cuero cabelludo (caspa), hasta la presencia de escamo costras untuosas amarillentas sobre base eritematosa que se localiza en las áreas seboreicas dando lugar a la dermatitis seboreica.

La dermatitis seboreica es una compleja enfermedad en la cual la etiopatogenia no está completamente esclarecida; se han involucrado diferentes factores tales como la levadura malassezia, las hormonas, siendo los andrógenos los más importantes, los niveles de sebo, aunque no siempre están asociados con su hipersecreción, factores inmunológicos, neurogénicos y externos, por ello en las pacientes portadoras del virus de inmunodeficiencia humana, enfermedad de Parkinson o expuestas a stress y el sol empeoran.

La levadura malassezia parece provocar una respuesta inmune no específica que comienza la cascada de cambios en la piel que se producen en la dermatitis seboreica. Malassezia es un componente normal de la flora de la piel, pero en personas con dermatitis seboreica, la levadura invade el estrato córneo, y se produce la liberación de lipasas que dan lugar a la formación de ácidos grasos libres y el proceso inflamatorio se inicia, originando la hiperproliferación del estrato córneo y por lo

tanto la descamación así como la diferenciación incompleta de los corneocitos, alterándose la función de barrera del estrato corneo, favoreciendo una mayor penetración de malassezia con aumento en la pérdida transepidérmica de agua.

La dermatitis seborreica se localiza predominantemente en donde la densidad de las glándulas sebáceas es mayor, “áreas seborreicas”, tales como cuero cabelludo, región centro-facial, cejas, región centro coporal y también puede afectar axilas y región inguinal.²⁹

Tratamiento tópico

El tratamiento se adecua a la zona afectada, pero en forma general y recordando que es una enfermedad crónica, podemos señalar como los más utilizados:

a) Champús: se utilizan en todos los grados de severidad, sobre todo en cuero cabelludo, los que contienen piritionato de zinc, alquitran de hulla, queratolíticos con ácido salicílico y sobre todo los que disminuyen la carga de malassezia como el ketoconazol, ciclopiroxolamina o sulfuro de selenio; en otras áreas, si se utilizan, debe monitorearse la irritación, lo que limita su uso.

b) Esteroides Tópicos: para el control de la inflamación y en los brotes utilizamos por tiempo limitado esteroides tópicos de baja potencia adecuados a la zona afectada, con el conocimiento de un uso racional y controlado en una enfermedad crónica, debido a sus efectos adversos potenciales.

c) Antimicóticos tópicos azólicos: se pueden utilizar en cara, sobre todo después de haber controlado la fase aguda con esteroides tópicos; pueden ser útiles en los tratamientos más prolongados.

d) Inhibidores de la calcineurina: se pueden utilizar en cara y áreas intertriginosas, sobre todo el pimecrolimus, se indican después de haber controlado la fase aguda con esteroides tópicos; pueden ser útiles en los tratamientos más prolongados.

e) Otras alternativas: han sido reportadas como eficaces el succinato o gluconato de litio al 8 % en ungüento y la fototerapia.²⁶

Tratamiento sistémico

Se indicará en aquellas situaciones en las formas severas y en las formas refractarias a tratamiento tópico, estas modalidades terapéuticas son complementarias al tratamiento tópico sobre todo al inicio del tratamiento.

a) Antiandrógenos: están indicados en el hiperandrogenismo por SOP

b) Antimicóticos sistémicos: han resultado eficaces en el control de la dermatitis seborreica, tomando en consideración los potenciales efectos adversos con su uso prolongado; ketoconazol, sertaconazol, itraconazol han sido utilizados con buenos resultados.

c) Bajas dosis de Isotretinoin pueden ser utilizadas en casos severos y recalcitrantes. ²⁷

- **Acné**

Es una enfermedad multifactorial que afecta al folículo pilo sebáceo. Tiene diferentes expresiones clínicas y en su etiopatogenia debemos considerar la interacción de los siguientes factores: 1) hipersecreción de sebo, 2), queratinización folicular anormal, 3) Propionobacterium acnés ,4) inflamación; todos estos eventos ocurren en un paciente con un influjo hormonal androgénico importante, con predisposición genética de carácter poligénico así como por diversos factores exógenos.

La enzima 5a-reductasa juega un papel activo en los efectos locales de andrógenos, dos isoenzimas de la 5a-reductasa tipo 1 y 2 explican los diferentes efectos dermatológicos de andrógenos. La isoenzima tipo 1 se encuentra en las glándulas sebáceas y tipo 2 en los folículos pilosos. Más que los niveles séricos de andrógenos, la sensibilidad de los receptores de andrógenos y los niveles locales de los andrógenos juegan un papel significativo. La presentación clínica de las mujeres con hiperandrogenismo varía dependiendo de la actividad de estas isoenzimas, la tipo 1 predomina en el acné y la tipo 2 en el hirsutismo. Como hemos visto anteriormente los niveles de insulina y la obesidad tienen papel importante en los niveles de los andrógenos.

Se sospecha que una mujer con acné presente anormalidad endocrina cuando 1) Tenga un inicio del acné en forma abrupta, sobre todo con predominio de lesiones inflamatorias, 2) cuando existan fallas en la respuesta con la terapia convencional, 3) cuando se presenta una paciente con acné con otros signos de hiperandrogenismo. ¹

En estudios realizados en mujeres, entre el 19 % a 37 % de los pacientes con acné moderado a severo cumple los criterios para SOP. En estas pacientes se deben realizar pruebas complementarias específicas, como la ecografía, perfil androgénico y/o valores de insulina. ²⁹

Si bien los ACO han demostrado su eficacia en el tratamiento del acné en SOP, el tratamiento dermatológico es indispensable en la mayoría de los casos. La estrategia terapéutica del acné en la mujer va dirigida al control de los factores etiopatogénicos

Tratamiento tópico

a) Retinoides tópicos: actúan sobre la queratinización anormal, la proliferación celular y también tiene efecto antiinflamatorio; su indicación primordial es el acné comedónico.

Los más utilizados son: ácido retinoico en concentraciones del 0,025 % al 0,1 %, adapalene, e isotretinoína tópica.

b) Antibióticos tópicos: se utilizan con fin de controlar al propionobacterium acnés en el infrainfundíbulo. El más utilizados es la Clindamicina al 1 % y recientemente fue aprobada la dapsona tópica.

c) Peróxido de benzoilo: se utiliza en concentraciones del 2,5 % al 10 % actúa como antiinflamatorio y antibacteriano por sus efectos sobre propionobacterium acnés; su indicación primordial es el acné inflamatorio leve y moderado. Puede combinarse con otros tratamientos tópicos (algunos de ellos disponibles en presentaciones comerciales) y en las formas más severas con tratamiento sistémico.

La mayor eficacia se obtuvo con el uso el tratamiento tópico: retinoides, peróxido de benzoilo y ácido azelaico, así como con las combinaciones de retinoide y peróxido de benzoilo.

Los antibióticos tópicos y el peróxido de benzoilo se utilizan en acné inflamatorio ya sea como monoterapia o preferiblemente combinado con tratamientos sistémicos en las formas moderadas a severas. El ácido azelaico ha sido reportado como eficaz y puede ser considerado su uso en embarazadas.

La irritación cutánea es el efecto adverso que puede presentarse con el uso de los retinoides y peróxido de benzoilo.²⁹

7.6.3 Anticonceptivos combinados orales

Los anticonceptivos orales (ACO) son la primera opción terapéutica, especialmente cuando las pacientes solo presentan irregularidades menstruales⁽¹⁹⁾. La combinación de etinilestradiol (EE) a dosis mínimas efectivas de 20-30 microgramos junto con un progestágeno, suprime la producción ovárica de andrógenos, incrementa

los niveles de SHBG y disminuye las concentraciones de testosterona libre; además, la progesterona evita la hiperplasia endometrial.

En mujeres adultas, se utilizan tres tipos de progestágenos: acetato de ciproterona, desogestrel o drospirenona. Las preparaciones de 35 µg de etinilestradiol más acetato de ciproterona son las más utilizadas. Con respecto a la recomendación de formulaciones en adolescentes y la duración del tratamiento, no existen estudios que establezcan una específica ni está protocolizado el tiempo de duración de la terapia.

El efecto de los ACOs sobre los ciclos menstruales y el acné es evidente en 1-3 meses, sobre el hirsutismo a los 6-9 meses. Se ha demostrado que los ACOs consiguen un mejor control de las alteraciones menstruales y de la clínica secundaria al hiperandrogenismo que la metformina.

Hay que tener en cuenta que los ACOs no abordan la fisiopatología subyacente del trastorno y que pueden estar asociados con un ligero aumento del riesgo de tromboembolismo, de la resistencia a la insulina y con un empeoramiento de la dislipidemia. En el caso de antecedentes familiares de trombosis venosa, es recomendable descartar trombofilias congénitas.¹⁸

7.6.4 Antiandrógenos

Una de las manifestaciones cardinales del síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) es el hiperandrogenismo, bioquímico, clínico, o ambos. El uso de antiandrógenos tiene como propósito tratar este aspecto de la fisiopatología del síndrome. El exceso de andrógenos en el SOP tiene manifestaciones fundamentalmente cutáneas: acné, hirsutismo y alopecia androgenética.

Estas manifestaciones son las que se convierten en el objetivo del tratamiento con antiandrógenos, particularmente cuando las mismas son controladas inadecuadamente por el resto del tratamiento empleado para corregir los otros aspectos del síndrome. Si el uso de antiandrógenos tiene efectos benéficos más allá de la mejoría cosmética, es un tema no completamente aclarado, aunque existe alguna evidencia positiva al respecto para algunos de ellos; de confirmarse dicho beneficio, probablemente se justificaría su uso en el SOP aún en ausencia de hiperandrogenismo clínico.

Los cambios en el estilo de vida para reducir el peso, el ejercicio para reducir la insulinoresistencia, el uso de anticonceptivos orales y de los sensibilizadores a la insulina contribuyen a la disminución de la producción de andrógenos al disminuir la

excesiva estimulación de la teca y el estroma ovárico por la LH, y a reducir la concentración de andrógenos libres mediante el incremento de los niveles de globulina ligadora de hormonas sexuales (SHBG).

No obstante esas acciones, es común que la respuesta cutánea sea incompleta, en particular la mejoría del hirsutismo y la alopecia androgenética; por otra parte, el acné es una condición que suele responder más temprana y completamente al tratamiento con anticonceptivos orales.

Los antiandrógenos disponibles en el mercado venezolano son los siguientes: espironolactona, flutamida, acetato de ciproterona y finasteride. Mientras que en Estados Unidos de Norteamérica no está aprobado el tratamiento con flutamida ni acetato de ciproterona, en nuestro país en cambio se ha acumulado en los últimos años una considerable experiencia con el uso de estos, en particular con flutamida.

