

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA.  
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS.  
CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO  
COMISIÓN DE TRABAJO DE GRADUADOS**



**“SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO COMO CAUSA DE INFERTILIDAD”**

**TESIS**

**PRESENTADA A LAS AUTORIDADES DEL CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN  
MARCOS**

**POR**

**LAURA CECILIA BARRIOS SÁNCHEZ**

**PREVIO A CONFERIRSELE EL TÍTULO DE MÉDICO Y CIRUJANO EN EL GRADO  
DE LICENCIATURA.**

**ASESORA:**

**DRA. SILVIA ALEJANDRA MIRANDA VELÁSQUEZ  
ESPECIALISTA EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA  
COLEGIADO NO. 13,748**

**REVISORA:**

**DRA. YENIFER LUCRECIA VELÁSQUEZ OROZCO  
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA  
COLEGIADO NO. 22,931**

**COORDINADOR DE LA COTRAG:**

**PHD. DR. JUAN JOSÉ AGUILAR SÁNCHEZ  
EXPERTO EN INVESTIGACIÓN Y EDUCACIÓN  
COLEGIADO NO. 2,343**

**“ID, Y ENSEÑAD A TODOS”**

**SAN MARCOS, NOVIEMBRE 2,024.**

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

**AUTORIDADES UNIVERSITARIAS  
MIEMBROS DEL CONSEJO DIRECTIVO**

<b>DIRECTOR:</b>	MsC. Juan Carlos López Navarro.
<b>SECRETARIO CONSEJO DIRECTIVO:</b>	Licda. Astrid Fabiola Fuentes Mazariegos.
<b>REPRESENTANTE DOCENTES:</b>	Ing. Agr. Roy Walter Villacinda Maldonado.
<b>REPRESENTANTE ESTUDIANTIL:</b>	Lic. Oscar Alberto Ramírez Monzón.
<b>REPRESENTANTE ESTUDIANTIL:</b>	Br. Luis David Corzo Rodríguez.

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

**MIEMBROS DE LA COORDINACIÓN ACADÉMICA**

PhD. Dr. Robert Enrique Orozco Sánchez	Coordinador Académico.
Ing. Agr. Carlos Antulio Barrios Morales	Coordinador Carrera de 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 Ruíz	Coordinadora Carrera de Trabajo Social, Técnico y Licenciatura.
Ing. Víctor Manuel Fuentes López	Coordinador Carrera de Administración de Empresas, Técnico y Licenciatura.
Lic. Mauro Estuardo Rodríguez Hernández	Coordinador Carrera de Abogado y Notario y Licenciatura en Ciencias Jurídicas y Sociales.
Dr. Byron Geovany García Orozco	Coordinador Carrera de Médico y Cirujano.
Lic. Nelson de Jesús Bautista López	Coordinador Pedagogía Extensión San Marcos.
Licda. Julia Maritza Gándara González	Coordinadora Extensión Malacatán.
Licda. Mirna Lisbet de León Rodríguez	Coordinadora Extensión Tejutla.
Lic. Marvin Evelio Navarro Bautista	Coordinador Extensión Tacaná.

PhD. Dr. Robert Enrique Orozco Sánchez	Coordinador Instituto de Investigaciones del CUSAM.
Lic. Mario René Requena	Coordinador de Área de Extensión.
Ing. Oscar Ernesto Chávez Ángel	Coordinador Carrera de Ingeniería Civil.
Lic. Carlos Edelmar Velázquez González	Coordinador Carrera de Contaduría Pública y Auditoría.
Ing. Miguel Ámilcar López López	Coordinador extensión Ixchiguan.
Lic. Danilo Alberto Fuentes Bravo	Coordinador Carrera de Profesorado Primaria Bilingüe Intercultural.
Lic. Yovani Alberto Cux Chan	Coordinador Carreras Sociología, Ciencias Políticas y Relaciones Internacionales.

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

**COORDINACIÓN DE LA CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO**

**COORDINADOR DE LA  
CARRERA**

Dr. Byron Geovany García Orozco.

**COORDINACIÓN DE CIENCIAS  
BÁSICAS**

Ing. Genner Alexander Orozco González.

**COORDINACIÓN DE CIENCIAS  
SOCIALES**

Licda. María Elisa Escobar Maldonado.

**COORDINACIÓN DE  
INVESTIGACIÓN**

PhD. Dr. Juan José Aguilar Sánchez.

**COORDINACIÓN DE CIENCIAS  
CLÍNICAS**

Dra. Gloria Bonifilia Fuentes Orozco.

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

**MIEMBROS DE LA COMISIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN**

<b>PRESIDENTE</b>	PhD. Dr. Juan José Aguilar Sánchez.
<b>SECRETARIA</b>	Licda. María Elisa Escobar Maldonado.
<b>SECRETARIO</b>	Ing. Genner Alexander Orozco González. Dr. Manglio Alejandro Ruano Ruiz. Dra. María Elena Solórzano de León. Dra. María Rebeca Bautista Orozco. Dra. Damaris Hilda Juárez Rodríguez. Dra. María de los Ángeles Navarro Almengor. Dr. Milgen Herminio Tul Velásquez. Dr. Byron Geovany García Orozco. Dra. Migdalia Azucena Gramajo Pérez. Ing. Agr. Roy Walter Villacinda Maldonado. Dra. Yenifer Lucrecia Velásquez Orozco. Dra. Gloria Bonifilia Fuentes Orozco. Dra. Jenny Vannesa Orozco Míncuez. Dra. Lourdes Karina Orozco Godínez. Dr. Allan Cristian Cifuentes López. Dr. José Manuel Consuegra López. Dr. Leonel José Alfredo Almengor Gutiérrez. Dr. Miguel Ángel Velásquez Orozco.

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

**TRIBUNAL EXAMINADOR**

<b>DIRECTOR</b>	MsC. Juan Carlos López Navarro.
<b>COORDINADOR ACADÉMICO</b>	PhD. Dr. Robert Enrique Orozco Sánchez.
<b>COORDINADOR DE LA CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO</b>	Dr. Byron Geovany García Orozco.
<b>ASESORA</b>	Dra. Silvia Alejandra Miranda Velásquez
<b>REVISORA</b>	Dra. Yenifer Lucrecia Velásquez Orozco



**USAC**  
**TRICENTENARIA**  
Universidad de San Carlos de Guatemala  
Centro Universitario de San Marcos

San Marcos, 23 de agosto de 2,024

**Comisión de Trabajos de Graduación**  
**Centro Universitario de San Marcos**  
**Carrera Médico y Cirujano**

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

Por medio de la presente, me permito informarles que he tenido bajo mi cargo la asesoría del trabajo de graduación titulado “Síndrome de ovario poliquístico como causa de infertilidad” de la estudiante Laura Cecilia Barrios Sánchez, con No. De carné: 201542184.

Esta investigación cumple con los requisitos establecidos en el normativo de graduación de tesis de la Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de San Marcos, por lo que emito **DICTAMEN FAVORABLE** y solicito que proceda a la revisión y aprobación correspondiente para el trámite de examen general público.

Les agradezco su fina atención y buena consideración a la misma, sin más sobre el particular, como su atento servidor.

Dra. Silvia Alejandra Miranda Velásquez  
Bióloga de la Reproducción Humana  
INFERTILIDAD  
Colegiado: 13,748

f. \_\_\_\_\_

**Dra. Silvia Alejandra Miranda Velásquez**  
**Colegiado No. 13,748**  
**Especialista en biología de la reproducción humana**  
**Asesora de Tesis**



**USAC**  
**TRICENTENARIA**  
Universidad de San Carlos de Guatemala  
Centro Universitario de San Marcos

San Marcos, 20 de septiembre de 2,024

**Comisión de Trabajos de Graduación**  
**Centro Universitario de San Marcos**  
**Carrera Médico y Cirujano**

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

Por medio de la presente, me permito informarles que he tenido bajo mi cargo la revisión del trabajo de graduación titulado “Síndrome de ovario poliquístico como causa de infertilidad” de la estudiante Laura Cecilia Barrios Sánchez, con No. De carné: 201542184.

Esta investigación cumple con los requisitos establecidos en el normativo de graduación de tesis de la Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de San Marcos, por lo que emito **DICTAMEN FAVORABLE** y solicito que proceda a la revisión y aprobación correspondiente para el trámite de examen general público.

Les agradezco su fina atención y buena consideración a la misma, sin más sobre el particular, como su atento servidor.

*Dra. Yenifer Lucrecia Velásquez Orozco*  
MSc. GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA  
Colegiado No. 22,931

f. \_\_\_\_\_

**Dra. Yenifer Lucrecia Vélasquez Orozco**  
**Colegiado No. 22,931**  
**Especialista en Ginecología y Obstetricia**  
**Revisora de Tesis**



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. 0119-2024, LOS QUE LITERALMENTE DICEN:

### ACTA No. 119-2024

En la ciudad de San Marcos, siendo las diecisiete horas, del día viernes treinta y uno de octubre del año dos mil veinticuatro, reunidos en el salón Pérgolas del Restaurante Cotzic de la Ciudad de San Marcos, 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 Ing. Genner Alexander Orozco González, **SECRETARIO**, que de ahora en adelante se le denominará COTRAG; además, integrantes de la terna evaluadora: Ing. Genner Alexander Orozco González, Dr. José Manuel Consuegra y Dra. Lourdes Karina Orozco Godínez; la estudiante **LAURA CECILIA BARRIOS SÁNCHEZ**, quien se identifica con el número de carnet dos mil quince, cuarenta y dos mil, ciento ochenta y cuatro (**201542184**), para motivos de la presente se le denominará **SUSTENTANTE**; Dra. Silvia Alejandra Miranda Velásquez que actúa como **ASESORA** y Dra. Yenifer Lucrecia Velásquez Orozco, que actúa como **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 **SUSTENTANTE LAURA CECILIA BARRIOS SÁNCHEZ**, previo a autorizar el Informe Final del Trabajo de Graduación, denominado: **"SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO COMO CAUSA DE INFERTILIDAD"** **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: **"SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO COMO CAUSA DE INFERTILIDAD"**; presenta la hoja de vida de su asesora y revisora y explica las razones de cómo elaboró el título de la Monografía Médica, el vídeo de aproximación al problema, árbol de problemas, causas directas e indirectas, efectos y sub-efectos del problema, objetivos, explica cada uno de los siete capítulos del contenido del informe final de graduación, metodología del trabajo, cronograma, conclusiones, recomendaciones, referencias bibliográficas y anexos. Al final compara los objetivos con cada una de las conclusiones y recomendaciones elaboradas. Cada uno de los aspectos fue presentado de manera ordenada y coherente. **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**, Dra. Lourdes Orozco, felicita a la sustentante y sugiere algunas correcciones en el desarrollo de los capítulos de su monografía, el Dr. José Consuegra felicita a la **SUSTENTANTE** y sugiere mejorar la redacción de las conclusiones, el Ing. Genner Alexander Orozco González felicita a la **SUSTENTANTE** y sugiere mejorar y profundizar sus recomendaciones. La **ASESORA** felicita a la **SUSTENTANTE** sobre todo por el manejo y preparación en el tema estudio; La **REVISORA** felicita a la **SUSTENTANTE** e indica de la importancia de la monografía. El **PRESIDENTE**, manifiesta que deben de hacerse correcciones sugeridas por la terna de COTRAG. **QUINTO**: El **PRESIDENTE** de la COTRAG, solicita a los miembros de la terna evaluadora la boleta de evaluación para verificar la calificación obtenida en el Seminario 2 de la **SUSTENTANTE** para trasladar la nota final y así poder deliberar sobre la **APROBACIÓN O REPROBACIÓN** del Informe Final de

Seminario 2 de Graduación de la SUSTENTANTE. En ese momento, los miembros de la TERNA DE EVALUACIÓN empiezan a revisar y a anotar algunos cambios en los informes de cada miembro tenía previamente, dichas observaciones y recomendaciones que son entregadas en los ejemplares del informe final a la SUSTENTANTE para que proceda a hacer los cambios. **SEXTO:** Se informa a la SUSTENTANTE, ASESORA y REVISORA del Trabajo de Graduación que la calificación asignada es de OCHENTA Y TRES PUNTOS (83) por lo tanto, se da por APROBADO el Seminario 2. Sin embargo, se les comunica a las partes que previo a la autorización del informe final, deberá hacer los cambios respectivos los cuales deben ser discutidos, revisados, presentados y autorizados por la ASESORA y REVISORA del Trabajo de Graduación, comunicárselo inmediatamente a la COTRAG. La ASESORA y REVISORA hacen las anotaciones correspondientes y agradecen por los aportes realizados al estudio por parte de la TERNA EVALUADORA y felicitan a la SUSTENTANTE por el resultado obtenido. **SÉPTIMO:** 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 al estudiante que fue **APROBADO EL SEMINARIO 2** de **LAURA CECILIA BARRIOS SÁNCHEZ**, titulado **"SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO COMO CAUSA DE INFERTILIDAD"**. Por lo cual, se **AUTORIZA** realizar los trámites correspondientes para la aprobación de la orden de impresión del informe final de graduación y trámites de graduación, previamente deberá realizar los cambios sugeridos. Concluyó la reunión en el mismo lugar y fecha, una hora después de su inicio, previa lectura que se hizo a lo escrito y enterados de su contenido y efectos legales, aceptamos, ratificamos y firmamos. **DAMOS FE.**

(FS) Laura Cecilia Barrios Sánchez, Dra. Silvia Alejandra Miranda Velásquez, Dra. Yenifer Lucrecia Velásquez Orozco, Dr. José Manuel Consuegra López, Dra. Lourdes Karina Orozco Godínez, Ing. Juan José Aguilar Sánchez e Ing. Genner Alexander Orozco González.

**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 CUATRO DÍAS DEL MES DE NOVIEMBRE DEL AÑO DOS MIL VEINTICUATRO.**

**"ID Y ENSEÑAD A TODOS"**



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



**CC. archivo**

**ESTUDIANTE:** LAURA CECILIA BARRIOS SÁNCHEZ  
**CARRERA:** MÉDICO Y CIRUJANO.  
CUSAM, Edificio.

Atentamente transcribo a usted el Punto **QUINTO: ASUNTOS ACADÉMICOS, inciso a) subinciso a.37) del Acta No. 020-2024**, de sesión ordinaria celebrada por la Coordinación Académica, el 06 de noviembre de 2024, que dice:

**“QUINTO: ASUNTOS ACADÉMICOS: a) ORDENES DE IMPRESIÓN. CARRERA: MÉDICO Y CIRUJANO. a.37)** La Coordinación Académica conoció Providencia No. CMCUSAM-122-2024, de fecha 4 noviembre de 2024, suscrita por el Dr. Byron Geovany García Orozco, Coordinador Carrera Médico y Cirujano, a la que adjunta solicitud de la estudiante: LAURA CECILIA BARRIOS SÁNCHEZ, Carné No. 201542184, en el sentido se le **AUTORICE IMPRESIÓN DEL TRABAJO DE GRADUACIÓN “SÍNDROME DE OVARIO POLIQUISTICO COMO CAUSA DE INFERTILIDAD”**, previo a conferírsele el Título de MÉDICO Y CIRUJANO. La Coordinación Académica en base a la opinión favorable del Asesor, Comisión de Revisión y Coordinador de Carrera, **ACORDÓ: AUTORIZAR IMPRESIÓN DEL TRABAJO DE GRADUACIÓN “SÍNDROME DE OVARIO POLIQUISTICO COMO CAUSA DE INFERTILIDAD”**, la estudiante: LAURA CECILIA BARRIOS SÁNCHEZ, Carné No. 201542184, previo a conferírsele el Título de MÉDICO Y CIRUJANO.”

Atentamente,

ID Y ENSEÑAD A TODOS



PhD. Robert Enrique Orozco Sánchez  
Coordinador Académico



c.c. Archivo  
REOS/ejle

## **DEDICATORIA.**

### **A MI PADRE CELESTIAL**

Por la vida, por la sabiduría e inteligencia que con tanto amor me dio, para enfrentar cada obstáculo a lo largo de esta carrera y darme la oportunidad de cumplir un sueño más en mi vida.

### **A MIS PADRES**

Donnal Rafael Barrios y María Estela Sánchez por ser una luchadora siempre, gracias por su amor incondicional, apoyo inquebrantable y sacrificios innumerables, sin el apoyo económico, sin su motivación y orientación este logro no habría sido posible. Todo lo que hoy soy, es gracias a ellos. Los amo infinitamente.

### **A MIS ABUELITOS**

Vidalina La Parra por su paciencia, amor, sus sabios consejos y su apoyo incondicional durante toda mi vida. Hector Barrios por sus consejos.

### **A MIS HERMANOS Y FAMILIA**

Quienes han estado al pendiente de mí y me han inspirado para lograr este objetivo.

### **A MI NOVIO**

Por su apoyo incondicional y compañía durante este proceso.

### **A MIS PACIENTES**

Personas a las cuales agradezco sinceramente por confiar en mí su salud y bienestar dándome la oportunidad de aprender y darme la dicha de servir con amor y empatía.

### **A MI ASESORA Y REVISORA**

Dra. Silvia Alejandra Miranda Velásquez y Dra. Yenifer Lucrecia Velásquez Orozco, gracias por el tiempo, comprensión y apoyo durante este proceso.

### **A MIS DOCENTES**

Quienes han sido guía en la base de mis conocimientos y ser parte importante de mi formación académica.

### **A MI CASA DE ESTUDIOS**

Universidad de San Carlos de Guatemala y especialmente a la Facultad de Ciencias Médicas del Centro Universitario de San Marcos por darme la oportunidad de formarme e instruirme como una profesional.

## ÍNDICE GENERAL.

Contenido	No. de página
1. TITULO.....	1
2. RESUMEN.....	2
3. INTRODUCCIÓN.....	4
4. NOMBRE DEL PROBLEMA.....	6
5. ARBOL DE PROBLEMA.....	7
6. OBJETIVOS.....	8
6.1. General:.....	8
6.2. Específicos:.....	8
7. CUERPO DE LA MONOGRAFÍA MÉDICA.....	9
7.1. CAPITULO 1: CARACTERISTICAS DE LOS OVARIOS.....	9
7.1.1. Embriología de los ovarios.....	10
7.1.2. Histología de los ovarios.....	11
7.1.3. Anatomía de los ovarios.....	14
7.1.4. Fisiología de la ovulación.....	16
7.1.4.1. Ciclo ovárico.....	18
7.1.4.2. Actividad hormonal de los ovarios.....	19
7.1.4.3. Esteroidogénesis ovárica.....	20
7.1.4.4. Células luteinizadas del cuerpo lúteo.....	21
7.2. CAPITULO 2: SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO.....	22
7.2.1. Etiología del síndrome de ovario poliquístico.....	23
7.2.2. Fisiopatología del síndrome de ovario poliquístico.....	26

7.2.3.	Clasificación del síndrome de ovario poliquístico según fenotipo. ....	30
7.3.	CAPITULO 3: MANIFESTACIONES CLINICAS DEL SINDROME DE OVARIO POLIQUISTICO.....	31
7.3.1.	Manifestaciones metabólicas. ....	32
7.3.2.	Manifestaciones reproductivas. ....	33
7.3.3.	Manifestaciones dermatológicas. ....	34
7.3.4.	Manifestaciones cardiacas. ....	35
7.3.5.	Manifestaciones psicológicas. ....	37
7.4.	CAPITULO 4: MECANISMOS RELACIONADOS A LA INFERTILIDAD EN EL SINDROME DE OVARIO POLIQUISTICO.....	38
7.4.1.	Bases genéticas. ....	39
7.4.2.	Epigenética. ....	43
7.4.3.	Actividad del eje neuroendocrino. ....	46
7.4.4.	Hiperandrogenismo. ....	48
7.4.5.	Alteraciones metabólicas. ....	49
7.4.6.	Alteraciones tempranas del desarrollo folicular. ....	50
7.4.7.	Detención prematura del desarrollo o arresto folicular. ....	52
7.4.8.	Inflamación crónica. ....	53
7.4.9.	Competencia/calidad ovocitaria. ....	54
7.4.10.	Disruptores endocrinos. ....	55
7.5.	CAPITULO 5: CRIBADO, DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN DE RIESGOS Y ETAPAS DE LA VIDA. ....	56
7.5.1.	Ciclos irregulares y disfunción ovulatoria. ....	59
7.5.2.	Hiperandrogenismo bioquímico. ....	60
7.5.3.	Hiperandrogenismo clínico. ....	61
7.5.4.	Ultrasonido y morfología del ovario poliquístico. ....	63

7.5.5. Hormona antimulleriana en el diagnóstico del Síndrome de Ovario Poliquístico.....	64
7.5.6. Variación étnica.....	65
7.5.7. Etapa de la vida de la menopausia. ....	66
7.5.8. Apnea obstructiva del sueño. ....	67
7.5.9. Hiperplasia y cáncer de endometrio.....	68
7.6. CAPITULO 6: PREVALENCIA, DETECCION Y MANEJO DE CARACTERISTICAS PSICOLOGICAS Y MODELOS DE ATENCION.....	69
7.6.1. Función psicosexual.....	70
7.6.2. Imagen corporal. ....	71
7.6.3. Trastornos de la alimentación. ....	72
7.6.4. Recursos de información, modelos de atención, consideraciones culturales y lingüísticas.....	73
7.7. CAPITULO 7: GESTION DEL ESTILO DE VIDA.....	74
7.7.1. Intervenciones dietéticas.....	75
7.7.2. Intervenciones de ejercicio.....	76
7.1.1. Factores que afectan el aumento de peso en el síndrome de ovario poliquístico.....	77
7.7.3. Estigma de peso. ....	78
7.8. CAPITULO 8: EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA INFERTILIDAD.....	79
7.8.1. Factores de riesgo previo a la concepción.....	80
7.8.2. Pruebas de permeabilidad tubárica.....	82
7.8.3. Letrozol.....	83
7.8.4. Citrato de clomifeno y metformina.....	84
7.8.5. Gonadotropinas.....	85
7.8.6. Cirugía ovárica laparoscópica.....	87

7.8.7. Fertilización in vitro y maduración in vitro.....	88
7.8.7.1. Protocolo de hormona liberadora de gonadotropina. ....	89
7.8.7.2. Metformina adyuvante.....	91
7.8.7.3. Maduración in vitro.....	92
7.8.7.4. Inositol.....	94
7.8.7.5. Agentes contra la obesidad.....	95
8. CONCLUSIONES .....	97
9. RECOMENDACIONES.....	99
10. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....	101
11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....	102
12. ANEXOS. ....	112

## ÍNDICE DE FIGURAS.

<b>Contenido</b>	<b>No. de páginas</b>
Figura 1. Árbol de problemas de monografía médica.....	7
Figura 2. Esquema de la estructura del ovario.....	15
Figura 3. Teoría de los dos triángulos para explicar las interrelaciones entre andrógenos, FSH, AMH y estrógenos.....	29
Figura 4. Escala de Ferriman-Gallwey modificada.....	112
Figura 5. Portada Artículo Científico Revista de Investigación Proyección Científica Centro Universitario de San Marcos.....	110

## ÍNDICE DE TABLAS.

<b>Contenido</b>	<b>No. de páginas</b>
Tabla 1. Criterios Diagnósticos y fenotipos del síndrome de ovario poliquístico. ....	57
Tabla 2. Criterios diagnósticos del síndrome de ovario poliquístico según el consenso de Rotterdam, avalado por el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos en el año 2012 .....	58
Tabla 3. Principales Gonadotropinas. ....	87
Tabla 4. Cronograma de actividades a realizar en la monografía médica.....	101
Tabla 5. Comparación entre los criterios para el Diagnostico de SOP.....	112

## **1. TITULO.**

**SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO COMO CAUSA DE INFERTILIDAD**

## 2. RESUMEN.

La infertilidad por anovulación es una de las complicaciones que se produce por el síndrome de ovario poliquístico. Estas mujeres tienen una tendencia a experimentar problemas en los ovarios que pueden causar infertilidad o afectar negativamente la posibilidad de quedar embarazadas. También se han identificado causas que obstaculizan la capacidad reproductiva de las mujeres, tales como la obesidad, el exceso de andrógenos y niveles elevados de la hormona luteinizante.

La causa del SOP se considera compleja y con múltiples factores. De hecho, incluye procesos ambientales, neurológicos, metabólicos, suprarrenales y ováricos; hay una conexión entre todos ellos. En realidad, la resistencia a la insulina está íntimamente ligada al desarrollo del síndrome de ovario poliquístico. También se han mencionado factores genéticos como responsables de su aparición. El diagnóstico de este síndrome se realiza a través de los criterios de Rotterdam.