Desde el punto de vista de su mecanismo de acción, la espironolactona, la flutamida y el acetato de ciproterona son antagonistas del receptor de andrógenos, mientras que el finasteride es un inhibidor de la enzima 5-alfa-reductasa, responsable de la conversión de la testosterona (T) a 5-dihidrotestosterona (5-DHT), andrógeno más potente por tener mayor afinidad que la T por su receptor. Sin embargo, las acciones de estas drogas no son completamente específicas sobre el receptor de andrógenos, dado que pueden tener otros efectos, como se explica más adelante.²⁸

Espironolactona

La espironolactona es fundamentalmente un antagonista de la aldosterona con propiedades antiandrogénicas; ella reduce la biodisponibilidad de la testosterona interfiriendo con su producción, aumentando su tasa de aclaramiento metabólico y reduciendo la actividad cutánea de la 5-alfareductasa, además de unirse al receptor intracelular de andrógenos formando un compuesto biológicamente inactivo. Adicionalmente tiene cierta actividad progestagénica la cual contribuye a disminuir los niveles de LH atenuando así su efecto sobre la esteroidogénesis.

La dosis recomendada de espironolactona es 100 a 200 mg diarios en dos dosis. Sus efectos terapéuticos, al igual que los otros antiandrógenos que se describen a continuación, tardan tiempo variable en manifestarse; comúnmente se observa que la severidad y el número de lesiones de acné se reducen en cuestión de pocas semanas, y los efectos máximos ya se alcanzan a los 3 meses de uso.

En cambio, los efectos sobre el hirsutismo, y más aún sobre la alopecia androgenética son más tardíos, y se manifiestan al cabo de 6 a 9 meses, o más. En

particular, la alopecia androgenética puede tener una insuficiente respuesta, particularmente en mujeres con una fuerte carga genética para esta condición. El efecto secundario más común de la espironolactona utilizada en mujeres a las dosis mencionadas es el manchado intermenstrual, que suele verse hasta en la mitad de los casos.

Esto ocurre también en pacientes que están tomando anticonceptivos orales, y es atribuido a su acción progestagénica. Otros efectos secundarios incluyen mastalgia, cefalea, mareo y, por su efecto antialdosterona, hiperkalemia, por lo que se recomienda vigilar los niveles de potasio, y en climas cálidos, estar pendientes de una adecuada hidratación e ingesta de sal. Es categoría C en el embarazo, su uso en mujeres en edad reproductiva debe asociarse con anticoncepción.²⁷

Flutamida

La flutamida es un antiandrógeno puro no esteroideo, sin actividad progestagénica, androgénica intrínseca, estrogénica o glucocorticoide. Se une al receptor de andrógenos pero no tiene acción sobre la secreción de gonadotropinas. La dosis recomendada es 62,5 a 250 mg diarios en una sola toma. Dado su efecto antiandrogénico puro, no provoca manchado intermenstrual ni ninguna otra clase de trastornos menstruales.

En 80 mujeres con SOP se demostró una tolerabilidad adecuada, siendo 3,4 % la frecuencia de elevación reversible de transaminasas, y ello ocurrió solamente a la dosis de 250 mg y durante el primer año de tratamiento; durante el segundo y tercer año de tratamiento las dosis fueron 125 y 62,5 mg diarios respectivamente, y no se observó en estas pacientes elevación de enzimas hepáticas.²²

Otros efectos secundarios observados que no condujeron a suspender la droga fueron cefalea (5,1 %), diarrea (2,5 %), resequedad de la piel (7,6 %) y disminución de la libido (5,1 %). La frecuencia de elevación de transaminasas fue similar al 3,5 % descrito por Pizzi y col. en 2014. Interesantemente, Paradisi y col. encontraron un mayor porcentaje de ciclos ovulatorios en las mujeres en tratamiento con flutamida, lo que sugiere que este antiandrógeno tiene efectos más allá de los cosméticos, y que posiblemente el antagonismo al exceso de acción androgénica intraovárica favorece el proceso ovulatorio el cual se encuentra alterado en el SOP.

Es categoría D en el embarazo, su uso en mujeres en edad reproductiva debe asociarse con anticoncepción.²⁶

Acetato de ciproterona

El acetato de ciproterona tiene un modo de acción dual: antagoniza la unión de la testosterona en el receptor de andrógenos en la piel, y también actúa como progestágeno e inhibe la secreción de gonadotrofinas, contribuyendo a la disminución de la producción de andrógenos ováricos. Ha sido utilizado en dos rangos de dosis.

A dosis elevada (50-100 mg/ día), en forma de régimen “secuencial invertido” (reverse sequential regimen) administrando 100 mg de acetato de ciproterona día 5 al 15 del ciclo + etinil estradiol solo (EE) 50 µg (no disponible en el país) del día 5 al 24; o baja dosis de acetato de ciproterona (2 mg) en forma de un anticonceptivo combinado de 35 µg EE; dado que el acetato de ciproterona tiene una potencia progestagénica mayor que su potencia antiandrogénica, el beneficio neto como antiandrógeno es relativamente modesto en comparación con la dosis alta, y es el efecto progestagénico inhibidor de la secreción de gonadotropinas el que resulta en disminución de síntesis de andrógenos.

En los tiempos presentes ha habido tendencia a discontinuar el uso de dosis altas de este antiandrógeno, manteniéndose el uso en forma de anticonceptivo combinado. Los efectos secundarios del acetato de ciproterona incluyen fatiga, cansancio, disminución de la libido y mastalgia. Usado a altas dosis por tiempo prolongado, debido a su estructura química derivada del pregnano, puede tener discretos efectos glucocorticoides capaces de suprimir la secreción de ACTH, causando insuficiencia suprarrenal secundaria; esta preocupación ha sido dirigida principalmente hacia niños con pubertad precoz que estén siendo tratados en forma continua con el fármaco a altas dosis.

En adultos, dicho temor aparentemente no se justifica ya que, por un lado la cantidad total del fármaco relativa al peso y la superficie corporal es mucho menor que la utilizada en niños, y por el otro, ya que en la forma como es utilizada en el régimen secuencial reverso en hiperandrogenismo en mujeres adultas, su uso intermitente (10 días de cada mes) permite que la glándula suprarrenal se recupere de la supuesta supresión hacia el final de cada ciclo. Por otra parte, este antiandrógeno es poco utilizado actualmente para el tratamiento de la pubertad precoz, ya que hay medicamentos más apropiados como los análogos de GnRH.

Es categoría D en el embarazo, su uso en mujeres en edad reproductiva debe asociarse con anticoncepción.²⁵

Finasteride

Finasteride es un inhibidor de la 5 alfa reductasa tipo II que ha sido utilizado para el tratamiento del hirsutismo con mínimos efectos secundarios en pacientes con SOP (5,6). Como no interactúa con el receptor de andrógenos, no puede ser definido estrictamente como un antiandrógeno. El finasteride es un 4-azasteroide que inhibe la 5- α -reductasa tipo 2, con muy poca actividad contra la isoenzima tipo 1 in vitro.

La droga bloquea selectivamente la producción de 5-dihidro-testosterona (DHT) disminuyendo periféricamente la cantidad de hormona disponible para la interacción con el receptor de andrógenos sin alterar la secreción central de testosterona. En mujeres con hiperandrogenismo se ha utilizado inicialmente a la dosis de 5 mg diarios por 3 meses con mejoría del hirsutismo en 9 de 10 mujeres. Su uso ha mostrado reducción de 21.% y 39 % de disminución en el índice de Ferriman-Gallwey después de 3 y 6 meses respectivamente, con una eficacia comparable a la de la flutamida y el acetato de ciproterona, y a la de espironolactona.

En general finasteride es bien tolerado, los niveles de testosterona total aumentan en plasma como consecuencia del bloqueo enzimático, sin modificar la secreción de gonadotropinas ni causar trastornos menstruales. Es categoría X en el embarazo, su uso en mujeres en edad reproductiva debe asociarse con anticoncepción.²⁵

Reducen significativamente el hirsutismo en comparación con el placebo y normalizan la ciclicidad menstrual. La espironolactona es el más utilizado, debido a su disponibilidad y perfil de seguridad, se inicia con una dosis de 25 mg/día y se puede aumentar gradualmente hasta 200 mg/día, según la tolerancia clínica. Los principales efectos adversos son: hiperpotasemia, hiponatremia, hipotensión, taquicardia y spotting vaginal.

En adolescentes sexualmente activas, los antiandrógenos solo deben usarse cuando se aseguren las medidas anticonceptivas adecuadas, para evitar la virilización incompleta de los fetos masculinos. En un estudio, la combinación de metformina y espironolactona fue superior a cualquier fármaco utilizado de forma aislada, mejorando las irregularidades menstruales, el hirsutismo, los niveles séricos de andrógenos y la resistencia a la insulina.¹⁴

Otras medidas

Los inositoles, isómeros de la glucosa que se encuentran naturalmente en la dieta humana (principalmente, los dos estereoisómeros mioinositol y d-quiró-inositol), han demostrado ser eficaces para mejorar la sensibilidad a la insulina, reducir los

andrógenos, mejorar la tensión arterial y disminuir el IMC. Aún se requieren más estudios para probar su eficacia y seguridad, y su uso no está aprobado por la EMA ni la FDA.

Los tratamientos futuros pueden incluir a los antagonistas del receptor de neuroquinina 3 (NK3R). Actúan prolongando preferentemente el intervalo de interpulso de LH, lo que conduce a la disminución de la secreción de LH. Aunque estos medicamentos no están aprobados por la FDA, pueden ser considerados en el futuro en el tratamiento farmacológico del SOP.

El SOP es la causa más frecuente de hirsutismo y trastornos menstruales en la adolescente, y es un reto diagnóstico a esta edad, debido a que muchas de las características del SOP son normales y transitorias durante la pubertad. Es causa potencial de problemas en las jóvenes, no solo físicos, sino también psicológicos; de ahí, la importancia de detectar a las pacientes de riesgo para el desarrollo de SOP.

Los médicos deben prestar atención a las quejas de las adolescentes, implicarse en la sospecha diagnóstica del SOP y en la prevención de las posibles asociaciones del síndrome en la etapa adulta, participando en la educación de las pacientes y sus familias para la adquisición de hábitos de vida saludables que incluyan una alimentación adecuada y la realización de ejercicio físico de forma regular.

Es fundamental prevenir el sobrepeso y la obesidad, dado el mayor riesgo de las pacientes de desarrollar precozmente DM2 y enfermedad cardiovascular.

Los objetivos del tratamiento son los siguientes:

1. Alcanzar la ovulación
2. Normalizar los ciclos menstruales
3. Disminuir y si es posible eliminar el hirsutismo y el acné
4. Obtener una pérdida de peso aceptable
5. Tratar la dislipemia y la hiperglucemia para disminuir el riesgo de ECV ²⁰

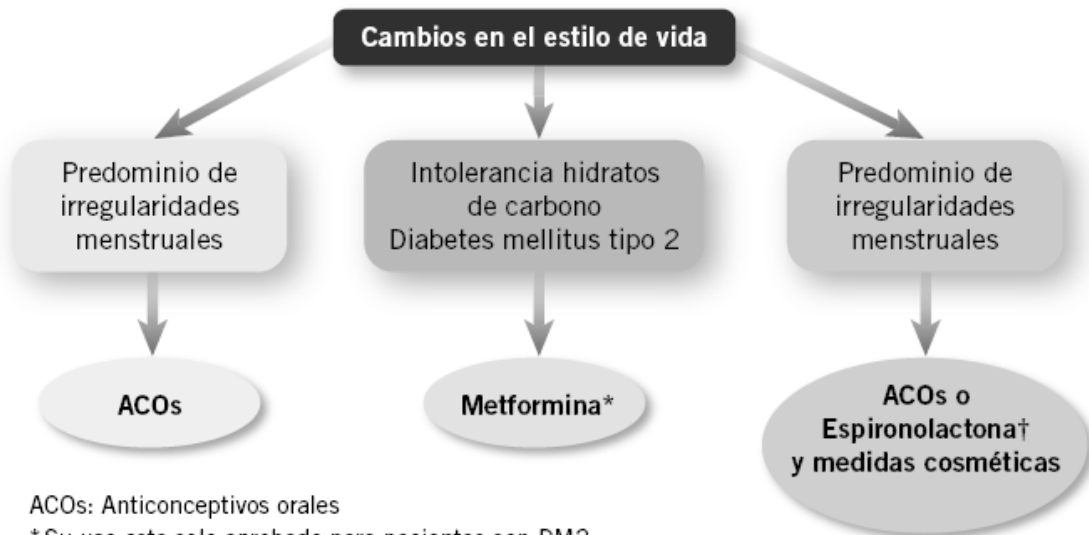
Cambios de los estilos de vida

Hay que insistir en cambios en sus hábitos de alimentación e incremento del ejercicio, con un equipo multidisciplinar, incluyendo psicólogos y dietistas. La pérdida de un 10% de peso mejoraba la función menstrual y la fertilidad, en paralelo a la mejoría de la resistencia a la insulina y las alteraciones metabólicas.

Tabla IV. Abordaje del paciente adolescente con síndrome de ovario poliquístico. Modificado de Witche^(2,4)

Dieta	Preparar las comidas en el hogar
	Disminuir la frecuencia de comidas en restaurantes
	Incentivar el hábito de comer en familia
	Suprimir “picar” entre horas
	Suprimir las bebidas azucaradas, zumos embotellados...
Ejercicio	Preguntar sobre los hábitos deportivos que interesan al adolescente e incentivar su realización
	Preguntar sobre las posibilidades de realizar deporte en su colegio y/o barrio
	Reducir las horas de televisión
	Incentivar acudir a los sitios andando de forma rutinaria (p. ej.: al colegio)
	Incentivar la realización de actividades deportivas en familia
Adherencia	Promover la realización de ejercicio intenso 60 minutos diarios
	Conocer el grado de autosuficiencia en la toma de tratamiento
Síntomas relevantes	Conocer si el paciente presenta sintomatología secundaria a la toma de los medicamentos
	Conocer la sintomatología que más le preocupa al paciente (hirsutismo, acné, irregularidades menstruales)
	¿Es el mejor tratamiento para tratar los síntomas que más preocupan a la adolescente?
Información	Detectar precozmente la presencia de síntomas depresivos o de ansiedad
	Explicar en qué consiste la enfermedad y los factores de riesgo cardiovascular que asocia
	Reforzar la necesidad de mantener un hábito de vida saludable en el futuro

Fuente: Guía de práctica clínica de síndrome de ovario poliquístico.España 2020



ACOs: Anticonceptivos orales

*Su uso esta solo aprobado para pacientes con DM2, el resto de indicaciones son fuera de ficha técnica.

† Uso de medidas contraceptivas en caso del empleo de espironolactona.

Fuente: Guía de práctica clínica de síndrome de ovario poliquístico.España 2020.

Un reciente estudio de un año de intervención demuestra que con la pérdida de peso, definida por una reducción del IMC >0,2 se asociaba a disminución de los niveles de testosterona, incremento de SHBG y reducción de la amenorrea de un 69% a un 27%. Asimismo, la prevalencia de síndrome metabólico disminuía del 35 al 4%, con reducción del índice HOMA, los triglicéridos y la TA. ²²

7.6.5 Anticonceptivos hormonales (AHC)

La combinación de etinilestradiol (EE) y progesterona suprime la producción ovárica de andrógenos, incrementa los niveles de SHBG y disminuye las concentraciones de testosterona libre. La progesterona evita la hiperplasia endometrial. Una dosis de 30 mcg de EE por día es suficiente para suprimir la actividad folicular ovárica y disminuir los síntomas de HA.

Se utilizan AHC de tercera o cuarta generación, que contengan progestágenos de acción antiandrogénica como el acetato de ciproterona y la drospirinona (derivado de la espironolactona). El acetato de ciproterona parece ser más eficaz en el tratamiento del hirsutismo, disminuyendo los niveles de testosterona y delta-4-androstendiona y normalizando el ratio FSH/LH, pero a su vez, empeora el estado de resistencia a la insulina y tiene un efecto negativo en el perfil lipídico, produciendo aumento de triglicéridos.

Asimismo, la drospirenona es eficaz en la mejoría de la relación cintura/cadera. Entre los 6 y 9 meses de su utilización se puede encontrar mejoría del hirsutismo y se recomienda utilizarlo al menos dos años. Antes del inicio del tratamiento con AHC se descartarán las siguientes alteraciones clínicas:

- Trombofilia: no se recomienda la realización de cribado de rutina a la población general antes de indicar la AHC.
- Enfermedad tromboembólica venosa (TEV): el riesgo absoluto es bajo en adolescentes, siendo del 5 al 10% en menores de 20 años. El incremento de riesgo aparece en los primeros meses tras el inicio del tratamiento y se reduce con la duración del mismo.

Se realizará un análisis de sangre si existen factores de riesgo (obesidad, tabaquismo, enfermedad crónica) o un episodio previo de tromboembolismo idiopático

- Migrañas con aura
- Uso de anticonvulsivantes: fenitoína, carbamacepina y lamotrigina, entre otros
- Hipertensión arterial
- Dislipemia severa asociada a otros factores de riesgo cardiovascular
- Diabetes mellitus con vasculopatía asociada
- Inmovilización prolongada²⁴

7.6.6 Sensibilizadores a la insulina

Metformina

Es una biguanida de segunda generación usada como un agente oral anti hiperglucemiante y es usada ampliamente para el tratamiento de la intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Se considera como un sensibilizador de insulina porque aumenta la sensibilidad a la insulina, disminuye la concentración de glucosa plasmática sin aumentar la secreción de insulina. Su mecanismo de acción incluye:

- 1) Aumenta la activación de los transportadores de glucosa, favoreciendo un aumento en su captación y metabolismo en las células del hígado y músculo.
- 2) Inhibe la gluconeogénesis y glucogenolisis estimulada por glucagón, lo cual determina una disminución en la producción hepática de glucosa; estos efectos son mediados por la activación de la vía de proteína quinasa activada por AMP (AMPK) a nivel del hepatocito y células musculares.

- 3) Disminuye la absorción intestinal de glucosa. Sus efectos a nivel intestinal incluyen un aumento en la secreción de péptido similar al glucagón 1 (GLP- 1) y péptido YY y modulación del metabolismo de los ácidos biliares y de la microbiota intestinal.
- 4) Favorece el descenso de peso y en combinación con cambios de estilo de vida, induce también modificaciones del tejido adiposo subcutáneo.
- 5) A nivel ovárico disminuye la producción de andrógenos a través de la inhibición de la proteína reguladora de esteroidogénesis y expresión de la 17 α hidroxilasa. Al disminuir la disponibilidad de IGF-1 en las células granulosas, favorece un descenso en la concentración intrafolicular de andrógenos.
- 6) A través de la activación de la vía AMPK en hipotálamo, contribuye a la regulación de la secreción de LH.

Diversos estudios han demostrado que la administración de metformina en mujeres adultas con SOP causa los siguientes efectos:

Mejora la sensibilidad periférica a la insulina y reduce las concentraciones circulantes de la misma insulina.²⁵

Disminuye el peso corporal y la circunferencia abdominal, particularmente si se asocia con dieta y ejercicio. Sin embargo, no se debe considerar como un fármaco para perder peso. Se ha sugerido que la metformina tiene un efecto modulador del apetito a través de la reducción de las adipocitoquinas (Visfatin, insulino-mimético) y resistina, las cuales se encuentran en concentraciones elevadas en mujeres con SOP.

Mejora la dislipidemia a través de una disminución del colesterol total y c-LDL, triglicéridos y aumento del c-HDL., a largo plazo disminuye la progresión de intolerancia a la glucosa hacia DM2.

Mejora todos los componentes del síndrome metabólico, particularmente cuando se asocia a cambios de estilo de vida.

Favorece la ciclicidad menstrual y la ovulación, con mejoría de la relación LH/FSH.

Disminuye la producción androgénica tanto ovárica como adrenal, aumenta la concentración de SHBG, con pocos efectos clínicos sobre el acné y/o hirsutismo.

Aumenta la expresión de GLUT4 y oxidación de glucosa en las células endometriales. Disminuye la vasoconstricción y grosor del endometrio debido indirectamente a la reducción de andrógenos.²⁵

La metformina es una biguanida que actúa disminuyendo la producción hepática de glucosa, incrementando la sensibilidad a la insulina, y produciendo mayor captación periférica de glucosa mediada por la insulina, pero no existen criterios aceptados para el uso de metformina en adolescentes.

Es una biguanida que actúa disminuyendo la producción hepática de glucosa y mejorando la sensibilidad a la insulina. Se recomienda en aquellas mujeres con DM2 (diabetes mellitus tipo 2) o intolerancia a los hidratos de carbono, que no mejoran tras cambios en el estilo de vida. La metformina produce un descenso de la resistencia a la insulina, de los niveles de andrógenos y de las cifras de tensión arterial.

El uso conjunto con ACOs puede tener un efecto potenciador a nivel metabólico. También tiene un efecto en la regulación del ciclo menstrual, por lo que puede ser de segunda línea en aquellas mujeres en las que los ACOs estén contraindicados. No olvidar que la metformina no ejerce ningún efecto anti-andrógeno y no mejorará significativamente hirsutismo o acné.

La dosis recomendada es un comprimido de 850 mg dos veces al día. Se aconseja iniciarla de forma progresiva para mejorar la tolerancia gastrointestinal: 1/2 comprimidos en la comida durante 7 días; posteriormente, 1 comprimido en la comida durante 7 días; luego, 1 en comida y 1/2 en la cena 7 días y, finalmente, 1 comprimido en comida y cena. Su uso, con esta indicación, se realiza fuera de ficha técnica. El tratamiento prolongado se ha asociado a déficit de vitamina B12, por lo que se recomienda su monitorización.¹⁸

En obesas mejora la resistencia a la insulina y la pérdida de peso. En más de la mitad de los casos consiguen regularizar los ciclos menstruales e inducir la ovulación. Asimismo, en mujeres con SOP reducen los niveles de andrógenos e incrementan los de SHBG.

Un estudio doble-ciego, randomizado en adolescentes con SOP en tratamiento con 750 mg de metformina dos veces al día y placebo se observó que la probabilidad de recuperación de los ciclos menstruales era 2,5 veces más alta en las pacientes en tratamiento con metformina frente a placebo, con disminución de los niveles de testosterona e incremento del C-HDL.²⁵

La metformina esta indicada en pacientes con alteración de la tolerancia a la glucosa o con síndrome metabólico, aunque no existe resultados a largo plazo que demuestren los resultados, y no se muestra eficaz en el tratamiento del hirsutismo.