Se han investigado diversos tratamientos conductuales, médicos y quirúrgicos para tratar la infertilidad causada por el SOP. El enfoque principal para tratar la infertilidad es el tratamiento de la anovulación. Sin embargo el tratamiento de este síndrome debe de realizarse de manera conjunta con otras especialidades como ginecología, endocrinología, especialistas en infertilidad y psicólogos.

Se realizó una monografía de tipo compilación de información actualizada sobre el síndrome de ovario poliquístico como causa de infertilidad, en la cual se realizó una revisión de 80 bibliografías, en donde se emplearon criterios de inclusión como: artículos en idioma inglés y español publicados del año 2018 al 2024, que pertenecen a bases de datos confiables como Pubmed, Scielo, UpToDate, revista médica Sinergia, medigraphic, Guía internacional basada en evidencia para evaluación y gestión de síndrome de ovario poliquístico 2023, Revista cubana de endocrinología.

**Palabras clave:** síndrome de ovario poliquístico, anovulación, infertilidad, hiperandrogenismo, insulino resistencia.

## SUMMARY.

Infertility due to anovulation is one of the complications that occurs due to polycystic ovary syndrome. These women have a tendency to experience ovarian problems that can cause infertility or negatively affect the ability to get pregnant. Causes that hinder the reproductive capacity of women have also been identified, such as obesity, excess androgens and high levels of luteinizing hormone.

The cause of PCOS is considered complex and has multiple factors. In fact, it includes environmental, neurological, metabolic, adrenal and ovarian processes; There is a connection between all of them. In fact, insulin resistance is closely linked to the development of polycystic ovary syndrome. Genetic factors have also been mentioned as responsible for its appearance. The diagnosis of this syndrome is made through the Rotterdam criteria.

Various behavioral, medical, and surgical treatments have been investigated to treat infertility caused by PCOS. The main approach to treating infertility is the treatment of anovulation. However, the treatment of this syndrome must be carried out jointly with other specialties such as gynecology, endocrinology, infertility specialists and psychologists.

A compilation type monograph of updated information on polycystic ovary syndrome as a cause of infertility was carried out, in which a review of 80 bibliographies was carried out, where inclusion criteria were used such as: articles in English and Spanish published in the year 2018 to 2024, which belong to reliable databases such as Pubmed, Scielo, UpToDate, Sinergia medical journal, medigraphic, International evidence-based guide for evaluation and management of polycystic ovary syndrome 2023, Cuban Journal of Endocrinology.

**Keywords:** polycystic ovary syndrome, anovulation, infertility, hyperandrogenism, insulin resistance.

### 3. INTRODUCCIÓN.

Uno de los problemas frecuentes de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico es la infertilidad. La oligo-anovulación suele estar presente en un 70% de las pacientes afectadas, y hoy en día este síndrome es la causa del 80% de la infertilidad por anovulación. Se trata de un trastorno endocrino-metabólico que afecta a mujeres en edad reproductiva, cuya principal base fisiopatológica es un excedente de producción de andrógenos.

La primera descripción del síndrome de ovario poliquísticos, la realizó Stein y Leventhal, en el año 1935, en la que se expuso a un grupo de pacientes quienes presentaban amenorrea, hirsutismo y obesidad. Desde un punto de vista anatomopatológico los ovarios de estas pacientes mostraban una morfología poliquística y se determinaba por la presencia de hiperplasia tecal y del estroma, junto a múltiples folículos atrésicos subcapsulares. Este síndrome es un cúmulo de manifestaciones clínicas que puede tener un origen fisiopatológico múltiple, hace que el estudio, evaluación y diagnóstico de sus repercusiones sea difícil.

Por lo que, todavía no existe un consenso universalmente aceptado para su diagnóstico, pero los criterios más utilizados son los planteados en el Consenso de Rotterdam, donde indican que es un diagnóstico de descarte y que se debe cumplir 2 de 3 criterios para su diagnóstico: hiperandrogenismo clínico o de laboratorio; oligo-anovulación; y aspecto poliquístico de los ovarios en el ultrasonido. Teniendo en cuenta esta definición, dependiendo de la unión de criterios que presente la paciente, se reconocen 4 fenotipos de Síndrome de ovario poliquístico. Otras sociedades presentan diferencias entre ellas, por ejemplo la Sociedad de Exceso de Andrógenos sustenta que el hiperandrogenismo es imprescindible para hacer el diagnóstico y el NIH no incluye el aspecto ecográfico en su definición.

Ciertos estudios poblacionales indican que las mujeres con síndrome de ovario poliquístico tienen la misma probabilidad de concebir que las mujeres sanas, sin embargo lo logran en edades más avanzadas, tienen un menor número de hijos, y tienen más probabilidades de requerir un tratamiento de fertilidad. Algunos estudios de cohorte proponen que pueden normalizar su función ovulatoria pasando los 35 años,

debido a los cambios endocrinos propios de esa edad, ya que la producción de andrógenos disminuye. Se sabe que si se realiza un diagnóstico oportuno de Síndrome de ovario poliquístico, el resultado reproductivo sugiere que la subfertilidad es tratable.

Existen pacientes con síndrome de ovario poliquístico que no logran un embarazo con inducción de ovulación y requieren de técnicas de reproducción asistida hasta 10 veces más. Así la calidad ovocitaria, la receptividad endometrial y otros mecanismos también se han postulado como factores que influyen en la infertilidad de este síndrome. Finalmente, en el embarazo ya sea espontáneo o secundario a un tratamiento, las pacientes con Síndrome de ovario poliquístico presentan más riesgo de complicaciones tales como diabetes gestacional, parto prematuro, restricción del crecimiento intrauterino y pre eclampsia.

No existe cura definitiva para el síndrome de ovario poliquístico, por lo que el tratamiento está enfocado en lograr una disminución de las morbilidades. La infertilidad causada por este síndrome, puede ser tratada; el letrozol suele ser tratamiento farmacológico de primera línea para infertilidad, mientras que el clomifeno solo o en combinación con metformina, gonadotropinas o cirugía ovárica ejecuta un papel como tratamiento de segunda línea. En falta de una indicación absoluta para la fertilización in vitro, a las mujeres con síndrome de ovario poliquístico e infertilidad anovulatoria se les puede brindar fertilización in vitro potencialmente con maduración in vitro, como terapia de tercera línea cuando otras terapias de inducción de la ovulación han fallado.

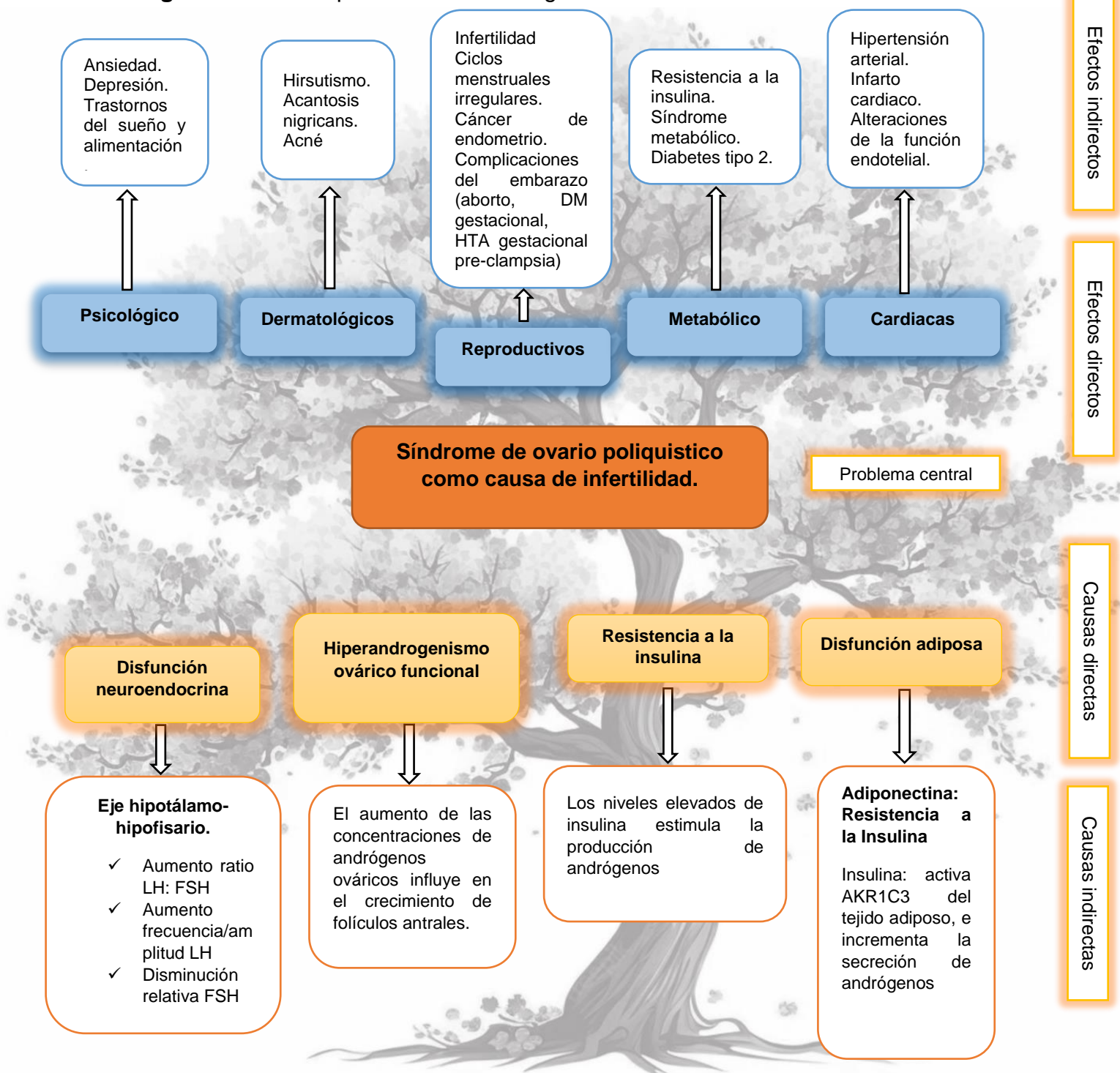
Teniendo en cuenta la alta prevalencia y el importante impacto en la salud reproductiva que tiene el síndrome de ovario poliquístico es conveniente continuar con investigaciones y tener mayor conocimiento global sobre este trastorno para brindar una atención óptima a los pacientes.

#### **4. NOMBRE DEL PROBLEMA.**

SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO.

## 5. ARBOL DE PROBLEMA.

Figura 1. Árbol de problemas de monografía médica.



Fuente: Elaborado por autor 2,023

## **6. OBJETIVOS**

### **6.1. General:**

- 6.1.1. Brindar información actualizada sobre el síndrome de ovario poliquístico como causa de infertilidad.

### **6.2. Específicos:**

- 6.2.1. Describir la fisiopatología del síndrome de ovario poliquístico.
- 6.2.2. Indicar las características clínicas de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico.
- 6.2.3. Identificar los riesgos que conlleva el síndrome de ovario poliquístico tanto en la salud reproductiva, como en el metabolismo.
- 6.2.4. Detallar el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico.
- 6.2.5. Conocer el tratamiento y manejo actualizado de la infertilidad y alteraciones metabólicas producidas por el del síndrome de ovario poliquístico.

## **7. CUERPO DE LA MONOGRAFÍA MÉDICA.**

### **7.1. CAPITULO 1: CARACTERISTICAS DE LOS OVARIOS.**

Los ovarios desempeñan funciones muy importantes en la vida de las mujeres reproductivamente maduras ya que ejercen una gran influencia en la homeostasis hormonal y en la función reproductiva. Se trata de órganos reproductivos femeninos y glándulas endocrinas cuyas funciones son reproducir los ovocitos y regular el estado hormonal. Cada mujer tiene dos ovarios, uno situado a cada lado del útero en la pelvis. Un ovario de una mujer madura tiene la forma y tamaño de una avellana y pesa entre 7 y 14 gramos.

Los ovarios están formados por una zona central y una zona periférica donde se localizan los folículos ováricos. En el periodo de la infancia la apariencia de los ovarios es lisa mientras que en la mujer adulta es rugosa. Los ovarios son glándulas que se encargan de la fabricación de los óvulos para la reproducción. Los óvulos se transportan desde los ovarios hasta llegar al útero mediante las trompas de Falopio, pequeños conductos que conectan a los ovarios con el útero. Si durante el trayecto el óvulo es fecundado por un espermatozoide se forma el cigoto que es alojado en el útero.<sup>2</sup>

Los ovarios producen estrógenos, progesteronas y cierta cantidad de testosterona, siendo estas hormonas encargadas de los caracteres sexuales femeninos, regular el ciclo menstrual y el embarazo. La patología que logra crear alteraciones tanto a nivel hormonal y reproductivo es el síndrome de ovario poliquístico, de acuerdo a diversos estudios actualmente se considera la causa más común de anovulación e hiperandrogenismo.

Para poder describir la patología y la semiología de este síndrome que afecta a los ovarios es importante tomar en cuenta que son múltiples los factores que condiciona el padecimiento de este síndrome, tales como factores genéticos, ambientales como lo es la dieta y el estilo de vida o la exposición a factores desencadenantes como lo es la obesidad.<sup>4</sup>

### **7.1.1. Embriología de los ovarios.**

El sexo del embrión queda definido genéticamente en el momento de la fecundación, las gónadas no adquieren características morfológicas masculinas o femeninas sino hasta la séptima semana del desarrollo embrionario. Las gónadas aparecen al inicio como un par de rebordes longitudinales, las crestas genitales o gonadales. Se forman a partir de la proliferación del epitelio y una condensación del mesénquima subyacente. Las células germinales no aparecen en las crestas genitales sino hasta la sexta semana del desarrollo.<sup>6</sup>

Las células germinales primordiales surgen del epiblasto, migran por la línea primitiva y a la tercera semana ya residen entre células del endodermo de la pared del saco vitelino en proximidad al alantoides. Durante la cuarta semana migran con movimientos ameboides por el mesenterio dorsal del intestino posterior, y alcanzan las gónadas primitivas al inicio de la quinta semana, para invadir las crestas genitales en la sexta semana. Si no alcanzan las crestas, las gónadas no se desarrollan o son rudimentarias. Así, las células germinales primordiales tienen un efecto inductor sobre el desarrollo de la gónada en ovario o testículo.

Ahora bien en los embriones femeninos con complemento cromosómico sexual XX y sin cromosoma Y, los cordones sexuales primitivos se disocian para formar cúmulos celulares irregulares. Estos cúmulos, que contienen grupos de células germinales primitivas, ocupan la porción medular del ovario. Más tarde desaparecen y son sustituidos por estroma vascular, que constituye la médula ovárica. El epitelio de superficie de la gónada femenina, a diferencia del de la masculina, sigue proliferando.

En la séptima semana da origen a una segunda generación de cordones, los cordones corticales, que penetran al mesénquima subyacente, pero permanecen cerca de la superficie. En el tercer mes estos cordones se dividen en cúmulos celulares aislados. Las células de estos cúmulos siguen proliferando y comienzan a rodear a cada ovogonia con una capa de células epiteliales denominadas células foliculares; juntas, las ovogonias y las células foliculares constituyen un folículo primordial.<sup>18</sup>

Así, puede afirmarse que el sexo genético de un embrión se define en el momento de la fecundación con base en si el espermatozoide porta un cromosoma X o uno Y. En embriones con una configuración cromosómica sexual XX los cordones medulares de las gónadas involucionan y se desarrolla una generación secundaria de cordones corticales. En embriones con complemento sexual XY los cordones medulares se transforman en cordones testiculares y no se desarrollan cordones corticales secundarios.

El descenso de las gónadas es considerablemente menor en el feto femenino que en el masculino, y los ovarios por último se establecen justo por debajo del borde de la pelvis verdadera. El ligamento genital craneal constituye el ligamento suspensorio del ovario, en tanto el ligamento genital caudal da origen al ligamento uteroovárico (ligamento del ovario propiamente dicho) y al ligamento redondo del útero. Este último se extiende hacia los labios mayores. <sup>6</sup>

### **7.1.2. Histología de los ovarios.**

De acuerdo con los estudios histológicos los ovarios están constituidos por una corteza y una medula, si se realiza un corte a través del ovario, esto permite obtener dos regiones bien definidas. La medula o región medular localizada en la porción central del ovario, creado por tejido conjuntivo laxo, una masa de vasos sanguíneos turtuosos, vasos linfáticos y nervios, en la periferia y rodeando la medula se localiza la corteza o región cortical, la cual contiene los folículos ováricos situados en tejido conjuntivo muy celular. En el estroma que se encuentra rodeando los folículos hay fibras de musculo liso dispersas, el final entre la medula y la corteza no está del todo bien claro. <sup>40</sup>

El ovario está cubierto por un epitelio germinativo en lugar de un mesotelio, por lo que la superficie del ovario está cubierta por una sola capa de células cubicas, y en algunas partes casi planas. Esta capa celular es conocida como epitelio germinativo, continúa con el mesotelio que reviste al mesovario. Se pensaba de forma incorrecta que el epitelio germinativo era el sitio de origen de las células germinativas durante el desarrollo embrionario.

Ahora bien se sabe actualmente que las células germinales primordiales (masculinas y femeninas) tienen un origen extragonadal, y que migran desde el saco vitelino embrionario hacia la corteza de la gónada embrionaria, donde se diferencian. Una capa de tejido conjuntivo denso la túnica albugínea, se localiza entre el epitelio germinativo y la corteza subyacente.<sup>7</sup>

Con respecto a los estudios histológicos del ovario se pueden identificar tres tipos básicos de folículos ováricos según su estado de desarrollo: folículos primordiales, folículos en crecimiento (subclasificados en folículos primarios, secundarios) y folículos maduros o de Graff. Dentro del ovario, los folículos se encuentran en todas las etapas del desarrollo, aunque predominan los folículos primordiales.

El folículo primordial es la etapa inicial del desarrollo folicular, luego este se transforma en un folículo en crecimiento, dando lugar a que el ovocito aumente de tamaño y las células aplanadas circundantes proliferan y se vuelven cúbicas, dando lugar al folículo primario, a medida que el ovocito crece, este suele secretar proteínas específicas que suelen unirse en una cubierta extracelular denominada zona pelúcida.<sup>41</sup>

La zona pelúcida suele estar compuesta por glucoproteínas que se adhieren a los espermatozoides capacitados e inducen la reacción acrosómica. Luego de la fusión de la membrana del espermatozoide con la membrana plasmática del ovocito (ovolema) las glucoproteínas se separan por acción de las metaloendoproteasas lo que provoca que las glucoproteínas ya no sean reconocibles para otros espermatozoides. Recién se torna visible cuando el ovocito, rodeado por una capa simple de células foliculares cúbicas o cilíndricas, ha alcanzado un diámetro de 50-80 micrómetros.

Las células foliculares suelen estratificarse para formar la capa granulosa del folículo primario, y esto pasa a través de una proliferación mitótica rápida, la capa simple de las células foliculares origina un epitelio estratificado, la membrana de la granulosa que acorrala al ovocito, las células foliculares se reconocen como células granulosas, la lámina basal se sustenta en la posición entre la capa más externa de las células foliculares, que se tornan cilíndricas, y el estroma de tejido conjuntivo. En cuanto proliferan las células granulosas, las células del estroma convierten una vaina

de tejido conjuntivo conocido como teca folicular, inmediatamente fuera de la lámina basal.<sup>6</sup>

La teca folicular se diferencia a su vez en dos capas conocidas como: la teca interna, siendo una capa interior muy vascularizada de células secretoras cubicas, las células de la teca interna tienen diferenciación completa contiene las características ultraestructurales típicas de las células que se encargan de la producción de esteroides y una gran cantidad de receptores de hormona luteinizante, en respuesta a la estimulación por la hormona luteinizante estas células sintetizan y secretan andrógenos precursores de los estrógenos. Mientras que la teca externa es la capa más exterior, contiene células de músculo liso y colágeno. Por lo tanto la maduración del ovocito se lleva a cabo en el folículo primario.

Numerosas microvellosidades irregulares se proyectan desde el ovocito hacia la zona pelúcida, al mismo tiempo las células granulosas desarrollan evaginaciones delgadas que se proyectan hacia el ovocito. En cuanto se incrementa el tamaño del ovocito, el folículo primario se hace más profundo en el estroma cortical sobre todo por proliferación de células granulosas, dentro de los factores necesarios para el crecimiento folicular y los ovocitos están: la hormona folículo estimulante, factores de crecimiento e iones de calcio. Cuando el estrato granuloso alcanza un espesor de 6-12 capas celulares, entre las células de la granulosa se producen cavidades con contenido líquido, que al final forma una cavidad denominada antro, este folículo ahora recibe el nombre de folículo secundario o antral.<sup>4</sup>

Los nucleótidos cíclicos realizan un papel clave en el mantenimiento de la espera meiótica del ovocito durante el crecimiento y la maduración del folículo. El estrato granuloso del folículo secundario contiene un grosor relativamente uniforme excepto en la región asociada con el ovocito. Aquí, las células de la granulosa forman un montículo abultado, el cumulo oóforo, las células del oóforo que rodean de inmediato al ovocito y permanece con él en la ovulación llamada corona radiada. Por lo tanto los folículos maduros o de Graaf contiene el ovocito secundario maduro.

La asociación entre las células de la teca interna y externa y las células de la granulosa es importante para la producción de estrógenos en los folículos en desarrollo;

las células de la teca interna expresa en la superficie receptores para hormona luteinizante, y esto favorece la conversión de colesterol en andrógenos, por lo tanto los andrógenos secretados por la teca interna ingresan en las células granulosas donde se convierte por la acción de la P45-aromatasa en estrógenos por acción de la hormona folículo estimulante. El aumento de las concentraciones de estrógenos de fuentes foliculares y sistémicas, se asocia con una mayor sensibilización de las células gonadótropas a la gonadolibarina. <sup>6</sup>

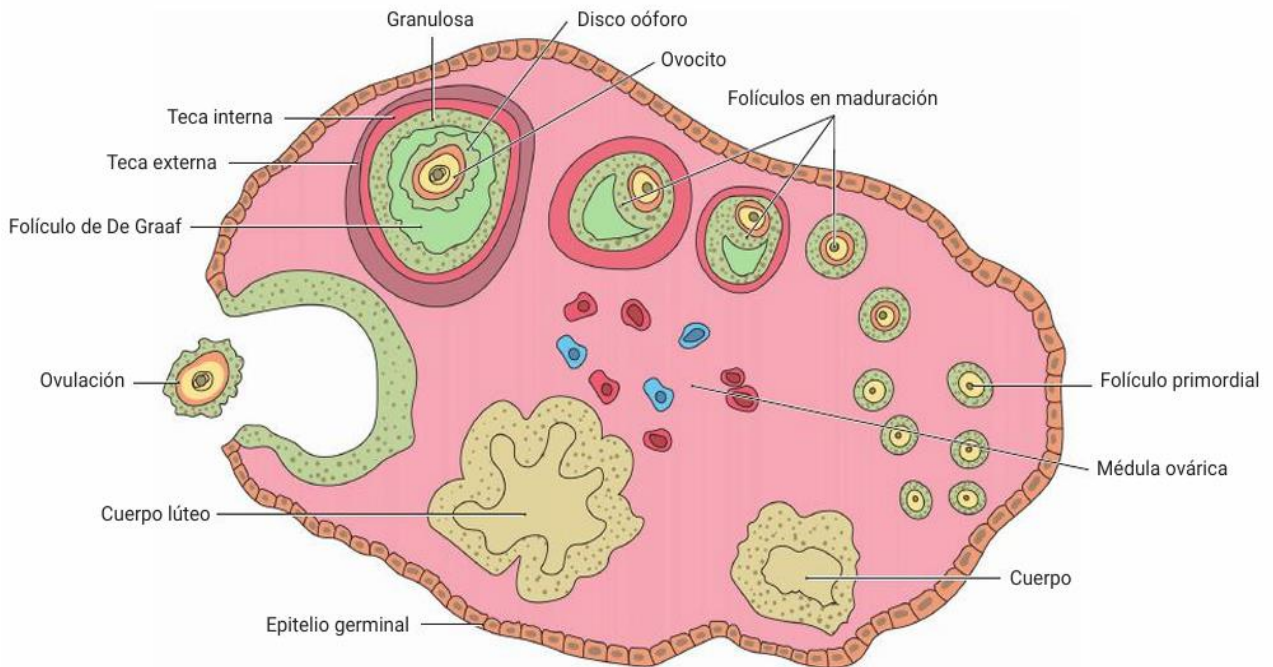
### **7.1.3. Anatomía de los ovarios.**

Los ovarios se localizan casi completamente en libertad y despejados en la cavidad peritoneal (son los únicos órganos abdominales intracavitarios). Se encuentran situados uno a cada lado de la cavidad pélvica, aplicados a su pared lateral, dorsal al pliegue peritoneal denominado ligamento ancho del útero, en la fosa ovárica (también conocida como fosita de Krause), limitada cranealmente por los vasos ilíacos externos, dorsalmente por el uréter y los vasos hipogástricos, ventralmente por la arteria umbilical obliterada y lateralmente por el músculo obturador interno, lateral a esta fosita descende el nervio obturador. Esta situación, típica de las mujeres nulíparas, se modifica en las multíparas, pasando a localizarse más caudalmente, dorsal al uréter y a los vasos hipogástricos (conocida como fosita de Claudius). <sup>7</sup>

Los ovarios tienen forma ovoide, con el aspecto de una almendra grande, de eje mayor vertical en nulíparas (es decir mujeres que nunca han tenido un parto) y horizontal en multíparas (mujeres que han tenido múltiples partos), con una cara medial cara lateral y un borde anterior (donde se fija el mesoovario coincidiendo con el hilio del ovario) y un borde posterior, con dos polos, superior o extremidad tubárica e inferior o extremidad uterina. <sup>42</sup>

Está estructurado en sucesivas capas concéntricas, constituidas por el epitelio germinal, la túnica albugínea y el parénquima ovárico. La capa más superficial de los ovarios es el epitelio germinal, término atribuido inicialmente al considerarse como la capa origen de los óvulos; no obstante, hoy es bien conocido que éstos proceden del endodermo del saco vitelino, migrando a los ovarios durante las etapas correspondientes del desarrollo embrionario. <sup>40</sup>

**Figura 2.** Esquema de la estructura del ovario.



Fuente: J. A. García-Porrero, 2020.

La posición del ovario se mantiene en la pelvis menor por la capacidad del mesoovario y de tres ligamentos para mantenerlos en su lugar anatómico: suspensorio del ovario, tubo ovárico y propio del ovario. El mesoovario se extiende a todo lo largo del borde anterior del ovario, permitiendo la entrada de los vasos y nervios ováricos a través del hilio, y establece una unión con el ligamento ancho del útero. El ligamento suspensorio del ovario es un pequeño pliegue de peritoneo que se extiende cranealmente desde la extremidad tubárica del ovario hasta el peritoneo parietal, que recubre los vasos ilíacos externos y el músculo psoas. Este ligamento se continúa caudalmente con el mesoovario y ventralmente con el ligamento ancho del útero.<sup>2</sup>

El ligamento tuvoovárico suele ser un fascículo de tejido conjuntivo y muscular liso que se encarga de unir la extremidad tubárica del ovario a la franja ovárica, la cual es una de las franjas más grandes del pabellón de la trompa uterina. Mientras que el ligamento propio del ovario (cuerda uteroovárica) es un cordón de tejido fibroso y fibras musculares lisas que se extiende desde la extremidad uterina del ovario hasta el ángulo

lateral del útero, dorso craneal a la entrada de la trompa uterina. Solamente el mesoovario y el ligamento suspensorio del ovario constituyen elementos de sujeción del ovario en su situación. El resto de ligamentos dan lugar a la unión del ovario a órganos que también son móviles y mantienen la unión entre ellos.

Las arterias del ovario proceden de las arterias ováricas y las arterias uterinas; las arterias ováricas se originan en la cara anterior de la aorta, caudales al origen de las arterias renales. Cada una de ellas desciende inmediatamente en el espesor del ligamento suspensorio del ovario, hasta alcanzar el ovario, donde se divide en una rama tubárica lateral, destinada a la trompa uterina, y un conjunto de ramas ováricas que abordan el hilio ovárico anastomosándose con ramas de la arteria tubárica medial, rama de la arteria uterina.<sup>7</sup>

Las venas forman un plexo muy desarrollado a nivel del hilio (plexo pampiniforme), desde donde se dirigen a las venas ováricas (drenándose a la derecha a nivel de la vena cava inferior y la izquierda a nivel de la vena renal) y a las venas uterinas. Con respecto a los vasos linfáticos, estos siguen el mismo trayecto anatómicamente hablando de los vasos sanguíneos y terminan en los ganglios lumbares.

Ahora bien los nervios del ovario proceden del plexo ovárico, una ramificación del plexo aórtico (plexo celíaco), y acompañan a la arteria ovárica a través del ligamento suspensorio del ovario. Sin embargo, se sabe muy poco en la especie humana acerca de la distribución y la función de las fibras vegetativas simpáticas y parasimpáticas. La información aferente sensitiva alcanza la médula espinal a través de la raíz dorsal del décimo nervio torácico.<sup>43</sup>

#### **7.1.4. Fisiología de la ovulación.**

La ovulación es el proceso mediante el cual se produce la liberación de un ovocito secundario desde el folículo de Graaf, mediado por hormonas, lo cual ocurre 14 días antes del inicio del siguiente ciclo menstrual (esto tiene lugar el día 14 de un ciclo de 28 días). Dentro de los factores que intervienen en este proceso está el aumento del volumen y la presión del líquido folicular, la proteólisis enzimática que se da en la pared folicular por plasminogeno activado, el depósito de glucosaminoglucanos guiado por

hormonas entre el complejo ovocito-cúmulo y estrato granuloso así como también interviene la contracción de las fibras musculares lisas localizada en la capa externa de la teca, acción que es mediada por prostaglandinas. <sup>41</sup>

Los folículos ováricos establecen unidades funcionales, cada una de estas unidades contiene un ovocito acorralado de células somáticas. El desarrollo de los folículos se llama foliculogénesis, que suele ser un proceso que conlleva el crecimiento y la maduración de los ovocitos y de las células de la granulosa, la formación del antro (cavidad) en los folículos, así como su reclutamiento y selección para la dominancia. En mujeres, el proceso de crecimiento y maduración de los folículos, desde el estadio de los folículos primordiales hasta el estadio de los folículos terciarios de Graaf, maduros para la ovulación, dura aproximadamente un año.

El proceso de maduración folicular, que al inicio tiene cierto grado de lentitud, se acelera después de la formación del antro. El primer índice del estadio de los folículos terciarios es la aparición del antro entre las células de la granulosa. El antro se llena de líquido folicular, que procede tanto de la transferencia del plasma como de la actividad secretora de las células de la granulosa y de la teca folicular. La barrera formada por el estrato granuloso no es significativa, por lo que incluso las proteínas plasmáticas, que son relativamente grandes, pueden pasar al líquido folicular. La permeabilidad de la pared del folículo permite un transporte activo de agua hacia su interior. <sup>44</sup>

Los cambios en las células de la granulosa vienen acompañados de una remodelación del estroma y de las capas de la teca. El desarrollo y el destino final del folículo dependen de la formación del antro y del volumen y composición del líquido folicular. El líquido folicular crea un ambiente en el que se encuentran las moléculas reguladoras imprescindibles para el ulterior desarrollo de las células de la granulosa y del óvulo. En este estadio, se incrementa también el número de folículos que sufren atresia. Solamente algunos de ellos siguen desarrollándose. Se produce el crecimiento, proliferación y diferenciación de las células foliculares. También se produce la selección de los folículos que dominan y alcanzan la capacidad de ovulación.

Todo el proceso se puede dividir en dos partes: la primera, independiente de las gonadotropinas, y la segunda (que dura 50 días), dependiente de la Hormona folículo

estimulante (FSH). Un modelo de foliculogénesis simplificado supone la existencia de cinco clases de folículos: primordiales, preantrales, antrales, ovulatorios y atrésicos. Aparte del crecimiento y la maduración, la atresia funcional es otro proceso relevante para la regulación del número de óvulos, y su carácter es irreversible. La apoptosis de las células de la granulosa afecta todos los estadios de maduración del folículo y es regulada por las gonadotropinas (que se consideran factores de supervivencia), hormonas esteroideas, factores de crecimiento y citoquinas, así como también por las proteínas intraováricas, responsables de la supervivencia y la muerte celular. <sup>41</sup>

#### **7.1.4.1. Ciclo ovárico.**

Los cambios en los ovarios (denominados ciclo ovárico) consisten en el crecimiento de un folículo seleccionado que llega a ser dominante y alcanza un diámetro de 18-20 mm en la 1ª fase del ciclo (postmenstrual, folicular); Después se produce la ruptura del folículo (la ovulación). Antes de la liberación del folículo, el óvulo empieza la primera división meiótica, seguida de las siguientes fases: metafase I, anafase I y telofase I, la cual termina la primera división. En dicha división, se obtienen un ovocito secundario y el primer corpúsculo polar. La segunda división meiótica tiene lugar hasta la etapa de la metafase II. El ovocito sigue con la división ya después de la salida del ovario. <sup>41</sup>

Ya en la 2ª fase del ciclo se origina el cuerpo lúteo. Se considera una glándula endocrina única, activa por un tiempo corto. Está conformado por las células de la granulosa remodeladas y las células tecales del ovario, la función básica del cuerpo lúteo es la producción de hormonas esteroideas, sobre todo la progesterona, pero también la androstenodiona y el estradiol; en el cuerpo lúteo hay dos tipos de células con funciones y morfología diferentes. Las células de la granulosa luteinizadas, producen importantes cantidades de progesterona y probablemente también estrógenos, puesto que contienen la aromatasas, el otro tipo son las células tecales luteinizadas, que producen andrógenos y 17-hidroxiprogesterona. <sup>45</sup>

Después del proceso de la ovulación, el cuerpo lúteo persiste durante el tiempo suficiente para preparar el útero para la implantación embrionaria, mejorando la

receptividad y calidad del endometrio. En las mujeres en las que ha ocurrido fecundación e implantación del embrión, la actividad del cuerpo lúteo se mantiene gracias a la gonadotropina coriónica humana (hCG). La función de la hCG es mantener la producción de progesterona.<sup>42</sup>

El ciclo menstrual permanece bajo el control o manejo del eje hipotálamo-hipofisario que dirige los cambios en la secreción de las hormonas esteroideas por los ovarios. El órgano encargado de los cambios que se producen durante el ciclo menstrual es el hipotálamo, órgano donde se sintetiza o se produce la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y se generan también los pulsos de secreción de la misma.

La GnRH estimula la secreción de las gonadotropinas por las células del lóbulo anterior de la hipófisis (los gonadótropos). Estas células producen dos gonadotropinas: la hormona luteinizante (LH) y la hormona folículo estimulante (FSH). En la actividad de los ovarios influye también la prolactina (PRL); El exceso de PRL puede, debido a la disfunción de la secreción pulsátil de la GnRH, alterar el ciclo menstrual y provocar una esterilidad temporal.<sup>46</sup>

#### **7.1.4.2. Actividad hormonal de los ovarios.**

Las células foliculares (de la granulosa, luteinizadas y tecaes) y, en menor grado, las células estromales e hiliares del ovario secretan las siguientes hormonas: estrógenos, progesterona, andrógenos, hormona antimülleriana (AMH); en mujeres, la AMH es un regulador que inhibe el desarrollo de los folículos ováricos en sus estadios tempranos, se considera que los niveles de AMH en sangre reflejan la dotación folicular en los ovarios. Se observa una correlación inversa entre los niveles de AMH y de FSH, por tanto, los niveles de AMH en sangre son un buen marcador del tamaño de la reserva ovárica.<sup>40</sup>

El proceso hormonal de producción sigue estos pasos: primero la LH promueve la generación de andrógenos en las células de la teca de los folículos ováricos; después, los andrógenos se transforman en estrógenos en las células de la granulosa, proceso potenciado por la FSH. Comienza el periodo menstrual y la cantidad de

estrógenos empieza a incrementarse. En la mitad del ciclo menstrual, se produce un incremento notorio de la LH en la liberación de un ovulo maduro durante la ovulación. Tras la ovulación las células de la granulosa comienza a producir progesterona y el folículo se transforma en un cuerpo lúteo.

La producción de hormonas sexuales femeninas está controlada por complejos sistemas de retroalimentación que también regulan todas las fases del ciclo menstrual. El estradiol es el estrógeno más crucial, aunque se produce principalmente en el ovario, también ocurre en las glándulas suprarrenales. Durante la pubertad, la producción de estradiol aumenta, se mantiene constante durante el periodo fértil y disminuye en la menopausia. <sup>47</sup>

#### **7.1.4.3. Esteroidogénesis ovárica.**

Se lleva a cabo en: 1) las células de la granulosa y células de la granulosa luteinizadas, y 2) las células tecales. Las células tecales son las que producen andrógenos (testosterona y androstenediona), que solo cuando lleguen a las células de la granulosa se convertirán, respectivamente, estradiol y estrona, por acción de la aromatasa (CYP19), una enzima cuya síntesis es estimulada por la FSH. El fenómeno descrito, característico de la esteroidogénesis ovárica, se llama “hipótesis de dos células”. En las células de la granulosa también se produce la AMH.

La producción normal de folículos depende de los andrógenos en los ovarios para producir estradiol, según la teoría de las “dos gonadotropinas-dos células”. Este modelo acerca de la formación de los andrógenos indica que las células de la teca producen andrógenos cuando son estimulados por la LH, y que la androstenediona se convierte en estrógenos gracias a la aromatasa en las células de la granulosa bajo la influencia de la FSH, requiriendo un equilibrio preciso. De esta manera, el exceso de los andrógenos en la producción es causado por un desorden en el proceso de foliculogenesis, que se manifiesta con una maduración folicular deficiente y un aumento en la atresia folicular. <sup>8</sup>

La primera etapa en la producción de todas las hormonas esteroideas es la formación del colesterol en pregnenolona a través de dos rutas, una que implica la cadena lateral de colesterol y otra que implica la proteína reguladora modificable por la esteroidogénesis. Luego la pregnenolona se transforma en dehidroepiandrosterona en dos etapas que requieren la enzima esteroidea  $\Delta 5$  y la conversión es realizada por citocromo p450c17a. La progesterona se convierte en androstenediona a través de la vía  $\Delta 4$ -esteroidea ( $\Delta 4$ -5 isomerasa); en los humanos ambas vías dependen principalmente de la enzima 17-20 liasa para llegar a la androstenediona, antes de ser transformadas por la 17-cetoreductasa en testosterona o estradiol.

En la glándula suprarrenal, la 17-hidroxiprogesterona puede ser transformada en cortisol o en hormonas sexuales. Según se activa la vía 21-hidroxilasa hacia cortisol o la 17,20-liasa hacia 17-cotosteroides. La función de la 17  $\beta$ -hidroxidehidrogenasa es crucial para transformar los 17-cetosteroides en testosterona, dihidrotestosterona y estradiol. La hormona LH actúa en el estroma intersticial de las células de la teca ovárica, estimulando la producción de androstenediona, que luego se convierte en estradiol gracias a la acción de la aromatasa. <sup>37</sup>

El aumento de los niveles de estradiol está vinculado con el desarrollo del folículo dominante y tiene más influencia que los andrógenos, pero no provoca retroalimentación negativa. La regulación de la comunicación entre las células de la teca y de la granulosa, y la producción de andrógenos, está controlado por una mezcla de reguladores autocrinos, paracrinos y endocrinos. Durante la transformación del folículo inicial a folículo primario intervienen factores de crecimiento como GDF-9 y BMP-15, que influyen principalmente en las células de la granulosa a través de la comunicación paracrina. <sup>36</sup>

#### **7.1.4.4. Células luteinizadas del cuerpo lúteo.**

Estas células se encargan de la producción de progesterona; el cuerpo lúteo produce proteínas, esenciales para la síntesis y el transporte de colesterol. El constante abastecimiento de colesterol es necesario para la síntesis de las hormonas esteroideas.

Los ovarios de los embriones femeninos, entre la 18ª y 22ª semana de gestación, contienen de 35 mil a 2,5 millones de óvulos primordiales. Este número disminuye sistemáticamente a lo largo de la vida de la mujer a consecuencia de 2 procesos: ovulación y atresia. Apenas 0,1 % de los folículos primordiales crece y logra madurar para la ovulación. <sup>47</sup>

En edad fértil, el ovario contiene de 266 mil a 472 mil folículos, y solo 100-1000 durante la menopausia. En las mujeres de ≤30 años, la atresia afecta principalmente a los folículos que ya han empezado el crecimiento y después de los 38 años también se acelera la atresia de los folículos no crecientes (en reposo). La calidad de los óvulos disminuye a mediados de la 4ª década de vida. Este fenómeno se intensifica alrededor de 40 años de edad y al principio de la 5ª década. Las mujeres de 45 años todavía pueden tener óvulos de buena calidad, aunque su fertilidad ya está reducida. La edad es actualmente el mejor indicador de la calidad de los óvulos. <sup>6</sup>

Los problemas hormonales que causan deficiencia en la fase lútea resultan en la falta de implantación, provocando abortos espontáneos y fallos en tratamientos de reproducción asistida. Mujeres con ovarios poliquísticos, problemas de tiroides y desequilibrios en la producción de prolactina presentan esta carencia, lo que resulta en niveles bajos de progesterona y puede llevar a iatrogenia por malas prácticas en reproducción asistida. Utilizar análogos de la hormona liberadora de gonadotropina durante la recuperación del ovocito en la fecundación in vitro puede afectar la función del cuerpo lúteo en la producción de progesterona al prevenir la oleada de LH y la aspiración de las células de la granulosa. <sup>50</sup>

## **7.2. CAPITULO 2: SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO.**

A partir del primer informe del síndrome de ovario poliquístico en 1,935 por Stein y Leventhal ha habido cierta incertidumbre sobre su definición tanto para las mujeres que lo padecen como para los sanitarios no conocidos con esta entidad. La confusión proviene principalmente de la palabra “poliquístico” que se centra en una de las manifestaciones del síndrome, el aspecto ecográfico de las gónadas, con folículos detenidos en distintas etapas de maduración que no son realmente quistes. <sup>(11, 30)</sup>

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) es el trastorno hormonal más prevalente en la mujer en edad reproductiva (entre 6-20% en función de los criterios que se consideran). Se manifiesta con períodos irregulares o ausencia de la menstruación, incremento de los niveles de hormonas masculinas y la presencia de un mayor número de folículos en los ovarios (estructuras en las que se desarrollan los óvulos).<sup>26</sup>

Numerosos quistes llenos de líquido se desarrollan en los ovarios, por lo tanto la palabra “poliquístico” se traduce como “varios quistes”. Estos sacos son en verdad folículos, cada uno contiene un óvulo sin madurar; los óvulos nunca llegan a madurar lo bastante para causar la ovulación, la ausencia de ovulación perturba los niveles de estrógeno, progesterona, FSH y LH. Los niveles de estrógeno y progesterona están por debajo de lo normal, mientras que los niveles de andrógenos están por encima de lo normal. Las mujeres con SOP experimentan una disminución en la cantidad de periodos debido a la presencia de hormonas masculinas en exceso, lo que interfiere con su ciclo menstrual.<sup>27</sup>

El SOP se define como la combinación de: Hiperandrogenismo, el cual se caracteriza por aumento de andrógenos (hormonas masculinas) en sangre y/o síntomas asociados a este incremento como el exceso de vello, acné, alopecia, tono de la voz. Segundo por la presencia disfunción ovulatoria, que se manifiesta por ausencia total de la menstruación (amenorrea) o ciclos menstruales irregulares y tercero por ovarios de morfología poliquística por ecografía caracterizándose por ovarios de morfología poliquística en la ecografía. Se determina por un incremento del volumen y del número de folículos (estructuras en las que se desarrollan los óvulos).<sup>(48, 32)</sup>

### **7.2.1. Etiología del síndrome de ovario poliquístico.**

El síndrome de ovario poliquístico presenta una extensa gama de alteraciones endocrino-metabólicas las cuales se juntan para dar origen a todas las manifestaciones tanto clínicas, ultrasonográficas y de laboratorio, se podría llegar a pensar fácilmente que el problema radica en el hiperandrogenismo o en la secreción sostenida de LH,

pero la realidad actual es que la etiología específica e incluso la fisiopatología de la enfermedad es incierta. De lo poco que se conoce se sabe que la etiología es multifactorial, en incluye procesos neurológicos, suprarrenales, ováricos, metabólicos, ambientales y genéticos, la Inter-relación entre ellos aún no se logra aclarar de manera específica, por ende persiste la incertidumbre de su origen. <sup>10</sup>

La presunción sobre el origen genético del SOP aparece del análisis sobre la mayor prevalencia del síndrome en mujeres de edad reproductiva, o sus componentes en miembros de una familia o en gemelas homocigóticas, así como también de las demostraciones que apoyan la teoría del origen prenatal del SOP. Desde entonces diversos estudios han asegurado que se presenta con un patrón de agregación familiar de alta heredabilidad.

Se han detectado múltiples polimorfismos genéticos de susceptibilidad para diversos elementos del síndrome, los que es común que se asocien. Se han descrito cambios en la expresión de genes que intervienen en la esteroidogénesis, la foliculogénesis, la calidad ovocitaria, el control del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, la receptividad endometrial, el receptor de FSH (FSHR), el de andrógenos (AR), el de la hormona antimulleriana (AMH), la resistencia a la insulina (RI), y el estado pro inflamatorio, entre otros. <sup>29</sup>

En estos últimos tiempos, se han descubierto alteraciones de genes mitocondriales que indican nuevas vías patogénicas. Se han vinculado 16 loci independientes y varios polimorfismos asociados a un peligro aumentado de SOP, los genes examinados son implicados en la biosíntesis y acción de los andrógenos, la función ovárica y la fertilidad, las vías metabólicas y mediadores de la inflamación como las citoquinas. <sup>49</sup>

Sin embargo el modelo de herencia no está definido. Pero se ha observado heterogeneidad fenotípica en una misma familia y para muchos genes candidatos no se ha podido definido su reproducibilidad o su relación con mayor susceptibilidad para el SOP. Asimismo, se han descrito alteraciones epigenéticas que persisten en la línea celular germinal, con transmisión transgeneracional. Debido a ello, la mayoría de los

autores coinciden en que el SOP es un rasgo genético complejo altamente heredable, cuya etiología es poligénica con expresividad variable, con fuerte influencia de factores ambientales, étnicos o geográficos; con una amplia gama de variantes genéticas. <sup>29</sup>

Entre los factores endocrinos que intervienen en el síndrome de ovario poliquístico sobresalen tres, muy interrelacionadas entre sí los cuales son: primero, el trastorno en la secreción de gonadotropinas y la regulación neuroendocrina del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, segundo la disfunción de la esteroidogénesis y foliculogénesis ovárica, y tercero la resistencia a la insulina, con la consecuente hiperinsulinemia. <sup>12</sup>

A nivel hipotálamo-hipofisario, se ha expuesto aumento en la frecuencia y amplitud de los pulsos de secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), en la secreción de hormona luteinizante (LH) y, algunas veces, niveles circulantes elevados de esta última. La hormona estimulante del folículo (FSH) suele ser normal o tener una disminución relativa que se evidencia en aumento de la relación LH/FSH. Existe resistencia a la retroalimentación negativa hipotalámica de las hormonas sexuales. Las células de la teca responden de forma exagerada a la LH y las de la granulosa tienen una respuesta aberrante a FSH (hiperrespuesta en folículos preantrales y resistencia en estadios posteriores). <sup>29</sup>

Con respecto a las alteraciones de la esteroidogénesis, existe evidencia de disfunción enzimática ovárica y suprarrenal. Se manifiesta por incremento en la actividad de la enzima citocromo P450c17, que cataliza la acción de las enzimas 17 alfa hidroxilasa y 17-20 liasa e induce mayor producción de andrógenos. La síntesis de estradiol puede ser normal o disminuida (por menor actividad de las aromatasas) y se pierden las variaciones cíclicas normales, lo que lleva a un estado de “estro continuo”, con niveles que corresponden a los de fase folicular temprana a media. La estrona aumenta, por aromatización del exceso de androstenediona. Todo ello incrementa la relación andrógenos/estrógenos y estrona/estradiol. La anovulación se asocia a progesterona disminuida. <sup>8</sup>

En la foliculogénesis incluye además alteraciones en la calidad ovocitaria, constatada en modelos animales y en mujeres a las que se les realiza reproducción asistida. Al comparar ovocitos de mujeres con SOP y de mujeres con función ovárica normal, de buena calidad y similar morfología, se han manifestado patrones de expresión global de genes diferentes, defectos en la meiosis y alteración de la ultraestructura y función mitocondrial del ovocito.