Bloqueantes del receptor de andrógenos

La espironolactona es un antiandrógeno utilizado en el tratamiento del HA, especialmente en el hirsutismo. Varios estudios en adolescentes con SOP demuestran que produce una mejoría clínica del HA y de las irregularidades menstruales, pero no de las alteraciones metabólicas. Tanto la espironolactona como el finasteride está fuera de ficha técnica. La flutamida, no es aconsejable por el riesgo de hepatotoxicidad hepática además de no tener indicación pediátrica.¹⁸

Tratamiento del hirsutismo

El tratamiento puede ser dividido en tres grupos: sistémico, tópico y cosmético.

- Sistémico: AHC.
- Tópico: terapia local con clorhidrato de eflornithina (Vaniqa®), inhibidor de la enzima ornitina-decarboxilasa implicada en la diferenciación y crecimiento del folículo piloso, pudiéndose observar mejoría en las 4-8 semanas siguientes de su inicio, reduciendo el vello facial en el 70% de las tratadas, y a su vez mejorando su calidad de vida.
- Medidas cosméticas: decoloración, depilación, fotodepilación y electrolisis. Para destruir los folículos afectados es necesario utilizar electrolisis o láser.

Seguimiento

Es fundamental motivar a las adolescentes con SOP y reforzar la importancia de la prevención de los factores de riesgo asociados al síndrome metabólico. Se aconseja revisar periódicamente: peso, tensión arterial, niveles de glucosa y lípidos y realizar una sobrecarga oral de glucosa cada 3-5 años o más frecuente si presentara incremento de peso o síntomas de DM tipo 2.

En aquellas pacientes con riesgo de SOP, pero sin HA bioquímico, se debe realizar un seguimiento con determinación de andrógenos y si existe indicación clínica una SOG. La decisión del tratamiento debe basarse en las prioridades de la paciente, la eficacia del tratamiento, sus efectos adversos y el deseo de quedar embarazada de la paciente.

Cambios en el estilo de vida:

Es el manejo de primera línea del SOP asociado al riesgo cardiometabólico. El aumento del ejercicio físico y el cambio en la dieta con restricción calórica ha

evidenciado una disminución del riesgo de diabetes en estas pacientes. El ejercicio 3 veces por semana durante 30 minutos ha demostrado que reduce el Índice de masa corporal, circunferencia de cintura, relación cintura- cadera y resistencia a insulina y mejora el consumo del oxígeno.

La pérdida de peso de un 10% mejora la función menstrual, fertilidad en paralelo con la mejoría de la resistencia a la insulina y las alteraciones metabólicas.¹⁴

Screening diabetes mellitus:

Las mujeres con un diagnóstico de SOP deben someterse a pruebas de detección de diabetes tipo 2 e intolerancia a los carbohidratos con una prueba de glucosa en ayunas y una prueba de tolerancia de glucosa con carga de 75mg, debido a que tienen 2 a 5 veces más riesgo de desarrollarla.

Las mujeres que se catalogan con intolerancia a los carbohidratos deben ser consideradas dentro del grupo del síndrome metabólico y buscar patologías asociadas.
o Glicemia en ayunas mayor de 126 mg/d es DM (110- 125 mg/dl= intolerancia).
o Glucosa postcarga 75g mayor de 200 mg/dl es DM (140- 199 mg/ dl= intolerancia).

Screening de enfermedad cardiovascular:

Las mujeres con PCOS deben someterse a pruebas de detección de riesgo cardiovascular mediante la determinación del IMC, los niveles de lípidos y lipoproteínas en ayunas y los factores de riesgo del síndrome metabólico. Además, deben ser revisadas periódicamente por factores de riesgo de enfermedad cardiovascular porque la conversión a intolerancia a la glucosa se acerca al 20% por año.

El ejercicio regular y el control de peso son métodos probados para reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular.¹²

Tiazolidinedionas o glitazonas

Las glitazonas constituyen una clase de agentes sensibilizadores de insulina, que actúan como ligandos selectivos del factor de transcripción nuclear PPAR γ (Proliferator Peroxisome Activated Receptor) y favorecen la activación de los genes que codifican la acción de la insulina. A través de estos mecanismos aumentan la captación periférica de la glucosa, principalmente en el hígado y adipocito.

Promueven directamente la captación y almacenamiento de ácidos grasos libres en el tejido adiposo, lo cual ocurre por aumento en la secreción de adiponectina y

probablemente por disminuir la expresión de la 11 β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa tipo 1 (enzima que cataliza la conversión de cortisona inactiva a cortisol)⁶

Los primeros estudios clínicos en el SOP demostraron que la administración de troglitazona determinaron los siguientes efectos:

Efectos endocrino-metabólicos

Mejoría de la sensibilidad a la insulina con disminución en su concentración plasmática.

Inhibición de las enzimas esteroideogénicas P450C17 y 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, con la subsiguiente reducción del hiperandrogenismo funcional.

Disminución de la LH y restauración de la ovulación. Disminución de los ácidos libres circulantes, triglicéridos y LDL pequeña, densa.

La pioglitazona y rosiglitazona han demostrado ser efectivas en mejorar la resistencia a la insulina, el hiperandrogenismo y los parámetros reproductivos como ovulación y ciclicidad menstrual.

La administración de pioglitazona durante el período de estimulación ovárica mejora la respuesta ovulatoria y disminuye el riesgo de hiperestimulación ovárica. Se ha demostrado que la pioglitazona a dosis de 45 mg /día disminuye la incidencia de intolerancia a la glucosa y favorece la reversión de intolerancia previa hacia la normalidad en un 40 % de los pacientes.

Efectos cardiovasculares y marcadores de inflamación.

Disminución del espesor de la intima media carotídea

Disminución de la PCR

Aumento de la vasodilatación dependiente de endotelio

Disminución del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α)

Disminución de la interleuquina-6 (IL-6)

Disminución del PAI-1

La troglitazona fue retirada por la agencia de fármacos y alimentos estadounidense (FDA) por su toxicidad hepática. La seguridad de la pioglitazona en mujeres menores de 18 años no se ha establecido, por lo cual, no se recomienda su uso en este subgrupo de pacientes.⁸

La pioglitazona y rosiglitazona son poco recomendadas en la práctica clínica, especialmente en los casos relacionados con fertilidad ya que estos agentes son clasificados como categoría C en el embarazo dado que los estudios en animales han mostrado efectos adversos.

Las TZDs ocasionan aumento de peso debido a retención hídrica, lo cual es importante especialmente en las pacientes con obesidad. El uso de estos agentes debe evitarse en pacientes obesas con evidencia de enfermedad hepática o valores elevados de enzimas hepáticas. Además, en pacientes con enfermedad cardiovascular puede favorecer el desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva.

Indicaciones terapéuticas

Las TZDs no se consideran como una opción de primera línea sin embargo, podrían ser útiles en las pacientes que no toleran la metformina o no responden a la misma. No se recomienda su administración a largo plazo ya puede aumentar el riesgo de fracturas.²⁶

Sensibilizadores a la insulina

La asociación del síndrome de ovario poliquístico (SOP) con resistencia a la insulina (RI) y el subsiguiente riesgo de síndrome metabólico, diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular tiene implicaciones clínicas importantes. Aunque la obesidad es un hallazgo frecuente en el SOP, el 10 %-30 % de las mujeres con este síndrome no tienen alteraciones del peso corporal, lo cual indica que la resistencia a la insulina es un factor inherente a este síndrome.

Cerca del 50 % de las mujeres con SOP no diabéticas llenan los criterios de síndrome metabólico antes de la tercera y cuarta década de la vida y muchas de ellas, durante la adolescencia. El cambio de estilo de vida se considera como el tratamiento de primera línea en las mujeres con SOP, particularmente las obesas.

Es bien conocido que tanto la reducción de peso como el ejercicio tiene efectos beneficiosos sobre las alteraciones metabólicas y reproductivas en la mujer con SOP ya que favorece una mejoría de la sensibilidad a la insulina y perfil lipídico, mejora el hiperandrogenismo, la ciclicidad menstrual y restaura la ovulación. Sin embargo, la

adherencia a largo plazo es difícil de mantener, por lo cual, las drogas sensibilizadoras de insulina han ocupado un lugar importante en el tratamiento farmacológico del SOP.

Existen dos clases de agentes sensibilizadores de insulina: las biguanidas (metformina) y las glitazonas (rosiglitazona y pioglitazona).²²

Indicaciones terapéuticas de la metformina en el SOP

La administración de metformina se recomienda en los siguientes casos:

1. Pacientes con DM2, prediabetes (glucosa en ayunas alterada o intolerancia a la glucosa) y/o síndrome metabólico cuando los cambios de estilo de vida no son suficientes para inducir mejoría metabólica.
2. Para promover el retorno de la ciclicidad menstrual y ovulación.
3. Pacientes con irregularidades menstruales que no desean tomar contraceptivos orales o que tengan contraindicaciones para el uso de estos agentes.
4. Para mejorar las tasas de ovulación y embarazo en mujeres con SOP anovulatorias con IMC <30g/ m2, con infertilidad sin otros factores asociados
5. En pacientes con resistencia ovulatoria al citrato de clomifeno.
6. Como coadyuvante en la inducción de ovulación para disminuir el riesgo de hiperestimulación ovárica en pacientes durante procedimientos de fertilización in vitro.
7. Pacientes embarazadas con diabetes gestacional.
8. Primer trimestre del embarazo, en aquellas pacientes que lograron embarazo bajo tratamiento con metformina, podría disminuir la frecuencia de aborto.
9. No se recomienda su uso para el tratamiento de las manifestaciones cutáneas del hiperandrogenismo.

La dosis terapéutica varía entre 1 500-2 550 mg/d en la formulación convencional y de 2 000 mg en la preparación XR (extended release). Es necesaria su titulación, con incrementos de 250 mg/semana, con las comidas, hasta la dosis indicada.

La absorción de metformina es dosis dependiente y su biodisponibilidad es de un 50 % - 60 % debido a su unión a la pared intestinal o depuración pre- sistémica. La dosis terapéutica debe ajustarse de acuerdo al índice de masa corporal y resistencia a

la insulina; comparado con las mujeres obesas, las pacientes no obesas responden con mayor descenso de la insulinemia, andrógenos y ciclicidad menstrual.¹⁴

Efectos secundarios

Diarrea, náuseas, molestia abdominal afectan hasta un 50 % de los pacientes.

Un 10 % - 30 % de los pacientes a largo plazo pueden desarrollar mala absorción de vitamina B12, la cual se puede expresar clínicamente por entumecimiento, parestesias, macroglosia, cambios de conducta y anemia perniciosa; su administración está contraindicada en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, hepática y/o renal y sepsis.

La acidosis láctica es rara y se presenta con mayor frecuencia en las condiciones clínicas previamente señaladas. Se recomienda realizar pruebas de función hepática y renal antes de su prescripción y anualmente durante el tratamiento. En mujeres con SOP se ha demostrado que el tratamiento por más de 6 meses no tiene efectos adversos aun cuando los valores basales de hígado o riñón estén ligeramente elevados.