Asimismo se ha reportado niveles elevados de la inhibina B, la proteína ósea morfogénica 15 (BMP-15), la relación folistatina/activina, los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF), de crecimiento epidérmico (EGF), de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), de crecimiento de neurotropina (NGF) e interleucinas (IL). También figura la disminución del factor de crecimiento y diferenciación 9 (GDF-9), de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y la proteína transportadora de IGF (IGF-BP). Además, se señala incremento del estrés oxidativo y la acumulación de productos finales de la glucosilación avanzada (AGE) en las células de la granulosa y la teca.<sup>34</sup>

La RI y la hiperinsulinemia compensatoria están presentes en cerca de la mitad de las pacientes con SOP, independientemente del peso corporal. Se manifiestan desde la niñez o pubertad temprana y preceden al hiperandrogenismo bioquímico. Su etiología exacta sigue sin esclarecerse, pero se acepta que se trata de un trastorno en la señal post receptor temprana. Se han identificado alteraciones genéticas y epigenéticas relacionadas con ésta y puede exacerbarse por la obesidad y otros factores ambientales.<sup>33</sup>

### **7.2.2. Fisiopatología del síndrome de ovario poliquístico.**

La comprensión de los procesos que conducen al desarrollo del SOP sigue siendo parcial y no completamente esclarecida. Han tratado de atribuir el papel a: la disfunción hipotálamo-hipofisaria, el defecto en la esteroidogénesis (ya sea ovárica o suprarrenal) y la foliculogénesis, o la resistencia a la insulina. Todas las hipótesis propuestas han sido cuestionadas debido a la falta de descubrimientos consistentes. Proposición es que, al igual que otros componentes del síndrome, la fisiopatología

también es diversa y no hay una sola causa, si no múltiples caminos que llevan a un mismo resultado.

La mayoría de los escritores están de acuerdo al decir que el hiperandrogenismo ovárico funcional (HOF) es la principal anomalía en las manifestaciones típicas del SOP, ya sea como un proceso primordial o como resultado de otras causas etiológicas. El desarrollo de los eventos fisiopatológicos del HOF aparentemente comienza con la activación exagerada de las enzimas esteroidogénicas, lo cual resulta en una mayor producción de andrógenos en los ovarios.<sup>29</sup>

El hiperandrogenismo en los ovarios, a través de una acción paracrina y autocrina, genera alteración en los folículos y aumenta la cantidad de folículos en crecimiento, resultando en cambios en los factores ováricos internos. Un desequilibrio en los niveles de hormonas masculinas en la sangre, a través de un proceso hormonal, interrumpe la liberación de GnRH y causa un incremento específico de LH, que activa la capa externa del ovario, aumenta la producción de hormonas masculinas y genera un ciclo negativo. La conexión positiva en ambas direcciones entre la hiperinsulinemia y el hiperandrogenismo podría empeorar la situación.<sup>24</sup>

El origen de la ruta fisiopatológica radica en el aumento de la frecuencia y amplitud de los pulsos secretorios de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), seguido por un incremento de hormona luteinizante (LH). Se especula que las posibles causas de estas alteraciones podría ser la mayor sensibilidad de la hipófisis a la GnRH, la hiperinsulinemia, el incremento de la fracción libre de los IGF o la interrupción en las vías dopaminérgicas y opioidérgicas hipotalámicas.<sup>29</sup>

En algunos casos específicos se piensa que la resistencia a la insulina podría ser la causa principal, ya que no siempre se encuentra en mujeres con SOP. No todas las mujeres con resistencia a la insulina desarrollan este síndrome, pero se han sugerido que las anomalías en los ovarios y/o secreción de gonadotropinas son necesarias para que se manifiesten las acciones reproductivas de la insulina. Sin embargo, se reconoce que la insulina agrava el SOP y es fundamental en la patogenia de las alteraciones metabólicas.

La insulina puede actuar directamente estimulando la esteroidogénesis y la foliculogénesis, o indirectamente al potenciar la LH o favorecer la disfunción neuroendocrina. A nivel del órgano ovárico, su acción se produce mediante sus propios receptores o los receptores del factor de crecimiento similar a insulina (IGF) que, al ser estructuralmente similares, pueden reconocer ambas moléculas de manera indistinta. El exceso de insulina aumenta la producción de IGF-1, potencia la influencia de la FSH en la generación de receptores de LH en las células de la granulosa y, junto con la LH, estimula la actividad de la enzima citocromo P450-17 alfa. La granulosa experimenta luteinización y las células de la teca y del intersticio proliferan. Actúa como una co-gonadotropina que regula la producción de esteroides en respuesta a la LH, resultando en hiperandrogenismo y promoviendo la falta de ovulación.<sup>33</sup>

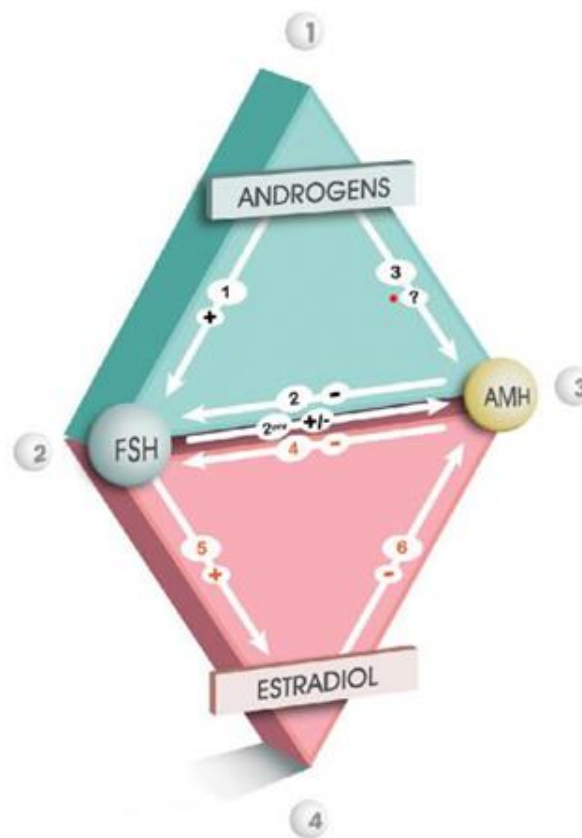
Los factores ambientales intervienen en el desarrollo del SOP a través de diferentes mecanismos, promoviendo modificaciones genéticas, aumentando la obesidad, resistencia a la insulina o problemas neuroendocrinos disminuyendo los niveles de SHBG (globulina fijadora de hormonas sexuales) y provocando un estrés oxidativo y un estado inflamatorio. A pesar que la obesidad no parece ser un factor primordial en las formas típicas del SOP, su importancia se reconoce en las formas atípicas y como factor agravante en las formas típicas, el exceso de grasa corporal ayuda en la producción de hormonas masculinas llamadas andrógenos.<sup>26</sup>

Las complicadas conexiones entre andrógenos, hormona folículo estimulante (FSH), hormona antimülleriana (AMH) y estrógenos parece ser fundamentales en el desarrollo alterado de la foliculogénesis en el SOP. Dewailly y sus colegas sugieren la teoría de dos triángulos que ocurren en secuencia temporal para ayudar a comprender las vías fundamentales, aunque no es un modelo completo, proporciona un esquema que facilita su comprensión.<sup>29</sup>

De acuerdo a la teoría de los dos triángulos, en el SOP el primer triángulo es excesivamente grande y el segundo triángulo no funciona correctamente. Durante la fase preantral, la actividad androgénica aumentada hace que los folículos sean más sensibles a la FSH, lo que puede llevar a que este junto a factores intraováricos,

estimulan el crecimiento, reclutamiento y la producción excesiva de AMH. Durante la fase antral, los niveles de andrógenos permanecen altos, la falta relativa de FSH y la inhibición de su actividad por el aumento de AMH afecta la producción de aromatasas y estradiol, lo que impide la inhibición de la AMH. Esto resulta en la detención del crecimiento y la diferenciación del folículo debido a una exageración del efecto protector de la hormona antimulleriana. <sup>51</sup>

**Figura 3.** Teoría de los dos triángulos para explicar las interrelaciones entre andrógenos, FSH, AMH y estrógenos



Fuente: Revista cubana de endocrinología 2,022.

Se destaca la importancia de la LH, entre otros factores. Debido a su participación en la sobreproducción de andrógenos, puede influir en todos los

resultados causados por ellos. La luteinización prematura de los folículos pequeños se produce debido a la respuesta inadecuada de la hormona luteinizante en las células de la granulosa, y esto detiene su crecimiento. El incremento de LH también está relacionado con un aumento de la inhibina B y con procesos meióticos prematuros en los ovocitos.<sup>29</sup>

### **7.2.3. Clasificación del síndrome de ovario poliquístico según fenotipo.**

En la actualidad, la clasificación de Rotterdam es ampliamente utilizada, y la división en fenotipos se destaca por ser relevante en el ámbito clínico y epidemiológico, identificando mujeres con mayor riesgo cardiovascular (fenotipos clásicos A y B) o fenotipos moderados sin oligoanovulación o hiperandrogenismo. Según múltiples estudios, se encontró una relación entre los fenotipos con hiperandrogenismo y anovulación con insulinoresistencia y un perfil metabólico desfavorable, a diferencia de los fenotipos normoandrogénicos. También se consideran las diferencias étnicas en la presentación física del síndrome de ovario poliquístico. Es importante tener en cuenta que los pacientes pueden cambiar de un tipo de presentación a otro a lo largo de su vida reproductiva, dependiendo de factores externos.<sup>3</sup>

Fenotipo A: hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico + disfunción ovulatoria + ovarios poliquísticos

Fenotipo B: hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico + disfunción ovulatoria

Fenotipo C: hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico + disfunción ovulatoria

Fenotipo D: disfunción ovulatoria + ovarios poliquísticos (el más controversial, ya que a diferencia de los otros tres, no se caracteriza por hiperandrogenismo).<sup>(28, 29)</sup>

Abordando los diferentes fenotipos, estos se enfrentan de acuerdo con los posibles riesgos a largo plazo que las mujeres con el síndrome podrían experimentar siendo los fenotipos A y B aquellos que se destacan por presentar signos y síntomas más evidentes y notorios como disfunción menstrual, resistencia a la insulina, aumento del índice de masa corporal, obesidad, riesgo de síndrome metabólico y variantes más

graves de dislipidemias aterogénicas en contraste con las variantes genéticas C y D. (52, 14)

### **7.3. CAPITULO 3: MANIFESTACIONES CLINICAS DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO.**

Las primeras manifestaciones clínicas de este síndrome generalmente comienzan desde la primera menstruación, pero pueden surgir más tarde por el aumento repentino en el peso. Un nivel elevado de adrenarquia y la aparición temprana de la pubertad pueden aumentar el riesgo de desarrollar este síndrome. El síndrome de ovario poliquístico puede provocar desequilibrios hormonales, periodos menstruales irregulares, altos niveles de andrógenos y formación de quistes en los ovarios. <sup>37</sup>

La falta de regularidad en el ciclo menstrual, generalmente asociada a la ausencia de ovulación, puede causar problemas para quedar embarazada. El síndrome de ovario poliquístico, es una de las principales causas de infertilidad; este síndrome es una enfermedad crónica sin posibilidad de curación. Sin embargo ciertos síntomas podrían aliviarse mediante modificaciones en el estilo de vida y tratamientos médicos de fertilidad.

La causa exacta del síndrome de ovario poliquístico es desconocida, pero mujeres con antecedentes familiares del síndrome o diabetes tipo 2 tienen un mayor riesgo de padecerlo. Es un problema de salud pública significativo y uno de los problemas hormonales más comunes que afecta a las mujeres en edad fértil con mayor frecuencia. Se calcula que afecta aproximadamente el 8%-13% de las mujeres en edad fértil, y que un 70% de los casos no han sido diagnosticados. Algunas etnias presentan una mayor prevalencia del síndrome de ovario poliquístico y suelen enfrentar más complicaciones, especialmente relacionados con el metabolismo. (23, 48)

Los signos del trastorno de ovario poliquístico pueden ser diferentes en cada individuo. Además, los síntomas pueden variar con el tiempo ya a menudo surgen sin una causa clara, entre los posibles síntomas se encuentran: menstruaciones abundantes, largas, intermitentes o impredecibles, periodos sin menstruación,

esterilidad, acné o piel grasa, exceso de vello fácil o corporal, pérdida de cabello con patrones masculinos, aumento de peso especialmente en la zona abdominal. <sup>31</sup>

### **7.3.1. Manifestaciones metabólicas.**

El síndrome de ovario poliquístico es causante de varias condiciones metabólicas adicionales, como resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus tipo 2, diabetes durante el embarazo, hipertensión, problemas de lípidos, síndrome metabólico. Se observa que las niñas delgadas con síndrome de ovario poliquístico presentan menor sensibilidad periférica a la insulina, disposición anormal de glucosa, hiperinsulinemia post prandial relativa y mayor grasa hepática, en comparación con los controles de peso normales.

Las mujeres con SOP tienen mayor frecuencia de sobrepeso/obesidad. El incremento de la obesidad a nivel mundial puede favorecer la aparición de SOP en pacientes con predisposición. Las mujeres con SOP presentan una distribución de grasa visceral más elevada en comparación con las mujeres de control; esto también se relaciona con una resistencia a la insulina y un síndrome metabólico, lo que puede empeorar las alteraciones metabólicas y la fertilidad, esto aumenta el riesgo de desarrollar prediabetes y luego diabetes mellitus tipo 2 en esta población. Cuanto más severo sea el fenotipo mayor asociación tendrá con estos riesgos sean o no obesa. <sup>19</sup>

La obesidad se relaciona con problemas en los ovarios; en mujeres con un IMC > 27kg/m<sup>2</sup> se encontró un mayor riesgo de ciclos sin ovulación. Las investigaciones de intervención con modificaciones en el estilo de vida han comprobado que la disminución de peso reduce los niveles de andrógenos en circulación, mejora la regularidad de ciclos menstruales mejora la fertilidad, así como incrementa los niveles de SHBG, reduce el tamaño de los ovarios y la cantidad de los folículos, mejorando la sensibilidad a la insulina. <sup>33</sup>

Las células grasas del abdomen generan varias adipocinas como la leptina, adiponectina y grelina. En el síndrome de ovario poliquístico se incrementan las concentraciones de leptina y resistina, mientras que se reducen los niveles de

adiponectina y grelina. Ellas regulan el hambre, afectan la sensibilidad a la insulina, controlan el número y tamaño de las células grasas y la formación de nuevos vasos sanguíneos, este proceso actúa de manera local en la regulación del tamaño de la célula adiposa. Igualmente altos niveles del IL-6 y factor de necrosis tumoral, junto con bajos niveles de plasminógeno, resultan en desequilibrios metabólicos y aumento de riesgos cardiovasculares.

El 18,2% de las pacientes jóvenes con SOP tienen un metabolismo de la glucosa anormal. La intolerancia a la glucosa es la irregularidad más común vista y se da en adolescentes con la misma frecuencia, ya sea que sean obesas o no. En contraste, las adolescentes no obesas con intolerancia a la glucosa mostraron niveles promedio de insulina a las 2 horas, lipoproteína de alta densidad, proteína C reactiva y testosterona parecidos a los adolescentes obesos, a pesar de las notables disparidades en el IMC. <sup>13</sup>

### **7.3.2. Manifestaciones reproductivas.**

Las mujeres con síndrome de ovario poliquístico pueden experimentar menstruaciones irregulares, largas poco frecuentes o periodos excesivamente abundantes. Estos momentos pueden ser muy dolorosos. La anovulación o falta de ovulación que es común en el síndrome de menstruación irregular, suele ocurrir durante los años reproductivos, pero no se conoce su frecuencia. La ovulación puede ocurrir de forma espontánea en un 32% de las mujeres con ciclos regulares. Además el sangrado uterino anormal puede ser causado por un exceso de estrógenos, sin la contraparte de la progesterona, que es característico de este síndrome. <sup>39</sup>

Incluso el 90% de las mujeres con ciclos menstruales escasos pueden ser identificadas con síndrome de ovario poliquístico y hasta el 95% de las afectadas por este síndrome experimentan estos trastornos en la menstruación. Se destaca que un 30% de las mujeres con SOP tienen periodos irregulares. Según la investigación realizada por Ovies y colaboradores el 25.6% de las pacientes estudiadas tenían ciclos menstruales regulares.

Un estudio cubado en 2016 en 140 pacientes con síndrome de ovario poliquístico en edad fértil encontró que el 79.2% tenía ciclos menstruales irregulares y el 20.8% no menstruaba. Un estudio más llevado a cabo en el Instituto Nacional de Endocrinología en el año 2008 descubrió que el 67.8% tenía oligomenorrea. Otra investigación publicada en 2004 reveló que el 90% de las pacientes sufría de problemas menstruales, incluyendo un 66.6% con oligomenorrea, un 26.6 con amenorrea y un 20.0% con hiperprolactinemia.<sup>29</sup>

Las irregularidades de la menstruación mejoran con forme se acerca la menopausia. La transición a esta etapa es compleja ya menudo mal comprendida en mujeres con alteraciones menstruales. A pesar de mantener la regularidad en la menstruación, la reserva ovárica y el número de folículos disminuyen, similar a mujeres sin alteraciones. La disminución de los niveles de andrógenos hace que los síntomas del SOP sean menos evidentes. Por lo tanto, no se puede diagnosticar de manera confiable en la edad media.<sup>27</sup>

### **7.3.3. Manifestaciones dermatológicas.**

El signo clínico más frecuente debido al exceso de andrógenos es la aparición de hirsutismo (vello no deseado), seborrea acné y alopecia. El hirsutismo puede aparecer antes de la pubertad, en la adolescencia, o incluso en la tercera década de la vida. Se caracteriza por el aumento del vello grueso e hiperpigmentado en zonas típicas de los hombres. Durante la adolescencia, muchas niñas experimentan cambios leves que son típicos de niveles altos de andrógenos; identificar si un síntoma es patológico o parte del desarrollo normal puede ser complicado. Es necesario tener una historia clínica detallada y realizar un examen físico para determinar un diagnóstico diferencial preciso.

39

Es importante distinguir entre el hirsutismo y la hipertricosis, esta última no está relacionada con niveles altos de andrógenos, sino que está influenciada por factores familiares y raciales. En ocasiones, puede ser causado por trastornos metabólicos (como enfermedades tiroideas o anorexia nerviosa) o el uso prolongado de ciertos

medicamentos (como glucocorticoides, ACTH, levonorgestrel, progestágenos sintéticos, minoxidil, fenitoina).

Calificar el hirsutismo de forma estandarizada se facilita en parte gracias a los sistemas de puntuación visual semiobjetivos. La escala de Ferriman-Gallwey modificada (mFG) califica la extensión del vello terminal en nueve partes del cuerpo (labio superior, mentón, cuello, pecho, abdomen superior e inferior, muslos, espalda superior e inferior) con una puntuación del 0 al 4. La popularidad y la amplia accesibilidad de las técnicas de depilación cosmética han sido la principal limitación de esta herramienta, ya que a menudo ocultan los síntomas y dificultan la evaluación.<sup>28</sup>

Las otras manifestaciones cutáneas relacionadas con el exceso de andrógenos, como la grasa en la piel, el acné y la pérdida de cabello, no están estrechamente ligadas al hiperandrogenismo en SOP y no son consideradas como una evidencia sólida del mismo. En 1982, Orfanos acuñó el término síndrome SAHA (seborrea-acne-hirsutismo-alopecia) para describir la presencia de estos signos cutáneos dependiente de los andrógenos en las mujeres.

El acné puede presentarse en diferentes formas, desde el acné vulgaris hasta formas más graves, manifestándose a través de comedones, pápulas, pústulas, nódulos, quistes y abscesos que pueden causar cicatrices. Mientras que la pérdida de cabello en el cuero cabelludo, conocida como calvicie, es la definición de alopecia androgénica. Su frecuencia en el síndrome de ovario poliquístico no ha sido determinada y es considerada por algunos como baja.<sup>19</sup>

#### **7.3.4. Manifestaciones cardíacas.**

La disfunción autonómica está vinculada a la enfermedad cardiovascular. Las condiciones médicas vinculadas al SOP incluyen hiperandrogenismo, hiperinsulinemia, hipertensión arterial, apnea del sueño y depresión, lo cual se asocia con un incremento en la actividad del sistema simpático. La actividad simpática muscular se incrementa por la insulina debido al aumento del metabolismo de la glucosa en las neuronas hipotalámicas. Esto impide la comunicación inhibitoria entre el hipotálamo y los centros

nerviosos cerebrales. No obstante, la conexión entre la hiperinsulinemia y la estimulación del sistema simpático es complicada y se ve alterada en personas con obesidad. La obesidad, específicamente la visceral, se relaciona con un aumento de la actividad simpática.<sup>36</sup>

Así que esta modificación del sistema simpático y una reducción de la actividad parasimpática podrían ser responsables del SOP. Cambios en los niveles de triglicéridos, LDL-colesterol, HDL-colesterol y la relación Apo B/ Apo A son comunes en pacientes con SOP. Existe una inflamación sistémica vinculada a un más funcionamiento del endotelio e indicadores de coagulación que están presentes y asociados con la resistencia a la insulina.

En mujeres con síndrome de ovario poliquístico, se observa un engrosamiento de la carótida-intima media, calcificación de arteria coronaria y en menor medida calcificación aortica en comparación con sus controles, sin importar la edad y el IMC. Existen estudios de intervención aleatorizados para perder peso, en los cuales se han observado beneficios metabólicos y reproductivos gracias a cambios en el estilo de vida.<sup>53</sup>

La presencia prolongada de un perfil cardiometabólico desfavorable podría resultar en más eventos cardiovasculares isquémicos y posiblemente aumentar el riesgo de muerte prematura o temprana. El síndrome de ovario poliquístico está relacionado con un aumento del doble en el riesgo de que se produzca enfermedad cerebrovascular isquémica y trombosis (se genera cuando se forma un coagulo de sangre en uno o más vasos sanguíneos).<sup>34</sup>

Un informe en el noreste de Brasil mostro que las mujeres con síndrome de ovario poliquístico tienen el doble de probabilidades de tener hipertensión arterial que aquellas que no tienen esta enfermedad endocrina, que altera el metabolismo. La resistencia a la insulina y el exceso de insulina pueden justificar el origen de la presión arterial alta en pacientes con SOP ya que se producen cambios en las células musculares lisas de los vasos sanguíneos, lo que resulta en un aumento del tamaño de dichas células, problemas con la capacidad de dilatación de los vasos sanguíneos

dependientes del endotelio, activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y retención de sodio.<sup>53</sup>

### **7.3.5. Manifestaciones psicológicas.**

Los trastornos de salud mental son un componente común e importante en el síndrome de ovario poliquístico que todos los profesionales de la salud deben conocer; aunque no todas las pacientes que padecen síndrome de ovario poliquístico desarrollan los mismos síntomas emocionales, y en algunos casos, incluso es posible que estos no aparezcan. Las mujeres jóvenes con SOP suelen experimentar niveles elevados de estrés.

Esto se debe al incremento de la hormona testosterona, lo cual resulta en consecuencias estéticas como el crecimiento del vello facial o corporal. La identidad femenina se ve afectada de manera negativa por esta condición, lo que resulta en sentimientos de impotencia al no poder controlar los síntomas, así como en la aparición de disfunción sexual. Es importante considerar que el estrés afecta negativamente el ciclo menstrual y la ovulación, lo cual provoca cambios hormonales y emocionales en la paciente.<sup>(37, 55)</sup>

La depresión también se presenta como un síntoma emocional del ovario poliquístico. El estrés en niveles altos causa cambios en la serotonina y la norepinefrina. Esto hace que sea mucho más sencillo y viable que el paciente pueda experimentar depresión por la acumulación de circunstancias mencionadas anteriormente. Las pacientes con SOP experimentan cambios físicos incontrolables que las alejan de los estándares de belleza, causando una percepción negativa de sí mismas, disminuyendo su autoestima y agravando su estrés y depresión. Puede experimentar cambios en su estado de ánimo que las lleva a tomar acciones poco saludables, como desarrollar desórdenes alimentarios, autolesionarse, tener pensamientos suicidas o ser menos productivos.<sup>54</sup>

Las mujeres con SOP también experimentan niveles elevados de ansiedad. A nivel físico la presencia de síntomas del SOP está vinculada al incremento de la grelina

en sangre, lo cual afecta al hipotálamo y también a la resistencia elevada a la insulina que causa el SOP. Indudablemente, la ansiedad es uno de los principales factores que impactan en la calidad de vida de las mujeres con SOP pudiendo experimentar ansiedad generalizada, social en relaciones e incluso laboralmente.<sup>5</sup>

#### **7.4. CAPITULO 4: MECANISMOS RELACIONADOS A LA INFERTILIDAD EN EL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO.**

El síndrome de ovario poliquístico causa infertilidad en el 40% de las mujeres; también es la razón principal de infertilidad por falta de ovulación. Alrededor del 90% al 95% de las mujeres con anovulación que visitan clínicas de infertilidad presentan síndrome de ovario poliquístico. Mujeres con SOP muestran una cantidad regular de folículos primordiales y un aumento notable en los folículos primarios y secundarios. Pero, a causa de cambios en los elementos que intervienen en el proceso normal de crecimiento del folículo, el crecimiento se detiene, los folículos llegan a medir entre 4 y 8mm y el folículo dominante no progresa, lo que impide la ovulación.