La interrupción del tratamiento a largo plazo se asocia con reversión rápida de los efectos metabólicos. Perfil de seguridad: fármaco clase B.¹⁶

7.6.7 Pacientes sin deseo de embarazo

Anticonceptivos orales (ACO):

Existen varias opciones para tratar los trastornos menstruales, pero la que más se utiliza son los ACO combinados en dosis bajas como tratamiento a largo plazo. Además, es considerado el tratamiento de primera línea para los trastornos menstruales. Estos suprimen la secreción de gonadotropina y la producción de andrógenos ováricos y el componente estrogénico aumenta la producción hepática de globulina fijadora de hormona sexual, disminuyendo la disponibilidad de andrógenos. Confieren protección endometrial y reducen el crecimiento de vello terminal.

Progestinas:

Los ACO de progesterona o Dispositivos Intrauterinos (DIU) que contienen progestina, son una alternativa para la protección endometrial, pero están asociadas con patrones de sangrado anormal entre el 50% y el 89% de los casos.

Agentes sensibilizantes a la insulina:

La metformina es una biguanida que actúa disminuyendo la producción hepática de glucosa, incrementa la sensibilidad a la insulina produciendo una mayor captación periférica. Se utiliza como terapia de segunda línea particularmente en mujeres con contraindicación para el uso de ACO, pero no ha demostrado que proteja el endometrio. Además, es una alternativa potencial para restaurar la ciclicidad menstrual en el 50% de las mujeres con SOP.¹¹

7.6.8 Pacientes con deseo de embarazo

No existe un esquema para guiar las elecciones iniciales y posteriores de los métodos de inducción de la ovulación en mujeres con SOP. La sociedad estadounidense de medicina reproductiva y sociedad europea de reproducción y embriología (ASRM/ESHRE) recomiendan que se debe enfatizar en la importancia de modificadores de estilo de vida, dejar de fumar y reducir el consumo de alcohol.

Citrato de clomifeno

Anteriormente se consideraba como el tratamiento de primera línea para la inducción de la ovulación. La dosis es de 50 mg a 100 mg por día por 5 días, iniciando entre el día 2 a 5 de la menstruación, la cual puede ser inducida con progesterona si fuera necesario. Entre un 20% y 40% tendrá un embarazo a los 6 meses de iniciado el tratamiento. Sin embargo, se ha evidenciado que suele ser menos efectivo para las tasas de nacimientos vivos que el letrozol.

Letrozol:

Se recomienda como tratamiento de primera línea sobre el clomifeno, independiente del IMC de la paciente, principalmente en paciente oligoovulatoria. Dosis de inicio es de 2.5 mg por 10 días, que se puede ir aumentando hasta 7.5 mg . Está asociada a gestaciones gemelares.

Gonadotropinas:

Se utiliza en mujeres que el citrato de clomifeno ha fallado. La terapia de dosis bajas con gonadotropinas ofrece más altas tasas de ovulación y desarrollo monofolicular con riesgo significativamente menor de síndrome de hiperestimulación ovárica.

Perforación ovárica:

Se recomienda como tratamiento de segunda línea. Se realiza una perforación ovárica laparoscópica con láser o diaterna en mujeres subfértiles con anovulación y SOP indeterminado. Los efectos a largo plazo de la perforación ovárica laparoscópica sobre la función ovárica no están claros. No hay evidencia disponible que sugiera que mejora las tasas de nacimiento vivos cuando se utilizan solo o en combinación con citrato de clomifeno.¹⁹

Anticoncepción hormonal: se recomienda métodos de anticoncepción hormonal (pastilla, anillo vaginal o parche) como tratamiento de primera línea para el manejo del acné/hirsutismo y las disregulaciones menstruales. Se recomienda también el cribado de contraindicaciones de anticoncepción hormonal, aunque no existe una indicación con mayor grado de recomendación sobre las demás para el tratamiento del SOP, pero el riesgo-beneficio puede ser variable entre preparados y fórmula.

En las mujeres con síndrome de ovario poliquístico la progesterona se encuentra disminuida y la producción ovárica de andrógenos. Algunos progestágenos poseen efectos antiandrogénicos, dado que antagonizan efectos de los receptores androgénicos y/o inhiben la actividad de la 5-alfa-reductasa. Se recomienda el uso de ciclos largos de tratamiento para evitar el efecto rebote en estas pacientes.

Metformina

Se recomienda evitar la metformina como primer escalón terapéutico para el tratamiento sistemático de manifestaciones cutáneas, obesidad o manejo de complicaciones del embarazo. Sin embargo su uso sí se encuentra recomendado en pacientes con tolerancia anormal a la glucosa o diabetes mellitus tipo 2 que no respondan a medidas higiénico-dietéticas.

La AACE (American Association of Clinical Endocrinologists), en su posicionamiento de 2005, recomiendan metformina como primera opción terapéutica en estos casos, y considerar en el resto como segunda opción. En algunos casos de oligomenorrea, el inicio de metformina puede inducir la regularización de los ciclos y la ovulación Sin embargo, no hay evidencia de que aumente el porcentaje de recién nacidos vivos.

Inductores de la ovulación:

Para el tratamiento de infertilidad se recomienda el citrato de clomifeno o moduladores estrogénicos como el letrozol como tratamiento de la infertilidad de primera línea. Se recomienda el uso de metformina de forma coadyuvante en la

terapéutica de la infertilidad para prevenir el síndrome de hiperestimulación ovárica en las mujeres con SOP bajo tratamiento de fertilización in vitro.²

Otros fármacos:

Aunque los resultados son prometedores, la evidencia actual disponible no permite recomendar el uso sistemático de sensibilizadores de insulina como el inositol, o tiazolidindionas (dadas las dudas sobre su seguridad). También se contraindica el uso de estatinas para el tratamiento de la anovulación y el hiperandrogenismo hasta que nuevos estudios demuestren un índice riesgo-beneficio adecuado.

Situaciones especiales

Adolescencia

En adolescente se recomienda el uso de anticoncepción hormonal como tratamiento de primer escalón para el tratamiento de síntomas anovulatorios, acné, hirsutismo o para prevención del embarazo. Se recomiendan cambios higiénico-dietéticos (dieta de restricción calórica y ejercicio) con el objetivo principal de ayudar a las posibles complicaciones asociadas al SOP (Sobrepeso y Obesidad).

Se recomienda el uso de metformina en caso de síndrome metabólico o intolerancia oral a glucosa. Se requieren más estudios para comprobar la duración óptima del tratamiento con metformina o anticoncepción hormonal. En mujeres en premenarquia con criterios analíticos de hiperandrogenismo y desarrollo puberal avanzado (Tanner mayor o igual a IV en desarrollo mamario) se recomienda usar anticoncepción hormonal.

SOP y gestación

En lo referente a la gestación, no existe evidencia de que metformina mejore los resultados obstétricos en administración preconcepcional, pero durante la gestación parece que podría ser beneficiosa, aunque existe controversia al respecto. Puede considerarse su uso en pacientes seleccionados.²⁶

Tratamiento

Pacientes con SOP pueden presentar múltiples anormalidades y alteraciones metabólicas que son consideradas como factores de riesgo (obesidad, resistencia a la insulina, dislipidemia e intolerancia a la glucosa). En efecto, el tratamiento más importante y de primera línea en la mayoría de las pacientes con esta patología es la

pérdida de peso porque se ha demostrado que puede restaurar los ciclos ovulatorios y mejorar el riesgo metabólico.

La meta para estas pacientes es disminuir las características hiperandrogénicas, disminuir el riesgo cardiovascular y de desarrollar diabetes tipo 2, prevenir una hiperplasia endometrial y carcinoma (ocurre por el resultado de la anovulación crónica), anticonceptivos orales para aquellas pacientes que no busquen un embarazo, así como inducir ovulación en aquellas que desean un embarazo.

El primer paso en el tratamiento está relacionado con los cambios en el estilo de vida como realizar dieta y ejercicio. Posteriormente, se debe elegir el tratamiento adecuado dependiendo de los síntomas de cada paciente. En el 2020, se realizó una revisión sistémica de los efectos del ejercicio a nivel hormonal en pacientes con SOP, donde se compararon resultados de diferentes actividades físicas como ejercicio aeróbico, entrenamiento a intervalos de alta intensidad, entrenamiento de resistencia progresiva o de fuerza, yoga, entre otros.

En este se evidenció cómo cada tipo de actividad altera en cierta medida el nivel de hormonas en estas mujeres; por ejemplo, el ejercicio aeróbico, especialmente consistente y a largo plazo, ayuda a mejorar la sensibilidad a la insulina. No obstante, entrenamientos de resistencia y fuerza son los que han demostrado una mejora en los andrógenos.¹

Con respecto a prácticas que han venido en auge, como lo es el yoga, parece que pueden tener un impacto positivo con respecto a la sensibilidad de insulina y niveles de andrógenos; pero se requieren más estudios. Debido a esto, es importante considerar el ejercicio físico constante en pacientes con esta patología, inclusive se ha visto que el tipo de ejercicio a realizar puede ser variado y siempre es beneficio.

Los anticonceptivos orales combinados son la terapia farmacológica de primera elección para pacientes con hiperandrogenismo y disfunción menstrual, además para la prevención del embarazo. Estos se han asociado con un aumento del tromboembolismo venoso en todas las usuarias, pero especialmente las que padecen de obesidad y es algo que se debe tomar en cuenta.

En los pacientes que presentan resistencia a la insulina/diabetes tipo 2, las biguanidas (metformina) y tiazolidenidionas (pioglitazona, rosiglitazona) pueden reducir los niveles de insulina en estas pacientes. Asimismo, estos fármacos pueden reducir la producción de andrógenos en el ovario y así restaurar el ciclo menstrual normal. La metformina no se recomienda como primera línea de tratamiento en esta patología ya

que su uso no está aprobado para el SOP, no obstante, es un tratamiento comúnmente prescrito para este síndrome.

Aunque el síndrome de ovario poliquístico no tiene cura, hay varias formas de tratarlo y controlarlo.⁵

Dieta y ejercicio físico

Si una chica tiene sobrepeso u obesidad, el médico recomendará hacer cambios en el estilo de vida. Perder peso puede ir muy bien para atenuar muchos de los problemas de salud relacionados con el síndrome de ovario poliquístico, como la hipertensión y la diabetes. A veces, solo con perder peso, se consigue restaurar a la normalidad en las concentraciones hormonales, lo que hace que muchos síntomas desaparezcan o disminuyan de gravedad.

Tu médico o bien un nutricionista o dietista titulado puede analizar lo que comes y tu nivel de ejercicio y de actividad física a fin de diseñar un programa para perder peso hecho a tu medida. El ejercicio físico es muy importante para mejorar la sensibilidad de tu cuerpo a la insulina e impedir el avance de la diabetes.

A veces, los médicos recetan medicamentos para tratar el síndrome de ovario poliquístico. Al principio, el médico puede recetar píldoras anticonceptivas para ayudar a controlar las concentraciones de andrógenos en el cuerpo y a regular el ciclo menstrual. Las píldoras anticonceptivas pueden ayudar a controlar el acné y el crecimiento excesivo del vello corporal en algunas chicas, pero no funcionan en todos los casos. Puede costar hasta 6 meses determinar si el tratamiento con píldoras anticonceptivas resulta eficaz.

Los antiandrógenos también se utilizan para tratar este síndrome. Estos medicamentos contrarrestan los efectos del exceso de andrógenos en el cuerpo de la chica, y pueden ayudar a tratar los problemas en la piel y el crecimiento excesivo del vello corporal.

La metformina, un medicamento que se utiliza para tratar la diabetes, puede reducir la concentración de insulina en sangre. A algunas chicas con síndrome de ovario poliquístico, este medicamento las ayuda a controlar la ovulación y las concentraciones de andrógenos. Esto les puede regularizar los ciclos menstruales.²⁵

La medicación siempre se debe combinar con los cambios en el estilo de vida recomendados por el médico.

El tratamiento para el síndrome de ovario poliquístico se centra en abordar tus inquietudes personales, como la infertilidad, el hirsutismo, el acné o la obesidad. El tratamiento específico podría requerir cambios en el estilo de vida o en los medicamentos.⁴

El médico puede recomendarte que bajes de peso con una alimentación baja en calorías combinada con actividad física moderada. Incluso una reducción moderada del peso (por ejemplo, perder el 5 por ciento del peso corporal) puede mejorar la afección. Perder peso también mejora la eficacia de los medicamentos que el médico te recomienda para el síndrome de ovario poliquístico, y puede ayudarte a tratar la infertilidad.

Para regular tu ciclo menstrual, el médico podría recomendarte lo siguiente:

- **Píldoras anticonceptivas combinadas.** Las píldoras que contienen estrógeno y progestina disminuyen la producción de andrógenos y regulan el estrógeno. Al regular tus hormonas, es posible que se reduzca el riesgo de cáncer de endometrio y se corrija el sangrado anormal, el crecimiento excesivo de vello y el acné. Como alternativa a las píldoras anticonceptivas, puedes usar un parche cutáneo o un anillo vaginal que contiene una combinación de estrógeno y progestina.
- **Terapia con progestina.** Tomar progestina durante 10 a 14 días cada uno o dos meses puede regular tus períodos y protegerte contra el cáncer de endometrio. La terapia con progestina no mejora los niveles de andrógeno ni previene el embarazo. La minipíldora que contiene solo progestina o el dispositivo intrauterino que contiene progestina son mejores opciones si además no quieres quedar embarazada.

Para ayudarte a ovular, el médico puede recomendarte lo siguiente:

- **Clomifeno.** Este medicamento oral antiestrógeno se toma durante la primera parte del ciclo menstrual.
- **Letrozol (Femara).** Este tratamiento para el cáncer mamario puede funcionar para estimular los ovarios.
- **Metformina.** Este medicamento oral para la diabetes tipo 2 mejora la resistencia a la insulina y reduce sus niveles. Si no quedas embarazada mientras tomas

clomifeno, es posible que el médico te recomiende que agregues metformina. Si tiene prediabetes, la metformina también puede retrasar el avance a diabetes tipo 2 y ayudarte a perder peso.

- **Gonadotropinas.** Estos medicamentos hormonales se aplican mediante inyección.

Para reducir el crecimiento excesivo del cabello., tu médico podría recomendarte lo siguiente:

- **Píldoras anticonceptivas.** Estas píldoras disminuyen la producción de andrógenos que pueden causar un crecimiento excesivo del cabello.
- **Espironolactona (Aldactone).** Este medicamento bloquea los efectos del andrógeno en la piel. La espironolactona puede causar defectos congénitos, por lo que se requiere un método anticonceptivo eficaz mientras se toma este medicamento. No se recomienda si estás embarazada o planeas quedar embarazada.
- **Eflornitina (Vaniqa).** Esta crema puede retardar el crecimiento del vello facial en las mujeres.
- **Electrólisis.** Se inserta una pequeña aguja en cada folículo piloso. La aguja emite un pulso de corriente eléctrica para dañar y con el tiempo destruir el folículo. Es posible que necesites múltiples tratamientos.³

El síndrome del ovario poliquístico (SOP) no tiene curación y no desaparece por sí solo. El objetivo del tratamiento del SOP es aliviar los síntomas y prevenir las posibles complicaciones futuras. Las opciones dependen del tipo y gravedad de los síntomas y de la intención de quedarse embarazada. Debes hablar con tu médico respecto a las mejores opciones para tu situación.

- Dieta, ejercicio y mantener un peso saludable son las estrategias más importantes para tratar el SOP y ayudar a muchas mujeres a gestionar los síntomas. Estos cambios de estilo de vida se recomiendan para ayudar a disminuir la resistencia insulínica. El ejercicio regular y la comida saludable ayudarán a disminuir la presión arterial y el colesterol, así como también ayudarán a mejorar los problemas de la apnea del sueño. La disminución del consumo de cigarrillos u otros productos derivados del tabaco, también podrían disminuir la concentración de andrógenos.

- Los medicamentos como la metformina pueden recetarse para tratar la resistencia insulínica y la diabetes. La metformina puede ayudar también a regular los ciclos menstruales y favorecer la ovulación.

- Los antibióticos o los ácidos retinoicos se pueden usar para tratar el acné.
- Los anticonceptivos orales se pueden recetar para normalizar el periodo menstrual.
- Otras medicaciones también se pueden prescribir para:
 - Estabilizar las concentraciones de las hormonas.
 - Tratar el acné más grave y/o el exceso de vello.
 - Favorecer o inducir la ovulación.
 - Disminuir el riesgo de cáncer endometrial.

La depilación con cera, el afeitado, la crema depilatoria, la depilación eléctrica o los tratamientos con láser pueden usarse para eliminar el exceso de vello facial y corporal.²⁶

Fertilidad:

A pesar de que el tratamiento con metformina favorece la restauración de ovulación, su efectividad como inductor de ovulación es menor que el citrato de clomifeno, sin embargo, en pacientes con resistencia al clomifeno, la combinación con metformina mejora las tasas de ovulación y concepción y disminuye el riesgo de hiperestimulación ovárica. Algunos estudios observacionales indican que la metformina podría jugar un rol importante en la reducción de riesgo de aborto.

La seguridad del uso de metformina en el embarazo no se ha establecido; es conocido que atraviesa la placenta y sus concentraciones en el cordón umbilical son iguales o superiores a la concentración venosa materna; es eliminada del feto a través de su paso por la placenta hacia la circulación materna. Su uso en el embarazo es clasificado como Categoría B. Estudios de meta-análisis que han evaluado su uso en el primer trimestre del embarazo han mostrado no evidencia de malformaciones o defectos importantes en el recién nacido ni afecta el crecimiento pondo-estatural del producto en los primeros 18 meses de vida.

Estudios observaciones indican que su uso durante el embarazo parece reducir el riesgo de diabetes gestacional, sin embargo, meta-análisis reciente concluyó que el tratamiento con metformina no tiene un efecto significativo sobre el desarrollo de diabetes gestacional en mujeres con SOP. El tratamiento continuo durante el embarazo disminuye la necesidad de iniciar insulino terapia en los casos con diabetes gestacional.

A pesar de estos efectos favorables, hasta el presente no hay guías oficiales que recomienden su uso en la mujer embarazada.

Efectos cardiovasculares y marcadores de inflamación:

Disminuye las concentraciones circulantes de Proteína C Reactiva, marcador de inflamación conocido por estar elevado en las pacientes con SOP. Disminuye la liberación de IL-6 y IL-8 inducida por IL-1 β en células endoteliales, células del músculo liso de vasos y macrófagos.

Mejora la disfunción endotelial y disminuye las concentraciones séricas de dimetil arginina asimétrica (ADMA), el cual es un inhibidor de la oxido nítrico sintetasa. Disminuye las concentraciones de productos de glucosilación avanzada (AGE), los cuales son mediadores oxidativos de disfunción endotelial. Aumenta la vasodilatación mediada por flujo.

Disminuye las concentraciones de PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno-1) con subsiguiente efecto fibrinolítico, anti trombogénico.¹⁸

Terapias emergentes

Estatinas

La atorvastatina y simvastatina han sido utilizadas en el tratamiento de la dislipidemia asociada al SOP. Además de mejorar la dislipidemia, la combinación con metformina es más efectiva que el tratamiento con metformina para disminuir la glucemia e insulinemia en ayunas, c-LDL y triglicéridos.

Estudios recientes han reportado que la administración de estatinas reduce los niveles de testosterona, gonadotrofinas hipofisarias, pero sin mejoría clínica del hirsutismo; estos efectos se potencian por la administración conjunta con metformina. Las estatinas disminuyen la expresión de enzimas involucradas en la esteroidogénesis como 20,22 desmolasa, 17 α -hidroxilasa/17,20 liasa y 3 β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa en las células de la corteza adrenal. Además, las estatinas inhiben la proliferación de las células de la teca. Este fármaco es considerado categoría X y se justificaría su uso solo en pacientes con dislipidemia, asociada a tratamiento contraceptivo.

Inositol e isómeros

La resistencia a la insulina se ha asociado con 1) valores bajos de d-chiro-inositol (DCI) en plasma, orina y tejidos blanco de la acción de la insulina; 2) excreción urinaria

excesiva de mioinositol (MI); 3) deficiencia intracelular de MI en tejidos sensibles a la insulina. Lo anterior conlleva a una liberación defectuosa de inositol phosphoglycan (IPG) (segundo mensajero de la acción de la insulina).

En el SOP se ha mostrado depleción de los niveles plasmáticos de DCI, por lo cual, la suplementación de estos isómeros puede mejorar la disponibilidad celular para la producción de precursores IPG; mejora la resistencia a la insulina y síntomas clínicos. Diversos estudios clínicos han demostrado que la suplementación con DCI o MI disminuyen los niveles de LH, cociente LH/FSH, testosterona, restaura la ovulación y los ciclos menstruales; mejora hiperandrogenismo y manifestaciones cutáneas, disminuye índice HOMA, reduce la presión arterial sistólica, disminuye leptina, triglicéridos y cLDL, aumenta cHDL, disminuye el riesgo de diabetes gestacional.

Es conocido que las pacientes con SOP generalmente muestran ovocitos de mala calidad. Además de los beneficios endocrino metabólicos, estudios recientes han mostrado que el suplemento con MI o DCI mejora la calidad de ovocitos maduros en pacientes sometidas a tratamiento para fertilización asistida.²³

8. CONCLUSIONES

1. El síndrome de ovario poliquístico es una patología compleja caracterizada por hiperandrogenismo y anovulación, del cual no se ha podido saber en su totalidad el origen y fisiopatología que lo compone aunque mujeres con SOP en su mayoría presentan un fenotipo muy característico, con una variedad de signos y síntomas que llegan a repercutir en su vida cotidiana.
2. La anticoncepción hormonal combinada representa la mejor terapia para regularizar el ciclo menstrual y evitar las consecuencias a largo plazo de la anovulación crónica en paciente con SOP sin embargo en pacientes obesas con SOP debe evitarse el uso de ACO, ya que podrían agravar otros factores de riesgo cardiovascular.
3. El tratamiento debe ser individualizado y enfocado en la regulación de los trastornos menstruales y en el deseo de concebir de la paciente, ya que la prescripción del anticonceptivo debe ser de acuerdo al fenotipo metabólico e historia personal de cada paciente tomando en cuenta todos los antecedentes médicos.
4. Con los criterios ecográficos propuestos en el Consenso de Rotterdam de ≥ 12 folículos de 2-9 mm y/o volumen ovárico ≥ 10 mL en uno o ambos ovarios se puede sobre diagnosticar SOP. Se ha demostrado que el diagnóstico es altamente subjetivo debido a la gran disparidad en cuanto a las técnicas y criterios usados para cuantificar el número de folículos las cuáles no han podido ser reproducibles al realizar el análisis de los mismos.
5. Ningún método anticonceptivo está contraindicado en pacientes con SOP, los ACOs están indicados en pacientes con manifestaciones clínicas por exceso de andrógenos como hirsutismo, acné y seborrea, no existen evidencias de efectos metabólicos adversos, entre ellos, resistencia a la insulina o diabetes a excepción del inyectable con acetato de medroxiprogesterona trimestral que tiene un impacto negativo.
6. La vía transabdominal no es la más adecuada para realizar el conteo del número de folículos ováricos, de no ser posible usar otra vía se debe tomar el volumen ovárico ≥ 10 mL como único parámetro, ya que los ovarios de aspecto poliquísticos pueden ser detectados por vía transvaginal en el 75 % de las pacientes con algún signo clínico de SOP.