La influencia de la fertilidad puede ser diferente en cada mujer con síndrome de ovario poliquístico; las alteraciones menstruales en las pacientes con SOP como la irregularidad o amenorrea, son indicativas de una posible ausencia de ovulación. En ciertas mujeres el síndrome de ovario poliquístico puede causar más problemas para quedarse embarazada de lo habitual, pero no siempre ocurre de esa manera. Cuando la fertilidad se ve afectada, por el síndrome de ovario poliquístico, por lo general existen opciones de tratamiento disponibles para mejorarla. No todas las mujeres con síndrome de ovario poliquístico presentan dificultades para concebir.<sup>56</sup>

Investigaciones longitudinales indican que es posible que la función ovulatoria se normalice después de los 35 años, posiblemente como resultado de las alteraciones hormonales asociadas con esa etapa de la vida, donde la producción de andrógenos se reduce. Esto no quiere decir que se les deba hacer esperar hasta que esto suceda. Aunque no se ha establecido la duración del tiempo que tardan en concebir después de la exposición inicial, se ha demostrado que en cuanto antes se realiza el diagnóstico

temprano del síndrome de ovario poliquístico lleva a mejores resultados reproductivos, lo que indica que la infertilidad asociada con esta condición es tratable.

Otras causas de infertilidad han sido descritas, además de la anovulación. Algunas mujeres con síndrome de ovario poliquístico no pueden quedar embarazada aun con inducción de la ovulación y necesitan técnicas de reproducción asistida hasta 10 veces más en comparación con aquellas que no padecen esta condición. Las pacientes con síndrome de ovario poliquístico que reciben tratamiento de fertilización in vitro (FIV) poseen una cantidad superior de óvulos, aunque una menor proporción son de óptima calidad. Así mismo presentan tasas más bajas de fertilización, más fragmentación embrionaria y menores índices de desarrollo hasta la fase de blastocito e implantación.<sup>38</sup>

#### **7.4.1. Bases genéticas.**

Los primeros estudios realizados en familiares de mujeres con síndrome de ovario poliquístico demostraron un patrón de agregación familiar y por tanto la posibilidad de un componente genético en su etiopatogenia. Desde entonces, mucho se ha investigado al respecto. La complejidad del síndrome de ovario poliquístico (SOP), tanto en su genética molecular como en sus manifestaciones clínicas, queda en claro. Los primeros análisis para identificar las causas genéticas de este síndrome indicaban un modo de herencia dominante en familias con SOP, basándose en rasgos fenotípicos observados en ellas, donde se destacaba la presencia de hiperandrogenismo clínico y bioquímico en varios miembros afectados.<sup>28</sup>

Investigar los fundamentos genéticos tanto en el pasado como en el presente es una tarea desafiante con muchos obstáculos. Relacionados con el hallazgo de varios genes y otros aspectos que abarcan distintos estándares. Diferencias en los diagnósticos, variedad de síntomas, edades (adolescencia, edad reproductiva y menopausia) y la falta de un rasgo masculino restringe la investigación genética centrada en familias.<sup>56</sup>

Con respecto a los estudios citogenéticos no se han encontrado cambios importantes en los cromosomas; algunas evidencias apuntan a que la infertilidad

relacionada con el Síndrome de Ovario Poliquístico no se debe a anomalías cromosómicas o falta de madurez de los óvulos, las tasas de aneuploidia los ovarios en mujeres con SOP no son diferentes de los ovarios de mujeres con infertilidad debido a factor tubarico. Los estudios que investigan la inestabilidad genética debido a cambios en los cromosomas han sido examinados.<sup>57</sup>

Estudios genéticos realizados antes de la investigación de asociación del genoma ampliado (GWAS) en SOP utilizaron estrategias de asociación de casos y controles examinando las frecuencias de variantes en o cerca de genes seleccionados en base a su posible implicación en vías relacionadas con el síndrome. Los genes iniciales identificados como posibles causantes del síndrome de ovario poliquístico incluyen aquellos relacionados con la producción de esteroides (por ejemplo, CYP11A1, CYP17A1, STAR), la acción de hormonas androgénicas y gonadotropinas (por ejemplo, FSHR, LHCGR, SHBG, AR) y la resistencia a la insulina (por ejemplo, INSR, INSVNTR, IGF1, IGF1R, IRS1, PPARG), entre otros.<sup>61</sup>

La teoría de SOP como enfermedad poligénica se basa en la Investigación de Asociación del Genoma Ampliado (GWAS) de genes los principales enfoques de investigación genética del SOP han identificado a los candidatos más relevantes. Primero la fibrilina-3 (FBN3), ubicado en el cromosoma 19p13.2, en las proximidades del gen del receptor de insulina, se encuentra el gen relacionado con la expresión genética en el síndrome de ovario poliquístico. Está relacionado principalmente con la resistencia a la insulina en mujeres con síndrome de ovario poliquístico y con disfunción betapancreática en sus hermanos.<sup>58</sup>

BN3 codifica la proteína fibrilina, que incluye un dominio de unión al factor de crecimiento transformante. La beta-célula del factor de crecimiento transformante (TGF $\beta$ ) regula funciones clave como la formación de folículos y el crecimiento de islotes pancreáticos. Además, se ha establecido una conexión entre este gen y la frecuencia de enfermedades de la tiroides (ETA) en pacientes con SOP, por la implicación del TGF $\beta$  en la regulación de la tolerancia del sistema de defensa del cuerpo.<sup>35</sup>

El metabolismo de la insulina se ha asociado con resistencia a la insulina. El sustrato 1 del receptor de insulina (IRS1) ha sido objeto de numerosos estudios en el

síndrome de ovario poliquístico (SOP); la mutación del receptor de insulina (INSR) y el cambio de una sola base de nucleótido (SNP) C1085T son considerados como posibles causas de fallos en la comunicación de insulina, a regulación de la liberación de insulina por acetilcolina (ACh) es una ruta biológica de gran relevancia en el síndrome de ovario poliquístico (SOP). Las alteraciones en este proceso biológico pueden causar los desequilibrios en el metabolismo de la glucosa vistos en el fenotipo metabólico.

La influencia de los ácidos grasos libres (AGL) en la regulación de la secreción de insulina (INS) también se ha asociado con las causas genéticas del SOP. En contraste, mutaciones en el gen CYP17A1, como -34T/C, son importantes en el desarrollo de hiperandrogenismo y resistencia a la insulina en el SOP debido a su relación con la adición de grupos fosfato a los residuos de serina en el receptor de insulina (INSR).<sup>59</sup>

TCF7L2 es un gen crucial en la regulación de diferentes genes, como la vía de señalización de Wnt y la diabetes tipo 2, ubicada en el cromosoma 10q25.3; no está claro cómo este factor de transcripción afecta la susceptibilidad a la DM2. TCF7L2 activa un gen llamado pro-glucagón, el cual produce la hormona GLP-1, esencial para regular el metabolismo de la glucosa. Se menciona que distintas formas de este factor pueden cambiar de manera indirecta los niveles de GLP-1, lo que aumenta la probabilidad de desarrollar DM2.<sup>58</sup>

Calpaína 10, ubicada en 2q37.3, codifica una enzima cisteína intracelular llamada proteasa juega un papel fisiológico en el metabolismo de la glucosa regulado por la insulina y la liberación y la presencia de insulina dentro de las células beta del páncreas. Investigadores adicionales consiguieron replicar el papel del SNP UCSNP-43 de Calpain-10 en enfermedad cardiovascular (ECV) y metabólica en mujeres jóvenes con SOP, relacionándolo además con hiperandrogenismo; los hallazgos indican que este SNP puede servir como un marcador genético útil para detectar enfermedades cardiovasculares en este conjunto.<sup>60</sup>

El gen FTO relacionado con el tejido adiposo se encuentra en el cromosoma 16q12.2, con el SNP rs9939609, en particular el alelo A y otras formas variantes han sido relacionadas con la obesidad y también con la diabetes tipo 2 en diferentes grupos

étnicos. Numerosos estudios y análisis han identificado al gen FTO rs9939609 como un factor genético relevante en el desarrollo de obesidad y síndrome metabólico en mujeres con SOP.

El gen de globulina transportadora de hormonal sexual (SHBG) se encuentra en el cromosoma 17p13-1p12 y produce una proteína de 373 aminoácidos que controla la disponibilidad de hormonas sexuales como la testosterona y el estrógeno. En mujeres con síndrome de ovario poliquístico, se observa una reducción en los niveles de SHBG debido a la influencia inhibidora de la hiperinsulinemia en la producción hepática. Junto con factores metabólicos y de nutrición, los niveles de SHBG en sangre son determinados en parte por la variación genética. Investigaciones indican que las diferencias genéticas en SHBG influyen en la disponibilidad de andrógenos y afectan el metabolismo, correlacionándose con resistencia a la insulina y diabetes tipo 2.<sup>61</sup>

El papel fundamental en el crecimiento de los folículos y en la producción de esteroides en los ovarios lo desempeña el gen del receptor de la hormona folículo estimulante (FSHR). Los cambios genéticos en el gen FSHR pueden tener un impacto en la capacidad reproductiva. Hasta ahora, múltiples investigaciones genéticas han analizado la relación entre variantes genéticas FSHR y el síndrome de ovario poliquístico. Los análisis combinados de datos en múltiples poblaciones sugieren que el SNP (polimorfismo de nucleótido único) en el codón 680 tiene mayor impacto que otros polimorfismos en la susceptibilidad o riesgo de SOP.<sup>57</sup>

Se han detectado nuevos lugares genéticos para SOP, los dos principales estudios del GWAS han encontrado 15 polimorfismos de nucleótido único relevantes para el SOP. La investigación realizada en China encontró 11 genes específicos (THADA, LHCGR, FSHR, C9orf3, DENND1A, YAP1, RAB5B, INSR, TOX3, SUMO1P1 y HMGA2). Seis de estas ubicaciones de riesgo (THADA, LHCGR, FSHR, DENND1A, YAP1, INSR) han sido confirmados en la población caucásica. La mayor parte de estas versiones se encuentran en áreas que podrían afectar la aparición del SOP.<sup>21</sup>

El sitio del receptor de la hormona luteinizante/coriogonadotrópica (LH/HCGR) está elevado en las células de la granulosa en mujeres con SOP, al igual que en el tejido adiposo en mujeres delgadas con SOP. Este descubrimiento, respaldado por

múltiples investigaciones, coincide con la información de que las mujeres delgadas que padecen SOP presentan concentraciones más altas de LH, así como un incremento en la función de esta hormona y una mayor secreción de andrógenos ováricos en respuesta a LH.

Una de las variantes genéticas estudiadas en relación con el SOP es DENN/MAD con dominio 1A (DENND1A), cuya variante de transcripción 2 (DENND1Av2) se ha observado sobreexpresada en células de la teca de mujeres con SOP, mostrando su capacidad para aumentar la producción de andrógenos en vitro. Se ha identificado una mutación en el gen THADA que está ligada a la DM2 en mujeres europeas con SOP, lo que sugiere su relación con factores predisponentes de la diabetes en pacientes con este síndrome. La mutación de alto riesgo del cromosoma 11 se encuentra en el intrón YAP1, el cual se ha descubierto que juega un papel en el desarrollo de folículos en el ciclo ovárico. <sup>61</sup>

#### **7.4.2. Epigenética.**

La epigenética se relaciona con cambios transmitidos de generación en generación en el ADN y la forma en que se activan los genes, sin modificar la secuencia de ADN. Estas modificaciones involucran la inclusión o exclusión de sustancias químicas en el ADN o la histona. Se ha notado un incremento en la actividad de LH en mujeres que padecen de SOP. Podría estar asociado con los inconvenientes en la maduración del ovario y el ácido hialurónico, que son frecuentes en los individuos con síndrome de ovario poliquístico. LHCGR es el encargado de la esteroidogénesis en las células de la teca. Esta hipometilación del receptor da como resultado una mayor expresión genética y sensibilidad a la LH. <sup>13</sup>

La identificación de estas marcas epigenéticas (metilación del ADN) y el análisis del perfil de expresión de los miRNA (en suero, plasma u orina) podrían ser muy útiles como nuevos biomarcadores diferenciales en el síndrome de ovario poliquístico, lo que podría incidir en los resultados del tratamiento. La metilación del ADN es un proceso epigenético que cambia la actividad de los genes sin cambiar la secuencia genética, y

puede ser transmitida en las divisiones celulares, facilitando la adaptación al entorno y las variaciones en el estilo de vida. Es crucial durante la embriogénesis en mamíferos para regular la expresión genética y garantizar un desarrollo humano normal al mantener el silenciamiento genético. <sup>12</sup>

La metilación de ADN se trata de una reacción enzimática donde se añade un grupo metilo al carbono de la posición 5' del anillo de pirimidina de dinucleótidos CpG. Es crucial en mamíferos durante la embriogénesis para regular la expresión génica y garantizar un desarrollo humano normal mediante el silenciamiento genético que permite adaptarse a cambios en el entorno y estilos de vida. También, la metilación del ADN juega un papel importante en diversas funciones biológicas, como la regulación de genes en el cromosoma X inactivo, la expresión de genes con impronta parental, la formación de gametos y el desarrollo embrionario. <sup>62</sup>

En los últimos años se ha destacado el interés en el papel de la metilación del ADN en el desarrollo del SOP, mostrando que las mujeres con esta enfermedad presentan cambios en su programa epigenético. Alteraciones en la metilación del ADN se han notado en la sangre periférica y en el cordón umbilical, así como en los tejidos afectados por la enfermedad como el ovario, tejido adiposo y músculo esquelético. En 2013, se llevó a cabo un análisis exhaustivo del genoma que reveló disparidades en la metilación de al menos 40 genes en mujeres con y sin SOP. Además, dio a conocer que hay 79 genes con metilación diferencial entre los pacientes con SOP y resistencia a la insulina (RI) y las que no presentan RI. <sup>13</sup>

Otro estudio de secuenciación completa del genoma que reveló la presencia de al menos un 3% de sitios metilados de forma distinta. Del total de sitios que exhiben metilación diferencial, el 59,8 % presenta hipermetilación mientras que el 40,2% muestra hipometilación en mujeres con el síndrome. Se sugiere que estos genes participan en funciones celulares como la modulación de la transcripción, el fallecimiento celular, la muerte programada y el crecimiento celular. Li y otros informaron 52 sitios CpG metilados diferencialmente entre mujeres con SOP y controles utilizando un análisis de metilación del ADN del genoma completo basado en bisulfito. Los hallazgos de esta investigación son intrigantes, dado que identificó varios CpG que

mostraron significación en todo el genoma, incluyendo 87 sitios CpG relacionados con el estradiol y 199 sitios CpG para la prolactina. <sup>62</sup>

El exceso de andrógenos causa cambios en la regulación genética del gen PPARG1, ubicado en el cromosoma 3p25.2 y encargado de producir proteínas receptores activadas por el proliferador de peroxisomas. También, en el gen NCOR1, que es un co-represor 1 de receptor nuclear y un corregulador transcripcional con múltiples dominios de interacción con receptores nucleares, se encuentra en el cromosoma 17p12-p11.2. El gen HDAC3, que se ubica en el cromosoma 5q31.3, codifica la enzima histona de acetilasa en las células de la granulosa. Estos autores sugieren que estos genes probablemente estén involucrados en la disfunción ovárica que es típica del síndrome de ovario poliquístico.

Yu et al. Informaron que en las células de la granulosa de mujeres con SOP, había hipermetilación del promotor del gen CYP19A1, lo que asociaron con una mayor expresión del ARNm de CYP19A1 y la proteína codificada. Recientemente, un grupo adicional de investigadores informó que en el mismo conjunto de células experimentó alteraciones en la metilación de los promotores de diferentes genes (CD9, BNIP3, EDN2, NR4A1 y LIF) implicados en la producción de lípidos y esteroides, y en su regulación génica. Esto sugiere que estos cambios en la epigenética están relacionados con los cambios en la producción de esteroides y metabolismo. Por lo que se concluye que los factores epigenéticos, especialmente la metilación del ADN juega un papel relevante en el desarrollo del síndrome. <sup>12</sup>

Los miRNAs, que tienen entre 20 y 24 nucleótidos, son moléculas de RNA cortas de una sola cadena que controlan de forma negativa la expresión génica mediante distintos mecanismos, ya sea durante la traducción o después de ella, y desempeñan un papel crucial en la regulación de diversos procesos biológicos. En el año 2014 se llevó a cabo el primer análisis de miRNA en el síndrome de ovario poliquístico, identificando 8 miRNA con niveles altos de expresión (miR-222, miR-16, miR-19a, miR-106b, miR-30c, miR -146a, miR-24 y miR-186) y uno con niveles reducidos (miR-320). Tres de estas demostraron una expresión elevada en mujeres con SOP en contraste con las normas (miR-222, miR-146a y miR-30c). <sup>62</sup>

En 2018 se difundió un informe para identificar miRNAs y genes vinculados con hiperandrogenismo en el líquido folicular de mujeres con SOP; e encontraron que los niveles de miARN (200a-3p, 10b-3p, 200b-3p, 29c-3p, 99a-3p y 125a-5p) aumentaron notablemente, mientras que hubo una disminución en la expresión de miR105-3p en pacientes con SOP en comparación con mujeres sin el síndrome. Además, se han estudiado otros elementos del folículo ovárico además del líquido folicular.

Un ejemplo es el estudio realizado por Jiang y colaboradores en 2015, en el que investigan la presencia de microRNAs en células de la granulosa de mujeres con síndrome de ovario poliquístico y observaron que los niveles de miRNA-93 y miRNA-107 estaban aumentados en ellas. Altos niveles de insulina incrementaban la presencia de miRNA-93 y reducían la presencia de CDKN1A, que controlaban el crecimiento de las células de la granulosa en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. <sup>13</sup>

Recientemente se llevó a cabo una revisión sistemática y metaanálisis con el fin de estudiar la utilidad diagnóstica y la función de los miRNAs en el desarrollo del SOP; en un principio, se analizaron 21 estudios que abarcaban 79 miARN, pero solo tres de ellos (miR-29a-5p, miR-320, miR-93) estaban presentes en más de tres estudios. Por lo tanto, se seleccionaron 12 miRNAs para el análisis cuantitativo de metaanálisis. Esta revisión considerando que los microRNAs miR-29a-5p y miR-320 estaban fuertemente relacionados con el SOP. <sup>64</sup>

### **7.4.3. Actividad del eje neuroendocrino.**

Durante la pubertad comienza el desarrollo del eje hipotálamo-hipófisis-ovario y la producción de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), la cual estaba inhibida en la infancia. La liberación de GnRH ocurre en pulsos, la cantidad y frecuencia determinan la producción de las hormonas LH y FSH, que estimulan las células teca y granulosa en el ovario; las primeras producen androstenediona mientras que las segundas convierten a estradiol mediante la aromatización. <sup>29</sup>

La consecuencia es una modificación en la ruta metabólica hacia los estrógenos, que se manifiesta con el desarrollo de pechos y huesos, y acumulación de grasa de tipo

ginoide. En las células de la granulosa se han investigado distintos péptidos que promueven la aparición de receptores de LH y enzimas esteroideogénicas en el proceso inicial de desarrollo de las células de la teca, ya que en las mujeres la síntesis de andrógenos por la glándula suprarrenal.

En este momento, las células corticales liberan una cantidad considerable de andrógenos, como DHEA y sulfato de DHEA, a través de la hormona adrenocorticotrópica en la zona fascicular, lo cual causa el crecimiento del vello púbico y axilar, así como el acné. El aumento de los andrógenos ováricos también promueve el crecimiento del vello en el área púbica. De esta manera, hay dos procesos interconectados: la generación de esteroides y el desarrollo de los folículos, los cuales están vinculados. Ganancias neuronales regulan la comunicación entre el hipotálamo, la hipófisis y el ovario en una red coordinada que se liberan desde las vesículas de las terminales eferentes de las neuronas en la eminencia comunicadora y el sistema de comunicación hipofisario.<sup>38</sup>

La FSH estimula la expresión de receptores de LH, el desarrollo inicial de los folículos y la conversión de androstenediona a estradiol en las células de la granulosa. La LH se destaca en la fase lútea por estimular la producción de progesterona, y en la fase folicular inicia la síntesis de andrógenos y la maduración del ovocito. La estimulación constante de las gonadotropinas provoca desensibilización en la hipófisis, lo cual resulta en la supresión de su secreción como retroalimentación.<sup>8</sup>

Se ha informado recientemente que la maduración y la sensibilización de la actividad de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) son impulsadas por un polipéptido de 145 aminoácidos llamado kisspeptina. El gen responsable de la producción de kisspeptina (KISS1) ha sido encontrado en el cromosoma 1. Las células que contienen kisspeptina se encuentran en el núcleo arcuato, el núcleo periventricular y el núcleo anteroventral periventricular en ratones. Además, en el núcleo preóptico anterodorsal y el lecho de la estría terminal.<sup>38</sup>

La GnRH y la kisspeptina en el hipotálamo se consideran fundamentales en el eje hipotálamo-hipófisis-ovario, promoviendo la función reproductiva. Las señales de kisspeptina en el hipotálamo medio basal son clave para la generación de pulsos de

GnRH; la falta de kisspeptina resulta en inmadurez del eje hipotálamo-gónadas, mientras que su adición restaura la funcionalidad y los pulsos del eje. La mayoría de los neurotransmisores y neuromoduladores tienen propiedades excitatorias e inhibitorias, que varían según factores como la composición del neurocircuito, el estado de desarrollo corporal a lo largo de la vida y el ambiente hormonal, se ha determinado que la irregularidad en la liberación de GnRH es una de las causas del desarrollo del SOP durante la pubertad. <sup>65</sup>

#### **7.4.4. Hiperandrogenismo.**

El incremento en la liberación de LH causa la generación de andrógenos en los ovarios, sin embargo, las células de la teca de personas con SOP producen un exceso de andrógenos en comparación con los controles, sugiriendo un posible defecto intrínseco. El hiperinsulinismo es el principal factor adicional del hiperandrogenismo en el síndrome de ovario poliquístico. Usualmente activa la generación de andrógenos en células de tejido conectivo, pero en mujeres con ovario poliquístico la activación es más intensa y combinada con la de hormona luteinizante. Además, la insulina incrementa la disponibilidad de IGF-1 y 2, que a su vez promueven la producción de andrógenos en los ovarios. <sup>38</sup>

En mujeres con síndrome de ovario poliquístico, tanto ovulatorio como anovulatorio, las células tienen un error genético en la enzima P450c17 (del gen CYP17) que provoca un incremento en su funcionamiento. La P450c17 es fundamental en la producción de andrógenos y también en el procesamiento de la glucosa, sugiriendo que su alteración podría ser la causa del hiperandrogenismo y la resistencia a la insulina en el SOP. Finalmente, aproximadamente de un 15 a un 45% de las mujeres que padecen de SOP presentan niveles ligeramente altos de andrógenos suprarrenales, como el sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEA-S). Aparentemente, esto podría tener un origen genético y estar relacionado con una respuesta suprarrenal elevada ante la ACTH o una mayor producción de ACTH debido a un desajuste en su regulación. <sup>29</sup>

El aumento de la producción de hormonas masculinas en el cuerpo promueve el crecimiento de los folículos inmaduros en los ovarios, y se puede observar un aumento similar al síndrome de ovario poliquístico en condiciones como la hiperplasia suprarrenal congénita, tumores productores de andrógenos y el uso de hormonas externas. Además, el incremento de andrógenos en el fluido folicular afecta el proceso de maduración del ovocito al inhibir el reinicio de la división celular, favoreciendo cambios en las mitocondrias, incrementando el estrés oxidativo y perturbando el metabolismo de los lípidos en el ovocito. <sup>10</sup>

La presencia de altos niveles de andrógenos en la madre y el feto en seres humanos nos ofrece posibles explicaciones para un exceso. Durante el desarrollo fetal se producen andrógenos, lo que puede resultar en una programación fetal para el desarrollo del SOP. Este exceso de andrógenos en mujeres con SOP puede ser causado por factores genéticos o ambientales, los cuales pueden interactuar con otros elementos para generar diversos fenotipos. <sup>5</sup>

#### **7.4.5. Alteraciones metabólicas.**

Las mujeres con síndrome de ovario poliquístico, sin importar su índice de masa corporal, muestran una prevalencia de resistencia periférica a la insulina (IR) e hiperinsulinemia de hasta un 80%. La sobrealimentación de insulina causa hiperandrogenismo ovárico y suprarrenal a través de diversas formas: incrementa la liberación de hormonas gonadotrópicas, potencia la influencia de estas hormonas en el ovario y disminuye la producción de la proteína que se une a los andrógenos (SHBG, por sus siglas en inglés) en el hígado, lo cual eleva la cantidad libre y el efecto biológico de los andrógenos. Se piensa que la razón podría ser cambios en la señalización después de la unión a los receptores y un mal funcionamiento de la célula alfa-pancreática. <sup>38</sup>

Independientemente del factor desencadenante, se forma o se crea un ciclo negativo donde la hiperinsulinemia empeora el hiperandrogenismo y viceversa; la obesidad y la predisposición genética pueden incrementar el hiperinsulinismo, hiperandrogenismo o ambos. El tejido adiposo visceral es visto como un órgano metabólicamente activo, no solo como una reserva de energía. Ya que la acumulación

de tejido adiposo visceral provoca resistencia a la insulina, aumento de la glucosa en sangre, desequilibrios en los lípidos, presión arterial elevada y activación de sistemas procoagulantes y proinflamatorios. Hasta un 70 % de las personas con síndrome de ovario poliquístico pueden tener exceso de peso y obesidad, presentando principalmente acumulación de grasa en el abdomen. <sup>5</sup>

La insulina estimula la producción de estradiol y progesterona en células de la granulosa de mujeres con síndrome de ovario poliquístico ovulatorio y anovulatorio, junto con la FSH, especialmente en pacientes con SOP anovulatorio, lo que sugiere un papel de la insulina en la esteroidogénesis aumentada en ese fenotipo SOP. Cuando hay insulina, la FSH hace que se produzcan receptores de LH, influye en genes relacionados con la división celular y controla la expresión de transportadores de glucosa, modificando el metabolismo energético de los folículos. A través de estos procesos, la insulina provoca luteinización adelantada, detención del folículo y aumento de andrógenos. Perder peso y regular los niveles de insulina pueden restablecer la ovulación en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. <sup>38</sup>

El tejido graso afecta mediante cambios en la secreción de varias moléculas como la leptina, adiponectina, TNFalfa, IL-6 y factor activador de plasminógeno-1, que están desreguladas en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. Las moléculas liberadas por el tejido adiposo pueden impactar el funcionamiento de las glándulas suprarrenales y ovarios, así como del propio tejido adiposo al influir directamente en el metabolismo de hormonas esteroides. Los niveles altos de leptina asociados con la obesidad, pueden influir en la falta de ovulación en mujeres con síndrome de ovario poliquístico según lo evidenciado en estudios con animales de laboratorio. <sup>33</sup>

#### **7.4.6. Alteraciones tempranas del desarrollo folicular.**

Un óptimo crecimiento de los folículos en el ovario asegurará la función principal de este órgano, que consiste en producir y mantener un número adecuado de gametos viables para la reproducción de las especies. Se ha comprobado que desde la formación de los folículos primordiales hasta la liberación del ovocito durante la

ovulación, ciertos factores endócrinos y parácrinos controlan los procesos de crecimiento, especialización, supervivencia y apoptosis celular en el ovario. Los cambios en el crecimiento de los folículos pueden llevar a una disminución temprana de la fertilidad o a la degeneración natural de los folículos en mujeres mayores durante la menopausia.