9. RECOMENDACIONES

1. La pérdida de peso y el aumento del ejercicio físico se recomiendan como terapia de primera línea ya que favorecen la disminución de los niveles de andrógenos y la normalización de los ciclos menstruales, los beneficios clínicos o metabólicos pueden observarse a las 12 semanas del inicio de dieta y ejercicio físico.
2. La pérdida de un 5-10% de peso en las pacientes adultas con Síndrome de Ovario Poliquístico y sobrepeso se traduce, en muchos casos, en la recuperación de la regla y la aparición de ciclos ovulatorios.
3. Con base en la evidencia actual, se recomienda una dieta hipocalórica, baja en grasa saturada y alta en fibra, con carbohidratos, predominantemente, de índice glucémico bajo, se recomienda 150 minutos por semana de actividad física en pacientes con Síndrome de Ovario poliquístico.
4. Las revisiones periódicas con el Ginecólogo desde la menarquia e inicio de vida sexual es fundamental para el reconocimiento y detección de procesos anexiales en inicios de la enfermedad.
5. La educación sexual tiene que ser de vital importancia para sociedad en donde nos encontramos, lo ideal sería aumentar el conocimiento sobre la patología de Síndrome de Ovario Poliquístico, tan presenta en mujeres en edad fértil.
6. El apego al tratamiento es fundamental para tener resultados positivos y a corto plazo, una comunicación constante con el especialista para resolver dudas y reevaluaciones es de vital importancia para no fracasar en el tratamiento farmacológico.

10. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	2020					2021								2022								
	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	
Elección del tema	X																					
Elaboración Plan de Monografía		X																				
Revisiones del plan de Monografía		X																				
Aprobación del Plan		X																				
Asignación de Revisor			X																			
Presentación a la COTRAG				X																		
Solicitud de Seminario I					X	X	X	X														
Seminario I									X													
Elaboración del Cuerpo de la Monografía									X	X	X	X	X	X	X							
Revisión informe final monografía																X	X	X	X			
Solicitud seminario II																				X	X	
Entrega del informe final																						X

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Bertha Estrella Cahueñas. Ovario Poliquístico su Complejidad. En: Ciencias Médicas. J Chem Inf Model. 2da ed. México. 2019;44(9):6–98.
2. Borbón Cordero MF, Robles Quirós F. Síndrome de Ovario Poliquístico. Rev Clínica Esc Med UCR-HSJD. [en línea] 2016; [Citado: 16 Ago 2020] 6(1): 7 - 134. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2016/ucr161q.pdf>
3. Builes, CA. Díaz, I. Castañeda, J. Péres LE. Revista Colombiana de Obstetricia y ginecología. Rev Col Obs y Gine [en línea]. 2020 [citado: 22 Ago 2020]; Doi: <http://doi.org/10.18597/issn.0034-74>.
4. Cabrera. E. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas. Rev Cub Inves Biomed [en línea]. 2019. [Citado: 15 Ago 2020]; 25: 1-15. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864->
5. Fonseca Villanea, C. Síndrome de Ovario Poliquístico. Revista Médica Sinergia. Rev Med Sin. [en línea] 2018; [citado: 10 Ago 2020] 9 – 15. Doi: <https://doi.org/10.31434/rms.v3i6.130>.
6. Hoffman L. Endocrinología de la reproducción, esterilidad y menopausia. En: Barbara L. Hoffman, John O. Schorge, Karen D. Bradshaw, Lisa M. Halvorson, Joseph I. Schaffer, Marlene M. Corton, editores. Williams Ginecología, 3ra ed. Mexico: McGraw-Hill, Interamericana. 2017. Cap. 15-22
7. Nölting M, Gulluzzo L, Pérez M, Correa M, López C, Miechi H, Consenso sobre síndrome de ovario poliquístico. Fed Argentina Soc Obstet Y Ginecol [en línea]. 2016; [Citado: 20 Ago 2020];10:69–76. Disponible en: http://www.fasgo.org.ar/archivos/consensos/ovario_poliq.pdf
8. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Revista del Estudio y tratamiento de la anovulación en el síndrome de ovarios poliquísticos. Rev Est y Trat de la Anov en SOP. [en línea]; 2017; [Citado: 12 Ago 2020]; 60(5):505-516.
9. Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo. Revista Consenso Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP). Rev Con Sind Ova Poli. [en línea] 2020; [Citado: 12 Ago 2020]: 18; 1 -18. Disponible en: <https://www.svemonline.org/libro-consenso-sindrome-de-ovario-poliquistico-sop-2016/>
10. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Polycystic Ovary Syndrome. ACOG. Poly Ova Syn. [en línea] 2020; [citado: 22 Ago 2020] Disponible en:

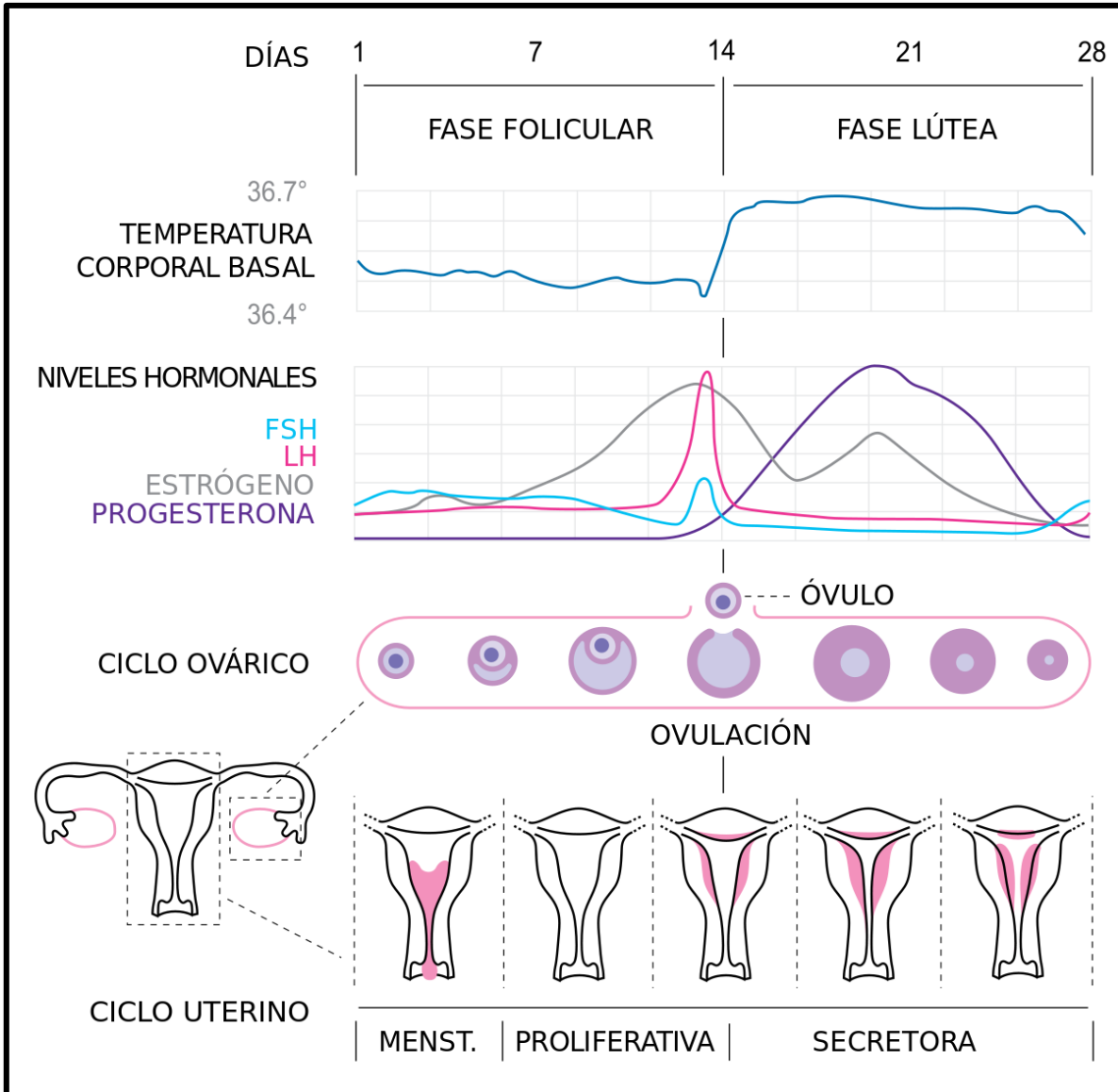
<https://www.acog.org/store/products/patienteducation/pamphlets/gynecologic-problems/polycystic-ovary-syndrome>.

11. Pacheco J. Ginecología y Obstetricia de Lima- Perú . Rev Gin Obs Lim Per. [en línea] 2016; [Citado: 14 Sep 2020] 4: 14 – 27. Doi: <http://doi.org/10.18597/issn.0034-74>.
12. Zeiguer B. Ginecología Infanto-juvenil. 3ª ed. Buenos Aires. 2017; 29: 1-16. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2016/ucr161q.pdf>.
13. Silber T, Munist M. Manual de Medicina de la Adolescente. OPS. 2ª edición. Estados Unidos. 2018. 12: 23- 44.
14. Rivling M, Martin R. Manual of Clinical Problems in Obstetrics and Gynecology. 4ª edition. USA. 2019; 40 (3): 6-22.
15. Lambrou N, Norse A. The Johns Hopkins Manual of Gynecology and Obstetrics. 2ª edición. USA: Ed Lippincott. Williams and Wilkins. 2019: 4-18.
16. Strasburger M, Brown R. Adolescent Medicine. Ped Clin NA 1997; 44 (6). Ed WB Saunders Company.
17. Sanfilippo J. Rev Pediatric and Adolescent Gynecology USA. Rev Ped Ado Gyn. [en línea] 2016; [Citado: 09 Sep 2020]; 14: 17. Doi: <https://doi.org/10.31434/rms.v3i6.130>.
18. Farinati A, Mormandi J. Infecciones en ginecología y obstetricia: Del diagnóstico al tratamiento. 3ª edición. Lima-Perú: Ed Pfizer. 2019. [Citado 23 Sep 2020] 9: 3- 20
19. Graef J. Manual de Terapéutica Pediátrica. Department of Medicine. The Children's Hospital, Boston. Salvat Editores SA. 4ª edición 2018. [Citado: 07 Sep 2020] 3: 16 – 93.
20. Parra J, Pinedo A, Távara L. Comportamiento reproductivo de las adolescentes. En: Tomo del X Congreso Peruano de Obstetricia y Ginecología. Lima-Perú 2016.
21. Braverman P, Polaneczky M. Adolescent Gynecology, Part I: Common Disorders. Ped Clin NA. 2ª edición. 2019; 46 (3).

22. Ríos R. Gestación en mujeres en edad fértil. Tesis de Maestría en Ginecología. Colombia. [en línea] 2017. [Citado: 25 Sep 2016]. 1: 4-45. Disponible en: http://www.tesis.gine.colombia.org.ar/archivos/consensos/ges_poliq.pdf.
23. Tang L. Revista Cubana Síndrome de Ovario Poliquístico en adolescentes. Rev Cub Sind Ova Pol. [en línea] 4ª edición. Cuba. 2017. [Citado: 11 Sep 2020] 12: 1 – 35. Doi: <https://doi.org/10.31434/rms.v3i6.130>.
24. Departamento de Gineco-Obstetricia del HNCH. Informes y Estadísticas Anuales. [en línea]. 2016. [Citado: 12 Sep 2020]; 11; 4-28. Disponible en: <https://www.infoestad.org/store/products/patienteducation/pamphlets/gynecologic-problems>.
25. Yinger N, et al. La actividad sexual y la maternidad en las adolescentes en América Latina y el Caribe. Riesgos y consecuencias. EE.UU. [en línea] 2018.[Citado: 02 Sep 2020] 16; 1 – 74 Doi: <http://doi.org/10.8551/issn.00-23-6756>.
26. Orias Vásquez M. Actualización del síndrome de ovario poliquístico. Rev.méd.sinerg. [Internet]. 1 de febrero de 2021 [citado 11 de agosto de 2021];6(2):e648.Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/648>.
27. Kriebel Haehner,M., Morún Calvo, D.,Rodríguez Alfaro, A.,& Zúñiga Villegas, A. Síndrome de ovario poliquístico, hiperandrogenismo, irre-(2021). [Citado 10 de septiembre de 2021] SÍNDROME-Igularidad menstrual, resistencia a la insulina.DE OVARIO POLI-QUÍSTICO. Revista Ciencia Y Salud, 5(2),Pág.71-81.
28. Christopher R. McCartney, M.D. and John C. Marshall, M.B., Ch.B., M.D. Center for Research in Reproduction and the Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville. [Citado 20 de septiembre de 2021].
29. Fung Liliana. Diagnóstico clínico y bioquímico del síndrome de ovario poliquístico. Rev Obstet Ginecol Venez [Internet]. 2016 Jun [citado 2021 Ago 24] ; 76(Suppl 1): S25-S34. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S004877322016000300006&lng=es.

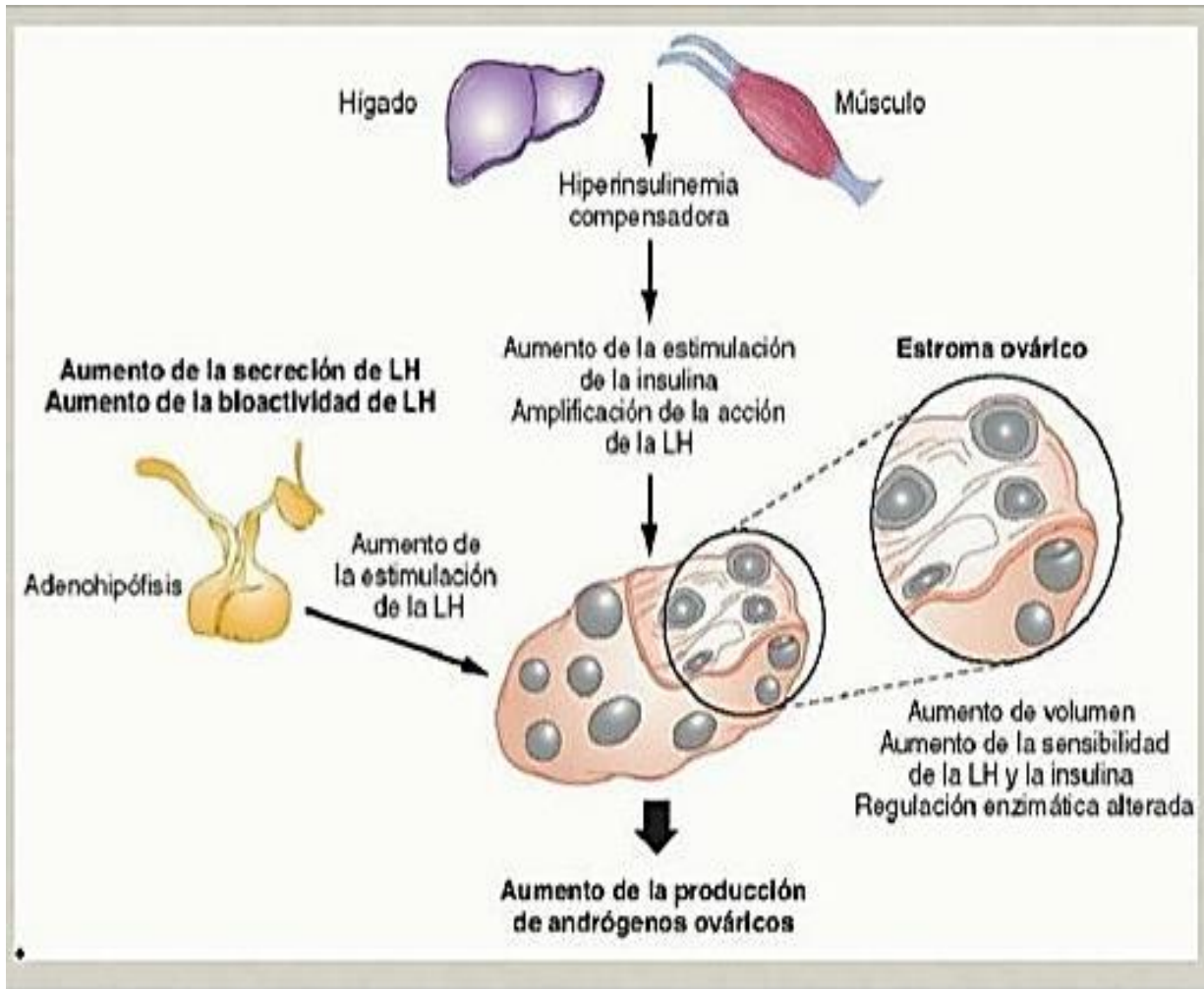
12. ANEXOS

12.1 CILO OVÁRICO Y HORMONAL



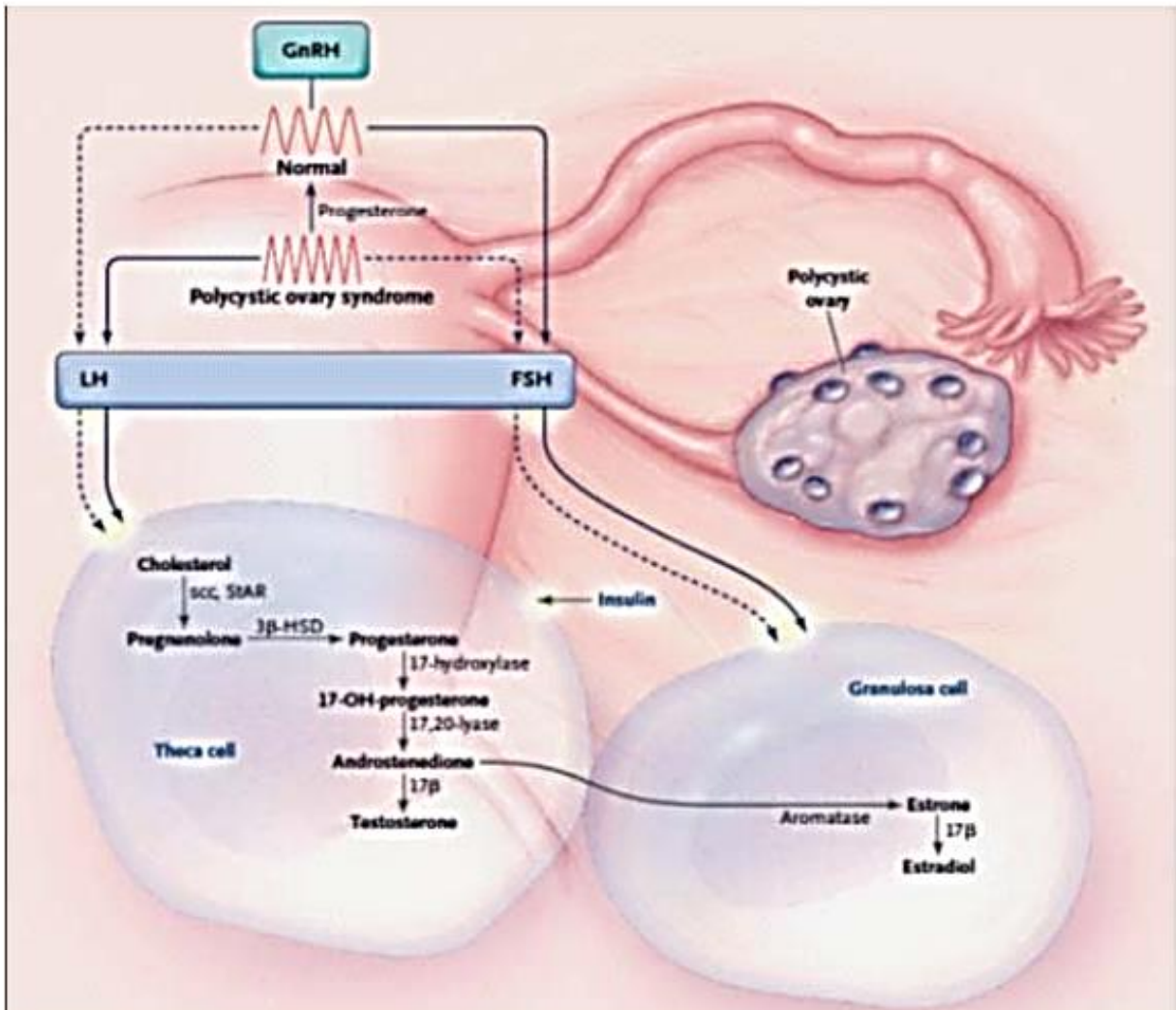
Fuente: Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología. 2017.

12.2 FISIOPATOLOGIA DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA



Fuente: Guía Venezolana de Obstetricia. 2020.

12.3 FISIOPATOGENIA INTRINSECA DEL EJE HORMONAL HIPOFISIS – OVARIO EN EL SINDROME DE OVARIO POLIQUISTICO



Fuente: Revista de Ciencias de la Salud CUCS de la Universidad de Guadalajara. 2018.