A través de estudios histológicos, se ha comprobado que la cantidad total de folículos primordiales es la misma en mujeres con y sin síndrome de ovario poliquístico, sin embargo, en el SOP se observa un incremento de folículos primarios y secundarios que se encuentran en un estado de desarrollo detenido. Estos folículos en reposo siguen siendo funcionales, siguen reaccionando a la estimulación con gonadotropinas y mantienen la producción de esteroides; estas alteraciones tempranas son causadas por múltiples factores. <sup>4</sup>

Distintos elementos de la familia del "Factor de Crecimiento Transformador-beta" (TGF-beta), como la hormona antimülleriana (AMH), son fundamentales para el crecimiento y desarrollo de los folículos. La hormona antimülleriana (AMH) se produce en las células de la granulosa (CG) de folículos preantrales y antrales pequeños, y tiene una función de supresión en el reclutamiento de los folículos primordiales. En mujeres con síndrome de ovario poliquístico, la cantidad de hormona antimülleriana disminuye en las primeras etapas, lo que resulta en un aumento de folículos en el desarrollo, pero en etapas posteriores, la producción aumenta y es mayor que en mujeres sanas. <sup>38</sup>

Otras familias del TGF-beta, como GDF9 y BMP15, también han sido vinculadas con la fisiopatología del síndrome de ovario poliquístico. Los modelos animales SOP que mostraron una disminución en la expresión de estos factores desde la fase de folículo primario, luego experimentaron oligo-anovulación. Investigaciones en ovarios de mujeres con SOP comparadas con controles también mostraron una disminución en la expresión de GDF9 y BMP15. Finalmente, se ha observado la existencia de ciertas mutaciones en el gen GDF9 en mujeres con SOP, pero no en el grupo de control. <sup>29</sup>

#### **7.4.7. Detención prematura del desarrollo o arresto folicular.**

El aumento típico en la actividad de liberación pulsátil de GnRH en SOP, y el consecuente aumento proporcional de LH/FSH, puede influir en la aparición del arresto folicular. La reducción relativa en la estimulación de FSH puede no ser adecuada para la selección de folículos. Algunas investigaciones en laboratorio han mostrado una reacción desigual de las células de la granulosa de mujeres con síndrome de ovario poliquístico sin ovulación, quienes producen más estrógeno en respuesta al FSH pero durante un tiempo más corto.<sup>38</sup>

Se ha sugerido que la insulina, estrógenos y andrógenos podrían desempeñar un papel en esta respuesta exagerada, y que los niveles altos de estrógenos en la sangre de forma constante, suprimen la secreción de FSH, prolongando el ciclo. A pesar del arresto y la degeneración del folículo, las células de la granulosa siguen siendo activas. Una luteinización temprana también podría provocar la detención folicular. Las células de la granulosa responden al estímulo con hormona luteinizante incluso en folículos antrales de menor tamaño.<sup>56</sup>

Ya se ha afirmado que la presencia aumentada de receptor de LH se da en las células de la granulosa de mujeres con SOP, posiblemente debido a la hiperinsulinemia o hiperandrogenemia. En laboratorio, la producción de P4 aumenta de forma individual cuando se estimula con LH; en mujeres con SOP, se ha detectado niveles de hormona antimulleriana en sangre hasta 18 veces más alto que en los sujetos de control. Asimismo, se observan niveles más elevados en los pacientes con SOP anovulatorio en comparación con aquellos con SOP ovulatorio.<sup>57</sup>

Desde un punto de vista fisiológico, la AMH impide la liberación de FSH en el hipotálamo y actividad de la aromatasa en los ovarios, impidiendo la ovulación de múltiples folículos en mujeres sanas. Sin embargo, los niveles de AMH deben disminuir para que un folículo se convierta en dominante. Se ha comprobado que la intensificación del impacto de la AMH causa escasos o anovulación, lo cual se produce al disminuir la respuesta del folículo al FSH y al inhibir la aromatasa dependiente de FSH, lo que resulta en un aumento del hiperandrogenismo.

El exceso de AMH también incrementa la variabilidad de GnRH, lo que a su vez aumenta la secreción de LH y contribuye a la síntesis de andrógenos en los ovarios. Finalmente, investigaciones señalan una variación en la respuesta a AMH en los folículos de pacientes con SOP hiperandrogenico, en comparación con mujeres con ovarios de morfología poliquística y controles, en los que el hiperandrogenismo estimularía la secreción de AMH para promover la interrupción del desarrollo folicular.<sup>38</sup>

#### **7.4.8. Inflamación crónica.**

Varios marcadores de degradación están levemente aumentados en el síndrome de ovario poliquístico como el número de glóbulos blancos, proteína C reactiva (PCR), IL-6, IL-18 y TNF-alfa. Además en pacientes con SOP también se han informado cambios genéticos y problemas en el funcionamiento de las mitocondrias. Las mujeres con síndrome de ovario poliquístico presentan una función, estructura, y expresión genética mitocondrial diferente en sus folículos en comparación con los controles, lo cual podría influir en el desarrollo de los óvulos y la fertilización.<sup>35</sup>

El aumento de la hormona luteinizante (LH) provoca la generación de adenosina-monofosfato cíclico (AMPC), esteroidogénesis y liberación de histamina, junto con otros mediadores inflamatorios. Las prostaglandinas y otros eicosanoides aumentan también durante el pico de LH y presentan niveles elevados en el momento de la ovulación. Las prostaglandinas estimulan la respuesta inflamatoria y activan a los fibroblastos en la teca, que secretan enzimas proteolíticas y eicosanoides que estimulan la formación de nuevos vasos sanguíneos y aumento del flujo sanguíneo, lo que lleva a la activación de colagenasas y otras enzimas que degradan el tejido conectivo del folículo y provocan la ovulación.<sup>38</sup>

A pesar de los esfuerzos por simplificar la clasificación del SOP, se han identificado numerosos tipos que difieren en función de la edad, el IMC, la etnia y las enfermedades relacionadas. Aunque la presentación varía, se plantea que la inflamación es un factor unificador en mujeres con SOP, ya que la conexión entre las alteraciones hormonales, la obesidad, la intolerancia a la glucosa y otras disfunciones metabólicas parece ser la presencia de una inflamación crónica leve.

El TNF- $\alpha$  se produce por los adipocitos en respuesta a inflamación crónica, tiene efectos autocrinos y paracrinos y podría modular los distintos fenotipos más que estar directamente involucrados en la patogénesis del síndrome. Durante la foliculogénesis se generan citocinas proinflamatorias que contribuyen a provocar la ovulación. Investigaciones que han examinado el líquido folicular de mujeres sometidas a técnicas de reproducción asistida (TRA) revelan disparidades en los niveles de citocinas, los cuales están relacionados con el diagnóstico de infertilidad y el procedimiento de estimulación utilizado. <sup>34</sup>

#### **7.4.9. Competencia/calidad ovocitaria.**

La calidad de los óvulos se refiere a la habilidad de un óvulo para convertirse en un embrión viable y, por fin, lograr un embarazo. Aunque es común que mujeres con pocos óvulos tengan óvulos de baja calidad, no siempre ocurre de esta manera. Algunos pacientes tienen una reserva ovárica adecuada pero producen óvulos de baja calidad; La calidad de los óvulos puede verse afectada por el desequilibrio hormonal en el ovario, lo que resulta de una disminución de los estrógenos y un aumento de los andrógenos.

Una de las principales razones de la infertilidad en las mujeres es la poca calidad de los óvulos. La cantidad de óvulos que una mujer tendrá a lo largo de su vida reproductiva, conocida como reserva ovárica, está determinada al nacer; en promedio, las niñas nacen con entre 1 y 2 millones de óvulos inmaduros. No obstante, al llegar a la pubertad, la reserva de óvulos disminuye a 500.000 y en edad reproductiva la cantidad de óvulos desciende aún más llegando a la cantidad de 400 óvulos; la mujer liberará un óvulo maduro en cada ciclo menstrual, aunque muchos otros se perderán debido a la atresia. <sup>67</sup>

Otra de las causas de tener óvulos de baja calidad es la edad. A medida que una persona envejece, la cantidad y calidad de los ovocitos disminuyen, principalmente debido a fallos en la meiosis. Se sabe que la calidad de los óvulos disminuye significativamente después de los 35 años. Después de cumplir 40 años, la cantidad de óvulos de calidad deficiente es mayor que la de buena calidad. Asimismo, en las

mujeres obesas el ambiente folicular se altera, mostrándose mayores niveles de triglicéridos, glucosa e insulina, lo que resulta en ovocitos de menor calidad.

Sobre el fluido folicular revelan una expresión única de sus componentes en pacientes con SOP, como factores de crecimiento, metabolitos y fragmentos de ARN no codificante de vesículas extracelulares. Estos elementos pueden influir en el desarrollo de los óvulos, aunque también pueden ser indicativos de cambios en el proceso sobre la formación de folículos y posibles formas de compensación. Todavía no se sabe con precisión como está relacionado con la competencia/calidad de los ovocitos. <sup>38</sup>

#### **7.4.10. Disruptores endocrinos.**

Dentro de nuestro organismo se hallan hormonas, las cuales son sustancias responsables de la transmisión de mensajes y la interacción entre células y órganos. Son imprescindibles para el adecuado desempeño de muchas funciones del cuerpo. Los EDCs, que son disruptores endocrinos, pueden simular el efecto de nuestras hormonas naturales. Igualmente, tienen la capacidad de obstruir los receptores hormonales en las células, lo que interrumpe la función habitual de las hormonas.

La lista de sustancias que causan desequilibrios hormonales es muy extensa. Se ha identificado a más de mil sustancias químicas con esta capacidad disruptiva. De acuerdo a su configuración molecular y origen de exposición, identificamos los siguientes grupos principales: metales pesados (tales como el plomo, mercurio, cadmio); plaguicidas (como por ejemplo metil azinfos, etil clorpirifos, diazinón, dimetoato, malatión y paratión metílico); sustancias per/polifluoroalquiladas o PFAS; retardantes llama; fenoles, ftalatos. <sup>69</sup>

El BPA, también llamado Bisfenol A, es el disruptor más reconocido asociado con el SOP, causando cambios en órganos y tejidos al afectar receptores celulares. Hay otros disruptores endocrinos, como los bifenilos polibromados (BPB), que se encuentran en los animales domésticos que también se pueden almacenar en el tejido adiposo, muscular y hígado, y se encuentran en los alimentos consumidos a diario. El Bisfenol A

provoca reducción en el número de folículos laterales, resistencia a la insulina y alteración en el ciclo celular. <sup>(70, 16)</sup>

Varios estudios han evidenciado no solo el alta presencia de bisfenol A en el cuerpo, sino también una reducción importante en el número de folículos antrales, así como niveles más bajos de la hormona antimulleriana y del folículo estimulante. Esto se relacionó con una reducción relativa de la reserva de óvulos en las mujeres del estudio. Otra ramificación adicional es el aumento de andrógenos en el cuerpo, lo cual se relaciona directamente con los niveles de testosterona total en sangre y el índice de andrógenos no ligados. Este evento podría estar vinculado con la activación de la estructura celular que rodea al folículo antral. Hay una alteración en la función de la enzima 17- $\alpha$ -hidroxilasa, la cual es fundamental en la producción de esteroides en los ovarios. <sup>68</sup>

## **7.5. CAPITULO 5: CRIBADO, DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN DE RIESGOS Y ETAPAS DE LA VIDA.**

La evaluación y manejo del síndrome de ovario poliquístico ha sido debatido, con dificultades para identificar los elementos específicos en los criterios diagnósticos y una variabilidad clínica importante, que también se ve afectada por las disparidades étnicas y las modificaciones en las manifestaciones clínicas a lo largo del tiempo. El diagnóstico de SOP implica excluir otras posibles causas de irregularidades menstruales y/o hiperandrogenismo, a pesar de que algunas son poco comunes. <sup>(1, 16)</sup>

La falta de regularidad en la menstruación puede ser causada por una deficiencia de gonadotropina, ya sea por amenorrea hipotalámica funcional, deficiencia secundaria por alguna causa sistémica, o un defecto primario de gonadotropina. Diversas enfermedades pueden causar hiperandrogenismo; la más frecuente, aunque poco común (excepto en el SOP), es la hiperplasia suprarrenal congénita no clásica (NCAH), que se caracteriza por un alto nivel de andrógenos. <sup>22</sup>

Diversos acuerdos han surgido acerca de los criterios de diagnóstico del síndrome de ovario poliquístico, En la actualidad hay tres grupos de pautas de

diagnóstico para el síndrome de ovario poliquístico en adultos; siendo el primero establecido por el Instituto Nacional de Salud (NIH) en abril de 1990, destacando el hiperandrogenismo clínico o bioquímico y la oligoanovulación crónica como signos fundamentales.

Posteriormente, en mayo de 2003, durante una reunión en Rotterdam con expertos de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) y la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM), se consideraron como criterios los signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo, la disfunción ovárica y la presencia de ovarios poliquísticos por ecografía, siendo necesario cumplir con dos de ellos para el diagnóstico y clasificar a los pacientes en cuatro fenotipos, descritos en la siguiente tabla. (10, 31)

**Tabla 1.** Criterios Diagnósticos y fenotipos del síndrome de ovario poliquístico.

Signos-sintomas/fenotipo	NIH (1990)	ESHRE/ASRM (2003)	AE-PCOS (2006)	NIH (2012)
HA	X	X	X	X
OA/DO	X	X	X	X
OPE	-	X	X	X
Fenotipo A (HA/DO/OPE)	-	X	X	X
Fenotipo B (HA/DO)	X	X	X	X
Fenotipo C (HA/OPE)	-	X	X	X
Fenotipo D (DO/OPE)	-	X	-	X

Fuente: Guzmán JA, 2020.

Descripción. HA: Hiperandrogenismo, DO: Disfunción ovárica, OPE: Ovarios poliquísticos por ecografía. Para el diagnóstico se necesita el cumplimiento, en NIH dos de los dos criterios; ESHRE/ASRM dos de los tres criterios; AE-PCOS hiperandrogenismo con cualquiera de los otros dos criterios; NIH 2012 dos de los tres criterios.

En 2006, durante la discusión sobre la adición del criterio ecográfico, la Asociación de Exceso de Andrógenos (AE-PCOS) llevó a cabo una revisión sistemática que demostró esencial el hiperandrogenismo para diagnosticar el SOP, dejando de lado

el fenotipo no hiperandrogénico propuesto por Rotterdam. Pero en diciembre de 2012, el Taller de metodología basada en evidencia del NIH sobre el síndrome de ovario poliquístico sugirió conservar los criterios amplios de Rotterdam y reconocer de forma precisa el fenotipo característico del SOP. (10, 20)

La Endocrine Society Clinical Practice Guidelines del 2013 rechazó el uso de criterios ecográficos para diagnosticar SOP en adolescentes, señalando la necesidad de hiperandrogenismo y trastornos menstruales infrecuentes para sus confirmaciones algunas investigaciones durante al menos dos años después de la primera menstruación, ya sea con o sin amenorrea primaria a los 16 años. Para identificar el síndrome de ovario poliquístico, actualmente se suelen utilizar los criterios de Rotterdam, que requieren la presencia de al menos dos de las siguientes condiciones para realizar el diagnóstico. 24

**Tabla 2.** Criterios diagnósticos del síndrome de ovario poliquístico según el consenso de Rotterdam, avalado por el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos en el año 2012 (9, 70, 10, 28)

<p><b>Disfunción Ovulatoria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Amenorrea primaria: ausencia de menarquia a los 15 años o mayor a 3 años tras inicio de telarquia.</li> <li>✓ Irregularidades menstruales: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Normal, durante el primer año postmenarquia</li> <li>○ Oligomenorrea: ciclos mayor a 45 días de 1-3 años post menarquia o mayor a 35 días a partir del tercer año.</li> <li>○ Menor a 8 ciclos del año a partir del tercer año tras menarquia.</li> <li>○ Polimenorrea: ciclos menstruales mayor a 90 días después de 1 año postmenarquia (amenorrea secundaria)</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Hiperandrogenismo clínico/bioquímico</b></p>
<p><b>Morfología poliquística</b></p>
<p><b>Exclusión de otras causas de exceso de andrógenos:</b></p> <p>Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica, tumores productores de andrógenos, disfunción tiroidea, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing y fármacos con actividad androgénica.</p>

Fuente: Elaborado por autor, 2024.

### **7.5.1. Ciclos irregulares y disfunción ovulatoria.**

La disfunción ovulatoria es un rasgo diagnóstico clave del síndrome de ovario poliquístico, con ciclos menstruales irregulares que reflejan esta disfunción. Esto se ve en los criterios originales de Rotterdam de 2003 y en la guía internacional del síndrome de ovario poliquístico de 2028. La disfunción ovulatoria puede manifestarse con ciclos irregulares, y la evaluación hormonal es relevante para confirmar la anovulación en casos clínicamente sospechosos de síndrome de ovario poliquístico.<sup>1</sup>

La irregularidad en los ciclos y la disfunción ovulatoria son parte normal de los cambios hormonales durante la pubertad y la menopausia, lo cual todavía representa un reto definir como anormal. Durante la transición puberal se genera la mayor controversia en los criterios de diagnóstico del SOP. La maduración fisiológica del eje hipotálamo-hipofisario-ovario se produce a lo largo de los años, y la ovulación y los ciclos en las adolescentes no coinciden con los de las mujeres en edad reproductiva. No está claro cuándo los ciclos irregulares reflejan la madurez reproductiva o indican SOP. El diagnóstico preciso es un desafío con posibles preocupaciones sobre el sobrediagnóstico.<sup>19</sup>

Los ciclos menstruales irregulares se caracterizan por:

- Habitualmente se presentan en el primer año tras la adolescencia como parte del proceso de cambio puberal.
- Después de la primera menstruación: entre 21 y 45 días antes de cumplir los 18 años.
- Desde tres años después de la primera menstruación hasta la etapa previa a la menopausia: Menor de 21 años, mayor de 35 años o menos de ocho ciclos menstruales al año.
- Más de 1 año después de la primera menstruación más días para cada ciclo  
La ausencia de menstruación antes de los 15 años o después de 3 años de la aparición del desarrollo mamario puede indicar síndrome de ovario poliquístico y debe ser evaluada si hay ciclos menstruales irregulares.

Igualmente, las mujeres a nivel mundial reportan un diagnóstico insuficiente y tardío, descontento con la experiencia diagnóstica, ansiedad relacionada y pocas oportunidades para la educación, la prevención de complicaciones y el tratamiento de los síntomas. Las mujeres jóvenes también pueden empezar a usar la píldora anticonceptiva oral combinada antes de ser evaluadas y diagnosticadas, retrasando así el diagnóstico.<sup>1</sup>

A pesar de la falta de una descripción precisa, se calcula que la disfunción ovárica afecta aproximadamente entre el 4.5% y el 8% de las mujeres que no tienen síndrome de ovario poliquístico. A diferencia de la mayoría de las pacientes con el síndrome, donde aproximadamente el 40% puede tener problemas de fertilidad, que a menudo es la razón principal de consulta, este término abarca más que simplemente la falta de ovulación regular al incluir otras formas de disfunción como ciclos menstruales frecuentes.<sup>37</sup>

En resumen, la disfunción ovárica se refiere a ciclos menstruales que duran  $\geq 35$  días o  $\leq 21$  días, y se estudia en pacientes con ciclos menstruales regulares que presentan ovarios poliquísticos y/o hirsutismo, afectando aproximadamente al 30% de los casos. Se detecta mediante la medición de progesterona en los días 22 a 24 del ciclo, siendo indicativo de anovulación valores inferiores a 5ng/ml. Además, se calcula que aproximadamente el 85-90% de las mujeres con períodos irregulares y el 30-40% con ausencia de menstruación pueden ser diagnosticadas con síndrome de ovario poliquístico.<sup>9</sup>

### **7.5.2. Hiperandrogenismo bioquímico.**

El hiperandrogenismo es una característica clave del SOP que afecta al 60-100% de las mujeres con esta condición, ya sea clínica o bioquímicamente. Su evaluación es complicada debido a la variedad de métodos, etnias y factores como el peso y la edad. La evaluación bioquímica del hiperandrogenismo ha sido polémica por la diversidad de andrógenos y ensayos, rangos normales, superposiciones con controles y problemas de acceso y costos. La testosterona biodisponible y libre calculada según Vermeulen et

al. Son comunes, al igual que el índice de andrógenos libres [FAI = 100 x (testosterona total/ globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG))].<sup>1</sup>

La hiperandrogenemia se caracteriza por un incremento en los niveles de: testosterona, testosterona libre, androstenediona o DHEAS. Hay situaciones en las que se presenta hiperandrogenismo bioquímico sin manifestaciones clínicas (llamado hiperandrogenismo "críptico"). Los métodos para detectar andrógenos en laboratorios clínicos comunes no son lo suficientemente sensibles ni específicos para medir las concentraciones extremadamente bajas presentes en niños y mujeres.<sup>28</sup>

Es importante emplear la testosterona libre calculada, el índice de andrógenos libres o la testosterona biodisponible para evaluar el hiperandrogenismo bioquímico en el diagnóstico del síndrome de ovario poliquístico. La única recomendación firme y respaldada por evidencia de baja calidad GRADE fue sobre pruebas bioquímicas de hiperandrogenismo, que incluyeron un estudio en adolescentes. Después de revisar la literatura, se concluye que los niveles de andrógenos en adolescentes alcanzan niveles similares a los de adultos alrededor de la menarquía. Siete investigaciones analizaron la forma más efectiva de detectar el hiperandrogenismo vinculado al SOP (biológico), y solo una de estas investigaciones se llevó a cabo en adolescentes, con un total de 89 participantes (26 de ellas con SOP y 63 controles).<sup>22</sup>

### **7.5.3. Hiperandrogenismo clínico.**

Los indicios y manifestaciones de un exceso importante de andrógenos pueden causar virilización (como la calvicie de patrón masculino, el hirsutismo y la clitoromegalia) y masculinización, que son poco frecuentes en el síndrome de ovario poliquístico. Pruebas clínicas que van desde leves hasta moderados. El aumento de andrógenos es más frecuente, manifestándose en hirsutismo, acné y alopecia de patrón femenino.

Algunas características clínicas aún no se comprenden completamente, con diferencias según la ascendencia étnica, y necesitan capacitación, supervisión y atención médica y habilidad para ser evaluadas. Estas características afectan

significativamente la calidad de vida de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico y la carga del tratamiento. Incorporar la terapia estética puede resultar fundamental. Considerando la importancia del hiperandrogenismo en el proceso de diagnóstico y su efecto negativo en la calidad de vida. <sup>1</sup>

El síntoma más común de tener demasiados andrógenos es el hirsutismo, que se describe como un exceso de vello grueso en áreas sensibles a las hormonas masculinas. La forma más común de evaluarlo clínicamente es utilizar la escala de Ferriman-Gallwey modificada, que fija un límite específico para cada grupo étnico y poblacional. Los niveles que indican hirsutismo mayor o igual a 4-6 variando según etnia y considerando que el autotratamiento es frecuente y puede afectar la valoración médica.

La mFG examina los vellos terminales (que superarían los 5 mm de longitud si crecieran sin interrupción y generalmente están pigmentados y tienen médula) en 9 áreas principalmente influenciadas por los andrógenos: labio superior, barbilla y cuello, parte superior del pecho (sin incluir los pezones), parte superior del abdomen (arriba del ombligo), parte inferior del abdomen, muslos (frontales y/o traseros), parte de arriba de la espalda, parte baja de la espalda y parte superior de los brazos. Cada sección se evalúa visualmente en una escala del cero (sin vello terminal visible) al cuatro (vello terminal similar al de un hombre bien desarrollado). <sup>22</sup>

Debe investigarse el autotratamiento y documentarlo en el informe. La interpretación de "anormal" en el hirsutismo es debatida y cambia dependiendo de las razas. La cifra inicial de 4 a 6 del índice de Ferriman-Gallwey fue cambiada en la literatura a un valor arbitrario de 6 a 8, basado en el percentil 95 de mujeres no seleccionadas, que podrían tener síndrome de ovario poliquístico (SOP). En estudios donde los puntos de corte de percentiles 85 a 90 son más bajos, se generan puntos de corte de mFG más bajos para definir "normal" o a partir de análisis de conglomerados que incluyen otras características del SOP. <sup>11</sup>

#### **7.5.4. Ultrasonido y morfología del ovario poliquístico.**

La inclusión de la morfología ovárica poliquística (PCOM) en el diagnóstico del SOP en 2003 se debe a sus relaciones con las características clínicas y endocrinas de la enfermedad, según los criterios de Rotterdam. Esto llevó a una mayor variedad en la definición de SOP, sin embargo, ante la falta de información sobre la evolución normal de la condición, ha habido pedidos de más estudios y una descripción más precisa. Según los criterios de Rotterdam, el PCOM se caracteriza por tener 12 o más folículos con medidas de 2 a 9 mm en cada ovario, o un volumen ovárico de al menos 10 ml. <sup>23</sup>

Los criterios de Rotterdam fueron desarrollados a partir de un consenso respaldado por un solo informe sobre la sensibilidad y especificidad del SOP en comparación con los controles. Durante los últimos veinte años, se han producido mejoras en la tecnología de ultrasonido, sin embargo, siguen existiendo diferencias en las capacidades de los operadores y la falta de informes estandarizados. También, hay fronteras difusas entre los ovarios normales y la morfología ovárica poliquística (PCOM), que son afectadas por aspectos como el método utilizado (por ejemplo, transvaginal), la estructura corporal y la edad. <sup>1</sup>

Durante la pubertad y la menopausia, el número de folículos antrales puede variar de forma natural, y aproximadamente el 70% de las adolescentes presentan los rasgos morfológicos del ovario poliquístico (PCOM). Es crucial destacar que contar con PCOM no es suficiente para el diagnóstico de SOP, ya que se requiere también síntomas como hormonas masculinas elevadas y/o ovulación irregular. Tener un método confiable y estandarizado es fundamental para calcular la cantidad de folículos en cada ovario y diagnosticar con precisión el SOP al definir la PCOM. <sup>9</sup>

En la adolescencia, se ha observado que la información sobre chicas jóvenes menores de 18 años es limitada, ya que sus ovarios no han alcanzado su total madurez, sus niveles de hormona antimulleriana siguen aumentando y no se puede definir el Síndrome de Ovario Poliquístico en esta etapa debido a la alta presencia de folículos en los ovarios. Se detectó que existe la posibilidad de diagnosticar en exceso a los adolescentes si se utilizan criterios de ultrasonido en este rango de edad. <sup>22</sup>

Además, se identificaron las restricciones al realizar ecografías transvaginales en individuos que todavía no han iniciado su vida sexual. Se considerarán las molestias, la accesibilidad y la incomodidad. Se concluye que estos elementos son responsables de que la ecografía no sea eficaz para detectar el síndrome de ovario poliquístico en mujeres menores de 8 años de edad ginecológica en la actualidad. En esta etapa de la vida, la ecografía puede ser requerida por diferentes motivos, aunque esta sugerencia se enfoca en el uso de la ecografía para detectar el SOP. <sup>(1, 19)</sup>

#### **7.5.5. Hormona antimulleriana en el diagnóstico del Síndrome de Ovario Poliquístico.**

Considerando los desafíos de diagnosticar el SOP mediante ecografía, se propone la hormona antimulleriana (AMH) como un indicador alternativo, especialmente en mujeres posmenárquia. La AMH es un péptido perteneciente a la familia de TGF-B que es exclusivamente producido por las células de la granulosa de los folículos ováricos preantrales y antrales pequeños. Los niveles de AMH en sangre son mucho mayores en mujeres con SOP que en mujeres que ovulan normalmente.

Se han observado fuertes correlaciones entre los niveles de AMH en la sangre y la cantidad de folículos antrales en la ecografía en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. La AMH es de 3 a 4 veces superior en mujeres con síndrome de ovario poliquístico en comparación con pacientes sin este síndrome. En mujeres adolescentes o jóvenes con SOP a veces es difícil evaluar los ovarios con una ecografía. Por lo tanto el análisis de los niveles de AMH es una verdadera alternativa, tal como lo recomienda la Asociación Americana de endocrinólogos clínicos. <sup>(1, 50)</sup>

En ciertos pacientes con síndrome de ovario poliquístico, se ha observado un incremento inusual en los niveles de hormona antimulleriana (AMH), especialmente en aquellos con síndrome de ovario poliquístico anovulatorio. La medición de AMH (mayor a 4.5ng/ml) puede emplearse como sustituto de la morfología ovárica cuando no se dispone de una ecografía ovárica precisa. Altos niveles de AMH suprimen la liberación de FSH y la actividad de la aromatasa en los ovarios, reducen la receptividad del

folículo a la FSH y aumentan la liberación de LH a través de pulsos de GnRH, lo que resulta en un aumento del hiperandrogenismo. <sup>(66, 63)</sup>

Además, evita la ovulación de varios folículos y la selección del folículo dominante, ya que sin una disminución en los niveles de AMH, un folículo no podrá llegar a ser dominante. De esta forma, promueve la sobreproducción de andrógenos ováricos y el hiperandrogenismo resultante favorece liberación de AMH ayuda a detener el crecimiento de los folículos, lo que puede causar problemas de ovulación como la oligoanovulación o la anovulación. <sup>(37, 28)</sup>

#### **7.5.6. Variación étnica.**

La primera vez que se identificó el síndrome de ovario poliquístico fue en individuos caucásicos, pero posteriormente se encontró que es frecuente en todas las poblaciones. Aunque hay muchos estudios sobre el síndrome de ovario poliquístico en varios grupos étnicos, son escasos los que los comparan entre diferentes grupos. Algunas investigaciones se focalizan en grupos étnicos particulares dentro de una nación, pero no consideran las disparidades en la alimentación, la forma de vida y el trabajo. <sup>1</sup>

Sin embargo, los estudios muestran diferencias en la frecuencia y las características clínicas entre distintas etnias, siendo necesario realizar más investigaciones para mejorar la orientación diagnóstica y terapéutica del síndrome de ovario poliquístico, permitiéndoles tener una vida plena y saludable. Por ello, las herramientas de evaluación son clave para el diagnóstico a tiempo y medir la calidad de vida es crucial para entender la problemática en distintos contextos de las mujeres con SOP. <sup>48</sup>

Debido a que el 60% de la población global tiene raíces asiáticas y se notan altas tasas de síndrome de ovario poliquístico en individuos con peso bajo en estas comunidades, se enfocó en este tema clínico en particular. Además, se destacó la importancia de las comunidades indígenas australianas considerando la financiación del gobierno y los mayores riesgos metabólicos en esta población. Por lo tanto es de gran

importancia que la información acerca del síndrome de ovario poliquístico sea traducida y llegue a todos los rincones del mundo, para que la población femenina, se entere sobre este síndrome.

Se llevaron a cabo dos investigaciones con niveles moderados y altos de sesgo, que examinaron la frecuencia del síndrome de ovario poliquístico en mujeres adultas de origen indígena en Australia. De acuerdo con los estándares del Instituto Nacional de la Salud (NIH), la tasa de prevalencia se situó en un 16 % (con un rango del 11 al 20 %), lo que señala un aumento en la prevalencia. Se necesita más investigación sobre cómo el síndrome de ovario poliquístico afecta a las mujeres indígenas debido a la falta de evidencia suficiente. <sup>1</sup>

#### **7.5.7. Etapa de la vida de la menopausia.**

La menopausia es una fase normal de la vida que prácticamente se presenta alrededor de los 51 años en la mayoría de las personas. Para diagnosticar SOP según los criterios de Rotterdam, se necesitan dos de los tres criterios en mujeres: ciclos menstruales irregulares o ausentes, niveles altos de hormonas masculinas confirmados clínicamente o por análisis de sangre, y quistes en los ovarios detectados en una ecografía.

No obstante, las pautas para realizar un diagnóstico pueden variar a medida que la persona envejece, lo que influirá en la forma en que los síntomas se manifiestan y complicará la determinación del diagnóstico. No se ha demostrado con certeza cuál es la evolución a largo plazo del SOP, y los efectos del SOP después de la menopausia son todavía desconocidos hasta que se llevan a cabo estudios exhaustivos a largo plazo. <sup>71</sup>

Conforme se envejece, ocurrirán modificaciones en los tres indicadores del diagnóstico del síndrome de ovario poliquístico (SOP). En el síndrome de ovario poliquístico, los periodos menstruales se tornan más regulares. La cantidad de folículos en los ovarios y el volumen ovárico disminuyen con la edad en mujeres con SOP y en mujeres del grupo de control. Un análisis realizado en mujeres premenopáusicas con

SOP (de hasta 39 años) reveló que la frecuencia de menstruaciones escasas o ausentes aumentaba con la edad.<sup>39</sup>

No hay consenso claro sobre si las mujeres posmenopáusicas con SOP presentan mayores niveles de andrógenos que aquellas sin SOP. Investigaciones han descubierto que las mujeres posmenopáusicas con síndrome de ovario poliquístico tienen mayores niveles de ciertos andrógenos como 17-hidroxiprogesterona, androstenediona, DHEAS, testosterona total, FAI y menores niveles de SHBG en comparación con mujeres sin síndrome de ovario poliquístico. No obstante, en una investigación, se descubrió que solo DHEAS y androstenediona eran elevados en mujeres de más de 50 años con SOP en contraste con mujeres sin SOP tras la corrección del IMC.<sup>1</sup>

#### **7.5.8. Apnea obstructiva del sueño.**

La apnea obstructiva del sueño (AOS) se caracteriza por obstrucciones frecuentes de las vías respiratorias superiores durante el sueño, lo que resulta en esfuerzos respiratorios inadecuados, bajos niveles de oxígeno, despertares durante el sueño y posterior reinicio de la respiración. Esto perturba los ciclos de sueño y resulta en somnolencia durante el día. La AOS es más común en individuos con síndrome de ovario poliquístico (SOP) y se presenta con mayor frecuencia en individuos con un peso corporal más alto, que es una característica típica del SOP.<sup>39</sup>

La frecuencia de la AOS en la totalidad de adultos oscila del 9 al 38 %, y la mitad de ellos presentan únicamente signos leves. A diferencia de otras enfermedades como la hipertensión y la diabetes, que se tratan según ciertos niveles de síntomas, no hay un límite definido para el índice de apnea-hipopnea en la apnea obstructiva del sueño que indique la necesidad de tratamiento. El manejo incluye la elaboración de un plan de cuidados personalizado que considere los síntomas y efectos negativos de los ronquidos relacionados, la fatiga y la calidad de vida (aunque no hay pruebas de que se puedan evitar otras implicaciones a largo plazo, como las enfermedades cardíacas).

Es necesario realizar estudios de polisomnografía para detectar signos de apnea del sueño obstructiva en adolescentes y mujeres adultas con síndrome de ovario

poliquístico (SOP) y exceso de peso. La polisomnografía, también denominada estudio del sueño, se emplea para identificar trastornos del sueño. La actividad cerebral, los niveles de oxígeno en la sangre y la frecuencia cardíaca y respiratoria durante el sueño son registrados por la polisomnografía. También registra el movimiento de los ojos y las piernas.

Normalmente, se ofrece tratamiento de manera regular en situaciones graves. Afrontar los impactos de la apnea obstructiva del sueño en la salud pública es complicado por su gran cantidad de casos, la dificultad en el diagnóstico y la poca efectividad y aceptación de tratamientos como el CPAP. Debido al incremento evidente en la frecuencia y las consecuencias en la fatiga y la calidad de vida, este tema ha sido considerado como prioritario. <sup>1</sup>

#### **7.5.9. Hiperplasia y cáncer de endometrio.**

El cáncer de endometrio está vinculado con mayor riesgo en mujeres con síndrome de ovario poliquístico, pero este riesgo se ve afectado por factores como la obesidad y los tratamientos utilizados para el síndrome. La raíz del problema es un desajuste en los niveles de estrógeno provocado por la ausencia de ovulación, por lo que la prevención es vital y posible. Dada la frecuencia común y las condiciones relacionadas entre el cáncer de endometrio y el síndrome de ovario poliquístico, esta situación ha sido destacada como de gran importancia. <sup>1</sup>

La conexión entre el síndrome de ovario poliquístico y el cáncer de endometrio es compleja y puede verse afectada por diversos factores. Las mujeres con SOP tienen una probabilidad más alta de desarrollar cáncer de endometrio o también conocido como cáncer del revestimiento uterino. Antes de la menopausia, debido a la falta de ovulación ya una mayor incidencia de obesidad. Comúnmente, no se aconseja realizar pruebas de detección rutinaria de cáncer de endometrio en mujeres con síndrome de ovario poliquístico debido a que el riesgo general sigue siendo bajo, a pesar del mayor riesgo relativo ligado al síndrome de ovario poliquístico.

Los signos de cáncer endometrial incluyen: sangrado inusual de la vagina, como sangrado entre períodos normales o manchados después de la menopausia; sangrado

vaginal frecuente, intenso o muy prolongado después de los 40 años; dolor bajo en el abdomen o calambres en la pelvis. Las pruebas para detectar el cáncer de endometrio son: ultrasonido para mujeres con sangrado vaginal; ultrasonido para mujeres sin sangrado vaginal; ultrasonido para mujeres que toman tamoxifeno; ecografía endometrial; biopsia endometrial en mujeres con sangrado uterino.

Es crucial que los profesionales de la salud estén al tanto de este incremento de peligro de desarrollar hiperplasia y cáncer de endometrio en las mujeres con síndrome de ovario poliquístico. Ahora hay evidencia más contundente que respalda las recomendaciones previas. Se hace una sugerencia sólida para una opción específica, a pesar de la falta de certeza en la evidencia debido a que los estudios son observacionales.<sup>37</sup>

## **7.6. CAPITULO 6: PREVALENCIA, DETECCIÓN Y MANEJO DE CARACTERISTICAS PSICOLÓGICAS Y MODELOS DE ATENCIÓN.**

La idea de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) busca que el bienestar de los pacientes sea prioritario en su tratamiento y cuidado de vida. Desde que se introdujo como un indicador de la salud de las personas, ha sido uno de los términos más empleados, a veces intercambiándose con calidad de vida (CV). A menudo, el CVRS se emplea de manera intercambiable para referirse al estado de salud, la funcionalidad, la calidad de vida o la evaluación de necesidades. Los estudios han demostrado que las personas con síndrome de ovario poliquístico sufren una afectación directa en su calidad de vida.<sup>72</sup>

La calidad de vida es un indicador importante y bien reconocido de la salud, especialmente en enfermedades crónicas, y se refiere a los impactos físicos, sociales y emocionales de una condición y sus tratamientos que son reportados por el paciente. La evaluación se fundamenta en informes individuales y puede ser realizada a cabo con diferentes herramientas disponibles. Aunque el SF-36 y las herramientas de la OMS son genéricas, podrían no ser las más apropiadas para evaluar el síndrome de ovario

poliquístico, ya que se enfocan mayormente en aspectos como la movilidad, el impacto laboral, el dolor, el entorno y la susceptibilidad a infecciones.

En este momento, hay temas sobre el síndrome de ovario poliquístico como la infertilidad y el exceso de vello, además de recursos específicos para abordarlo. El PCOSQ es un cuestionario que contiene 26 preguntas sobre emociones, vello corporal, peso, infertilidad y menstruación irregular. El MPCOSQ alterado también contiene interrogantes acerca del acné. Estas herramientas han sido ajustadas y evaluadas en diferentes grupos étnicos. No obstante, todavía no se comprende completamente su relevancia en la atención clínica y todavía se discuten los factores claves que influyen en la calidad de vida (CdV) en el síndrome de ovario poliquístico. El papel de la evaluación de la calidad de vida en la atención clínica y las formas más efectivas de evaluarla en el síndrome de ovario poliquístico también son desconocidos.<sup>1</sup>

#### **7.6.1. Función psicosexual.**

La sexualidad se considera como una categoría subjetiva, histórica y sociocultural, y es una parte importante de la vida para la mayoría de las personas. Satisface necesidades, abarca aspectos físicos, biológicos, afectivos y emocionales, y está estrechamente vinculado con conceptos como intimidad, amor y cuidado. Aunque la reproducción y la sexualidad están estrechamente relacionadas, la reproducción ha recibido más atención en el campo de la endocrinología en comparación con la sexualidad, especialmente cuando se trata de consultas médicas. Los problemas sexuales suelen ser causados por trastornos endocrinos con mayor frecuencia.<sup>73</sup>

La disfunción psicosexual se caracteriza por trastornos sexuales con causas psicológicas, derivados de sentimientos negativos como la depresión, la falta de confianza en uno mismo y una percepción negativa del cuerpo. En el SOP, estos factores de riesgo de disfunción psicosexual pueden incrementarse y tener un impacto en la calidad de vida y en las relaciones. Esto podría representar un desafío significativo para las mujeres con SOP y podría afectar tanto su calidad de vida como sus relaciones.

Las terapias usadas en el SOP, como los anticonceptivos hormonales y los inductores de la ovulación, pueden influir en la función psicosexual en la población en general, aunque hay poca información al respecto en el SOP. De este modo, se decidió que este tema era de alta importancia, para proporcionar a las pacientes las mejores recomendaciones y así mejorar este aspecto de la vida que tiene demasiada importancia para llegar a concebir.

Se está reconociendo cada vez más la complejidad y variedad de la expresión de la sexualidad femenina, donde se acepta la influencia de las hormonas en el desempeño sexual pero se entiende que esta respuesta fisiológica depende de diversos factores además del estado hormonal. No obstante, se considera que los andrógenos y estrógenos tienen un efecto significativo que facilita la respuesta sexual femenina (RSF). Se sugiere que los estrógenos son indispensables para preservar la estructura y función adecuada del sistema reproductivo y urinario femenino, lo que es crucial para lograr una función sexual satisfactoria. Aún no se comprende completamente el efecto de los andrógenos. <sup>1</sup>

### **7.6.2. Imagen corporal.**

La percepción de la figura corporal es un concepto complicado que es afectado por diversos factores. Hace referencia a la forma en que una mujer experimenta, reflexiona y observa su cuerpo, incluyendo su aspecto físico. Los aspectos físicos como el sobrepeso y el vello excesivo, los aspectos psicológicos como la autoconfianza y los aspectos socioculturales son importantes en la construcción de la percepción del cuerpo. Cuando se analiza la imagen del cuerpo, se consideran aspectos como el descontento con la apariencia física, los problemas alimenticios, la percepción del tamaño corporal y el peso. <sup>(1, 48)</sup>

Estudios han comprobado que la mayoría de las mujeres, sin importar su procedencia, no están satisfechas con su apariencia física. No obstante, las mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP) suelen experimentar una imagen corporal negativa, lo cual puede impactar en su percepción de la salud, apariencia, calidad de

vida, estado de ánimo y condición física. Priorizar la imagen corporal en el contexto del SOP es fundamental. <sup>16</sup>

Algunas investigaciones han señalado que la insatisfacción con la imagen corporal se vinculó con una percepción negativa de la apariencia física, la disminución de la feminidad, la disminución del atractivo físico y la vigilancia excesiva de la apariencia. Otros escritores creen que hay disparidades psicosocioculturales y que la interpretación de los factores que influyen en la imagen corporal difiere entre países y culturas diferentes.

Se sugiere que la insatisfacción con el cuerpo puede predecir la aparición de depresión y es un factor de riesgo y mantenimiento para trastornos alimentarios. En la mayoría de las culturas modernas, las mujeres valoran mucho su aspecto físico y es comprensible que enfrenten más desafíos al experimentar cambios físicos por enfermedades como el SOP debido a factores socioculturales. En gran medida, la autoestima se fundamenta mayormente en la apariencia física, lo que puede repercutir en la vida social y en las relaciones con los demás. <sup>73</sup>

### **7.6.3. Trastornos de la alimentación.**

Los trastornos alimentarios que pueden ser diagnosticados abarcan la anorexia nerviosa, la bulimia nerviosa, el trastorno por atracones, otros trastornos alimentarios específicos y trastornos alimentarios no especificados clínicamente significativos. Los problemas alimenticios involucran síntomas relacionados con la comida y la balanza, como atracones y restricción excesiva, así como pensamientos negativos sobre la imagen corporal. Los desórdenes alimenticios impactan la salud, el bienestar y la capacidad de involucrarse y aportar a la sociedad. Numerosas personas afectadas no son reconocidas en la atención médica básica. Los trastornos alimentarios se vuelven más frecuentes en el síndrome de ovario poliquístico, junto con un aumento en los factores de riesgo y la prevalencia de estos trastornos. <sup>(1, 37)</sup>

Incrementar la concientización y evaluar eficazmente estas afecciones cuando haya sospechas clínicas es crucial para mejorar la identificación y tratamiento de los

trastornos alimentarios y de la alimentación desordenada. Esto también puede beneficiar la salud mental y el bienestar en general de las mujeres con SOP, por lo que se considera de gran importancia. Las mujeres con síndrome de ovario poliquístico tienen una mayor probabilidad de experimentar múltiples factores de riesgo para los trastornos alimentarios, como el sobrepeso, la depresión, la ansiedad, la baja autoestima y la insatisfacción con su imagen corporal. <sup>54</sup>

Asimismo, es más probable que estén motivados para perder peso y sigan de restricción alimentaria. La alta frecuencia de trastornos alimentarios y conductas alimentarias desordenadas en mujeres con SOP, además de las consecuencias negativas que acarrearán, resalta la necesidad de aumentar la conciencia sobre este síndrome. Numerosas mujeres con problemas alimentarios podrían pasar desapercibidas sin recibir un diagnóstico y sin ser conscientes de su situación. <sup>1</sup>

#### **7.6.4. Recursos de información, modelos de atención, consideraciones culturales y lingüísticas.**

El síndrome de ovario poliquístico puede manifestarse con diversos síntomas clínicos que pueden evolucionar con el tiempo. Hay una carencia importante de conocimiento sobre el síndrome de ovario poliquístico y se requiere de manera premiante una mejora en la educación y los recursos disponibles. Internacionalmente se reportan retrasos en el diagnóstico del síndrome de ovario poliquístico, falta de información para los pacientes y falta de consistencia en la atención.

Proporcionar más datos ha demostrado incrementar la satisfacción y la experiencia global de los pacientes. El síndrome de ovario poliquístico es común y tiene efectos en la psicología y la sociedad, con diferencias culturales en la percepción de síntomas como el exceso de vello, la infertilidad y otras complicaciones. Es fundamental considerar la diversidad cultural al ofrecer servicios y comunicación cultural y lingüísticamente pertinentes. La mayor parte de los datos dirigidos al consumidor está en inglés, lo que puede resultar en obstáculos lingüísticos. <sup>1</sup>

Las mujeres que padecen SOP tienden a sufrir síntomas más intensos de depresión, ansiedad y trastornos alimentarios, y son comúnmente diagnosticadas con trastornos depresivos, de ansiedad y alimentarios a través de entrevistas clínicas estructuradas. Muchos tratamientos respaldados por evidencia, como la terapia cognitivo-conductual, terapia conductual y terapia interpersonal, son efectivos para abordar estos trastornos en la población en general. <sup>54</sup>

Estos tratamientos generan mejoras significativas en la salud mental, la angustia y el funcionamiento, a la vez que mejoran en general la calidad de vida y el bienestar psicológico. Es importante señalar que hay una evidencia creciente que respalda la eficacia de los tratamientos de telesalud y programas en línea, sobre todo si se cuenta con la presencia de un terapeuta o guía/entrenador. La elección del tratamiento se basa en factores como las propiedades del individuo (tales como la edad), el diagnóstico, la intensidad de los síntomas y los recursos a disposición. <sup>1</sup>

## **7.7. CAPITULO 7: GESTIÓN DEL ESTILO DE VIDA.**

Mujeres con síndrome de ovario poliquístico a nivel global señalan que el sobrepeso genera un malestar importante y que hay una falta de información y apoyo adecuado sobre los cambios en la forma de vida. Tanto los profesionales de la salud como las mujeres consideran el peso como un resultado importante y prioritario durante el desarrollo de las pautas. Por lo general, las mujeres con SOP y sobrepeso que reducen su peso total en un 5% a través de cambios en su estilo de vida experimentan mejoras en su metabolismo, salud reproductiva y bienestar psicológico. <sup>(10, 22, 28)</sup>

Es importante que las intervenciones involucren a la familia, ya que la actitud de los familiares y su participación influyen en los resultados de las pacientes. Dos análisis exhaustivos de intervenciones de estilo de vida en mujeres con SOP indican mejoras en el peso, el hiperandrogenismo y la resistencia a la insulina. Se ha observado que las mejoras en la calidad de vida de mujeres con SOP se ven favorecidas por las intervenciones en su estilo de vida.

Prevenir el aumento de peso y manejar el peso de manera efectiva son aspectos clave en el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico en adolescentes, debido a que la obesidad agrava las complicaciones metabólicas y psicológicas relacionadas con este síndrome. También, la irregularidad menstrual y los niveles de testosterona han sido mejorados mediante estrategias de pérdida de peso que representan hasta el 7% del peso corporal. <sup>21</sup>

Es fundamental modificar el estilo de vida para manejar el síndrome de ovario poliquístico, poniendo enfoque en la prevención del aumento de peso, ya que este es más común tanto en la población en general como en quienes padecen este síndrome. No obstante, la persistencia y el logro a largo plazo de las terapias en el síndrome de ovario poliquístico no suelen alcanzar los niveles deseados, enfatizando la importancia de las intervenciones conductuales y el apoyo para resolver esta situación. Los tratamientos de comportamiento y cognitivo-conductuales son comunes en las intervenciones del estilo de vida para el síndrome de ovario poliquístico, demostrando ser efectivos, especialmente en intervenciones intensivas.

Las estrategias de intervención conductual y cognitivo-conductual se enfocan en tratar tanto los comportamientos (y sus causas y efectos) como los pensamientos asociados con el mantenimiento de un equilibrio energético saludable. Estos enfoques están respaldados por directrices internacionales para la población general. Dada la relevancia de aumentar la adhesión y la efectividad de las intervenciones en el estilo de vida para el síndrome de ovario poliquístico, se dio alta prioridad a esta cuestión. <sup>1</sup>

#### **7.7.1. Intervenciones dietéticas.**

La dieta específica en las intervenciones sobre el estilo de vida sigue siendo un tema de debate. Dadas las recomendaciones generales de reducir la ingesta calórica en lugar de cambiar la composición de macronutrientes en la guía de 2018, y ante la desinformación y promoción de composiciones dietéticas específicas en el síndrome de ovario poliquístico, así como la limitada investigación comparativa sobre la eficacia de de macronutrientes en este síndrome. <sup>1</sup>

Reducir entre un 5% y un 10% de tu peso corporal puede contribuir a regular el ciclo menstrual y aliviar los síntomas del SOP. Perder peso también puede beneficiar los niveles de colesterol, disminuir los niveles de insulina y disminuir el riesgo de enfermedades cardíacas y diabetes. Cualquier plan alimenticio que facilite la pérdida de peso puede contribuir a mejorar este problema de salud. No obstante, ciertas dietas pueden presentar beneficios en comparación con otras. Investigaciones que contrastan las dietas para el síndrome de ovario poliquístico han demostrado que las que contienen pocos carbohidratos son eficaces para la pérdida de peso y la disminución de los niveles de insulina. Una alimentación principalmente basada en frutas, verduras y granos enteros, es más efectiva en la regulación del ciclo menstrual que una dieta estándar para bajar de peso. <sup>(21, 27)</sup>

Ya que la información dirigida a los consumidores sobre el síndrome de ovario poliquístico tiende a resaltar los beneficios de ciertas combinaciones de macronutrientes, es crucial que tanto las mujeres como los profesionales de la salud estén al tanto de la evidencia sobre la composición y efectividad de la dieta. Considerar las preferencias y necesidades culturales es esencial al diseñar un plan de alimentación personalizado que sea equilibrado y saludable para lograr metas nutricionales específicas.

La formación es fundamental para las mujeres y también para los trabajadores de salud en este campo, para compartir el conocimiento con las pacientes con síndrome de ovario poliquístico y brindar la mejor atención. A pesar de considerar los costos y recursos específicos, las recomendaciones se aprobaron basándose en una combinación de evidencia en la población general y los posibles beneficios para el síndrome de ovario poliquístico. <sup>1</sup>

### **7.7.2. Intervenciones de ejercicio.**

Realizar ejercicio durante más tiempo, con mayor frecuencia y mayor intensidad se traduce en una mayor preservación de la salud. Destacar que realizar actividad física moderada a vigorosa por al menos 60 minutos diarios en niños y adolescentes se relaciona con una mejora en la salud tanto física como psicosocial. Se recomienda fomentar la práctica de sesenta minutos de ejercicio físico moderado a intenso al menos

3 veces por semana para prevenir el aumento de peso y promover la salud en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. <sup>25</sup>

El ejercicio también puede ayudar a mejorar los factores de riesgo cardiometabólico en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. Participar en sesiones de yoga durante 12 semanas puede igualmente beneficiar los síntomas del SOP en la etapa de la adolescencia. Para tener una mejor salud, es aconsejable reducir los hábitos sedentarios como ver televisión y usar dispositivos electrónicos a 2 horas al día en los adolescentes. <sup>21</sup>

A pesar de no ser parte de los criterios de diagnóstico establecidos oficialmente, la resistencia a la insulina influye en la aparición y manifestación clínica del síndrome de ovario poliquístico. Hacer ejercicio puede ayudar a combatir la resistencia a la insulina y puede ser útil en el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico, con pruebas de beneficios clínicos; la actividad física y el ejercicio programado proporcionan evidentes ventajas para la salud. Aunque puede haber beneficios, las mujeres con SOP señalan la falta de guía en cuanto al ejercicio físico, sin certeza sobre la eficacia de diferentes tipos e intensidades de actividad física. <sup>1</sup>

### **7.1.1. Factores que afectan el aumento de peso en el síndrome de ovario poliquístico.**

La obesidad impacta a la mayoría de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico, aunque la incidencia varía según la población y región, influenciada por factores como el entorno, las políticas, los aspectos socioculturales y la complejidad del SOP. Hay una falta de entendimiento sobre cómo se relacionan el SOP, el sobrepeso y la forma en que se distribuye la grasa en el cuerpo. Un índice de masa corporal de más de 30 kg/m<sup>2</sup>, especialmente con exceso de peso en el centro del cuerpo, incrementa la resistencia a la insulina y el hiperandrogenismo en el síndrome de ovario poliquístico, lo que resulta en una mayor prevalencia y empeoramiento de los síntomas. <sup>1</sup>

En el SOP, es común la presencia de sobrepeso, y las mujeres con SOP suelen tener resistencia a la insulina vinculada al peso. Las investigaciones indican que

individuos con síndrome de ovario poliquístico tienen un peligro más alto de ser obesos en contraste con aquellos que no sufren la condición. El 61 % de las personas con SOP tienen un IMC superior a 25 kg/m<sup>2</sup>, el 49 % tiene un IMC superior a 30 kg/m<sup>2</sup>, y el 54 % tiene mayor adiposidad central.<sup>33</sup>

Dentro de los factores externos que podrían aumentar el riesgo de ganar peso en mujeres con SOP abarcan una alimentación deficiente y la ausencia de ejercicio, los cuales son factores del entorno susceptibles de modificación. Se piensa que el aumento de peso en el SOP está vinculado a las malas elecciones alimenticias ya la falta de actividad física. Esto incluye consumir demasiadas calorías y tener una mala dieta con grupos básicos de alimentos insuficientes y demasiados alimentos discrecionales.

Aparte de los factores externos, también puede haber posibles mecanismos para el incremento excesivo de peso en el SOP asociados con desequilibrios hormonales como la resistencia a la insulina y el hiperandrogenismo, así como obstáculos internos para mantener un peso adecuado como el apetito irregular, el metabolismo alterado y la disminución de la termogénesis posprandial. Comprender los cambios en los procesos fisiológicos del SOP es crucial para abordar las dificultades en el control de peso y establecer metas realistas de control de peso y opciones futuras de tratamiento.<sup>1</sup>

### **7.7.3. Estigma de peso.**

La discriminación por peso es la desvalorización social basada en el peso de las personas. El estigma del peso se refiere a la mezcla de actitudes negativas, estereotipos y prejuicios hacia las personas con sobrepeso. Las personas afectadas pueden experimentar estigma del peso al internalizar estereotipos negativos sobre sí mismas, como sentirse indignos de amor debido a su peso. El peso estigmatizado es común y se percibe como la forma final de estigma tolerada.

Las actitudes desfavorables hacia el peso persisten con el paso del tiempo y son frecuentes en distintos ámbitos, como el ámbito médico, laboral, educativo y familiar. Investigaciones han demostrado que un 19 a 41 % de individuos con sobrepeso han

sufrido discriminación por peso, siendo las mujeres las más afectadas. En Estados Unidos, aproximadamente el 40% de los adultos ha reportado experiencias de abuso relacionadas con su peso. El estigma del peso es frecuente en todas las áreas de la médica, con más del 50% de los participantes en programas de pérdida de peso reportando haberlo experimentado.

La asociación negativa con el peso está conectada con resultados físicos, mentales y sociales desfavorables, lo cual incluye comportamientos poco saludables como el sedentarismo y la sobreingesta de alimentos. También, el estigma vinculado al peso se relaciona de manera separada con múltiples efectos negativos relacionados con la obesidad. Ofrecer una atención imparcial que se enfoca en comportamientos y resultados de salud en lugar de la pérdida de peso, y brindar atención de calidad sin importar el peso, reduce las posibilidades de experimentar estigma relacionado con el peso.<sup>1</sup>

## **7.8. CAPITULO 8: EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA INFERTILIDAD.**

Se aconseja que se realice un análisis de fertilidad a pacientes con SOP que no han logrado quedar embarazadas después de un año de tener relaciones sexuales frecuentes. En realidad, el diagnóstico se hace una vez que se hayan descartado otras posibles causas de infertilidad, como problemas endocrinos como enfermedades de la tiroides o el síndrome de Cushing, así como condiciones como endometriosis o enfermedad pélvica inflamatoria. También es necesario descartar causas iatrogénicas debido a tratamientos como la quimioterapia y la cirugía.

Es fundamental tener conocimiento sobre el historial médico, quirúrgico y familiar. Asimismo, es necesario llevar a cabo un examen físico y ginecológico completo adecuado. Se pueden emplear tablas con factores de infertilidad y datos adicionales para el diagnóstico. Además, es posible llevar a cabo pruebas adicionales a través de exámenes de laboratorio y pruebas de imagen (ecografía e histeroscopia), ya que permiten visualizar la cantidad total de folículos antrales, el grosor del endometrio e identificar ciertas irregularidades como malformaciones congénitas, miomas y pólipos.

Realizar una prueba de la hormona antimulleriana, producida por células de la granulosa de los folículos tempranos, es útil para determinar la infertilidad. <sup>3</sup>

El manejo global de estas pacientes incluye:

1. Modificaciones en el estilo de vida: como aumentar la actividad física y modificar la alimentación con una reducción de calorías, han demostrado reducir el riesgo de diabetes en estas mujeres. También se ha demostrado que la reducción de peso del 5% en mujeres obesas puede beneficiar los problemas endocrinos asociados con este trastorno. <sup>10</sup>
2. Es necesario realizar pruebas de glucosa en ayunas y de tolerancia a la glucosa en pacientes con SOP para detectar diabetes mellitus o intolerancia a los carbohidratos:
  - ✓ Glucosa en ayunas mayor de 126mg/dl es DM (110-125mg/dl: intolerancia)
  - ✓ Glucosa post carga 75gr mayor de 200mg/dl es DM (140-199mg/dl: intolerancia). <sup>3</sup>
3. Evaluación de enfermedad cardíaca: Se recomienda hacer pruebas de riesgo cardiovascular a mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico. Realizar ejercicio regularmente y mantener un peso saludable ha llevado a una disminución en la enfermedad y la muerte en estas mujeres. La dislipidemia es frecuentemente vinculada a estas mujeres.
  - ✓ Presión arterial elevada (mayor 140/ 90 mmHg)
  - ✓ IMC (25-30 sobrepeso, mayor de 30 obesidad)
  - ✓ Circunferencia abdominal mayor de 35 pulgadas
  - ✓ Perfil glicémico (Colesterol total mayor de 200 mg/ dl, HDL menor de 50 mg/dl, LDL mayor 150 mg/dl). <sup>10</sup>

### **7.8.1. Factores de riesgo previo a la concepción.**

La antes atención de concebir consiste en tomar medidas para identificar y tratar los posibles riesgos médicos, de comportamiento y sociales que pueden afectar la salud

de la mujer o el bebé durante el embarazo. Esto implica reconocer los elementos que deben ser tratados antes de quedar embarazada o al inicio de la gestación para obtener el efecto más significativo. Las mujeres con síndrome de ovario poliquístico suelen requerir tratamiento de fertilidad, lo que incrementa la necesidad y la posibilidad de recibir cuidados preconceptionales. Se deben incluir las recomendaciones generales junto con las específicas del SOP en la atención preconceptional.

Los elementos que pueden cambiar los riesgos y tener un impacto en la fertilidad son el IMC, fumar, beber alcohol, padecer enfermedades como diabetes y epilepsia, tomar medicamentos recetados o recreativos, no tratar las infecciones de transmisión sexual, el estado de salud general, la necesidad de suplementos como folato y vitamina D, tener celiaquía y la salud bucal. Estos aspectos deben tratarse como parte de la atención preconceptional de rutina. <sup>1</sup>

Es frecuente que las mujeres con SOP experimenten complicaciones en el embarazo y la fertilidad, como diabetes gestacional, parto prematuro, preeclampsia, aborto espontáneo, dificultad para concebir y mayor riesgo de SHO. El estrés y la tristeza son frecuentes en mujeres con SOP, por lo tanto se aconsejan pruebas de detección regulares. Los problemas con la imagen corporal y la alimentación pueden ser más comunes en mujeres con SOP y necesitan ser tratados. Estos inconvenientes pueden perjudicar las relaciones, la intimidad sexual y el seguimiento del tratamiento de fertilidad. <sup>(26, 27)</sup>

Las mujeres con problemas de fertilidad y los profesionales de la salud reconocen la importancia de la atención antes de la concepción y es probable que estén de acuerdo y vean viables todas las sugerencias. Durante el cuidado prenatal, las indicaciones para detectar y monitorear el síndrome de ovario poliquístico se limitan a los riesgos más altos durante el embarazo, debido a la escasez de investigaciones sobre intervenciones preconceptionales específicas para este síndrome. Las recomendaciones también están influenciadas por las directrices de la OMS, la FIGO y las recomendaciones para la población en general. <sup>1</sup>

### **7.8.2. Pruebas de permeabilidad tubárica.**

En mujeres con síndrome de ovario poliquístico y problemas de fertilidad por falta de ovulación, pero con un semen normal, se debe personalizar la evaluación de los riesgos, beneficios y costos de las pruebas de permeabilidad tubárica. Es importante realizar pruebas de permeabilidad tubárica antes de iniciar cualquier tratamiento inductor de la ovulación en pacientes con síndrome de ovario poliquístico y sospecha de infertilidad tubárica.

Problemas en las trompas de Falopio son una causa importante de infertilidad en mujeres, afectando alrededor del 30% de aquellas con problemas de fertilidad. La investigación inicial de la infertilidad generalmente requiere pruebas en las trompas de Falopio, tales como histerosalpingografía, ecografía (incluyendo sonohisterografía con infusión salina, histerosalpingografía con contraste, histerosalpingografía con espuma) o laparoscopia.<sup>5</sup>

En relación con las técnicas empleadas para medir la permeabilidad de las trompas de falopio, se encontró que la ecografía con contraste histerosalpingográfico arroja resultados similares en la mayoría de las parejas con infertilidad, y cualquier discrepancia no tiene un impacto significativo en el éxito de quedar embarazada. . Igualmente, este enfoque está relacionado con menor molestia. Los autores sugieren que se utilice la ecografía con histerosalpingo-espuma como primer paso para verificar la permeabilidad de las trompas de Falopio en las evaluaciones de fertilidad. Si hay sospechas de una enfermedad tubárica o si los resultados no son definitivos, se puede llevar a cabo pruebas adicionales.

Indica que estas pruebas podrían ser más útiles para aquellos individuos con un mayor riesgo de sufrir infertilidad en las trompas de Falopio. En esta situación, es importante tener en cuenta factores de riesgo como historial de cirugía séptica abdominal o procedimientos quirúrgicos en la pelvis, antecedentes de infecciones de transmisión sexual o enfermedad inflamatoria pélvica, resultado positivo en pruebas séricas para ITS y la existencia de endometriosis.<sup>1</sup>

### **7.8.3. Letrozol.**

Se debe contemplar a Letrozol como la primera opción de tratamiento farmacológico en mujeres con SOP y problemas de fertilidad debido a la anovulación, sin otros factores que afectan las tasas de ovulación, embarazo y nacidos vivos. El letrozol, que es un inhibidor de la aromatasa. Esto lleva a niveles bajos de E2 y reduce la posibilidad de desarrollar múltiples folículos. Destaca su gran superioridad frente al citrato de clomifeno.

Así como el citrato de clomifeno, el letrozol también aumenta los niveles de la hormona FSH y estimula los ovarios gracias a su efecto antiestrogénico. No obstante, este fármaco no daña el revestimiento del útero ni la mucosa cervical. La razón es que el letrozol actúa de manera distinta al citrato de clomifeno: ya que su mecanismo de acción se centra en bloquear a la enzima aromatasa para evitar la transformación de andrógenos en estrógenos. <sup>(3, 5)</sup>

Los Inhibidores de la aromataosa como el letrozol y el anastrozol son efectivos para estimular la ovulación. Estos bloqueadores funcionan al impedir la transformación de andrógenos a estrógenos, incluso dentro del ovario. A pesar de que los mecanismos precisos mediante los cuales el letrozol induce la ovulación no se comprenden completamente, se tiene información sobre su efecto en aumentar la secreción de la hormona folículo estimulante, la cual ayuda al desarrollo y maduración de los folículos ováricos.

Este medicamento ayuda a activar la glándula pituitaria (inhibida por los estrógenos) para incrementar la secreción de hormona FSH, la cual actuará en los ovarios. Esto llevará a la maduración de los folículos ováricos y posibilitará la liberación del óvulo. Recientemente ha habido avances en la comprensión de la efectividad, los posibles efectos secundarios y el uso general del letrozol en la inducción de la ovulación a través de la administración oral. <sup>1</sup>

Un análisis combinado y una revisión exhaustiva reciente descartaron las inquietudes sobre defectos congénitos, mostrando tasas comparables a las de la concepción natural u otras alternativas de tratamiento. La dosis habitual oscila entre 2.5

a 5mg/día durante 5 días, comenzando entre el 3 y 5 día del ciclo menstrual sea espontáneo o inducido; si la ovulación no se produce, la dosis se puede elevar 2,5mg cada ciclo hasta un máximo de 7,5mg/dosis. La fatiga y los mareos son los efectos secundarios más comunes del letrozol. (1, 76)

#### **7.8.4. Citrato de clomifeno y metformina.**

La primera opción de tratamiento con medicamentos es el citrato de clomifeno, que se emplea para provocar la ovulación en mujeres que sufren de infertilidad debido al síndrome de ovario poliquístico. Se refiere a un tratamiento antiestrógeno que consiste en inhibir los estrógenos en el hipotálamo con una retroalimentación negativa, lo que estimula el crecimiento de los folículos. Es necesario monitorear la administración de este medicamento a través de una ecografía y análisis de sangre para identificar el momento de la ovulación y prevenir un embarazo gemelar o múltiple. Se lleva a cabo un monitoreo a los 11 y 14 meses mediante una ecografía para evaluar el espesor del endometrio y el desarrollo de folículos. <sup>3</sup>

El citrato de clomifeno es un fármaco que impacta en los receptores de estrógeno en el organismo, y posee efectos comparables a los estrógenos y antiestrógenos. Fue autorizado por primera vez para ser utilizado en mujeres con anovulación en 1967. Aunque es efectivo para estimular la ovulación, hay un riesgo de resistencia y fallo que puede provocar una disminución en las tasas de embarazo. Se piensa que esto se debe a la acción antiestrógena que el medicamento tiene en el endometrio y el moco cervical. <sup>37</sup>

Mientras se está bajo tratamiento con citrato de clomifeno, hay entre un 5-7% de probabilidad de tener gemelos y alrededor de un 0,3% de tener trillizos, con un riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica inferior al 1%. La cantidad típica de uso oscila entre 50 y 150 mg por día, durante 5 días, generalmente iniciando en el día 3 del ciclo menstrual hasta lograr el resultado buscado (ovulación) y hasta un límite de 100-150 mg (La FDA aprueba dosis de hasta 100 mg, pero la ACOG permite dosis de hasta 150

mg, e incluso se han observado dosis de hasta 250 mg diarios en ciertos casos por períodos de hasta 10 días en algunos estudios).<sup>76</sup>

Aunque ha estado en el mercado farmacéutico durante mucho tiempo, este medicamento presenta varios efectos secundarios tales como la producción de variaciones en el estado de ánimo, aumento de calorías repentinas, problemas en la visión, malestar estomacal, náuseas, vómitos y también causa un adelgazamiento del revestimiento uterino al actuar como un antiestrógeno. No se debe de utilizar el citrato de clomifeno por más de 6 ciclos.

Mientras que la metformina es un fármaco cuyo mecanismo de acción es aumentar la sensibilidad del cuerpo a la insulina y se emplea combinado para tratar la resistencia a la insulina (RI) en el síndrome de ovario poliquístico (SOP). Esta resistencia a la insulina es responsable de impulsar la producción o síntesis de andrógenos en los ovarios y por lo tanto aumentar los niveles de andrógenos libres en el cuerpo.<sup>1</sup>

El exceso de producción de andrógenos en los ovarios a causa de niveles elevados de insulina puede resultar en complicaciones como la atresia folicular prematura y la anovulación. Por lo tanto, se recurre a fármacos que aumentan la sensibilidad a la insulina, como la metformina, para favorecer la ovulación en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. Se ha investigado ampliamente el uso de metformina en el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico, considerándose seguro.<sup>22</sup>

#### **7.8.5. Gonadotropinas.**

El tratamiento con gonadotropinas se emplea en pacientes con SOP anovulatorios que no han ovulado con otros tratamientos de primera línea o si sus respuestas disminuyen las posibilidades de concebir. Para evitar la sobreestimulación y los embarazos múltiples, se han sustituido los tratamientos tradicionales de aumento gradual por tratamientos de dosis bajas o de reducción gradual utilizando solo gonadotropinas, y diversas preparaciones parecen funcionar de manera similar.

Prever las respuestas de estimulación en el SOP puede ser complicado, y alcanzar un solo folículo dominante para disminuir el riesgo de embarazo múltiple e hiperestimulación ovárica implica controlar cuidadosamente el desarrollo folicular a través de ecografías. El tratamiento con gonadotropinas es efectivo para mujeres con SOP, anovulación y ninguna otra causa de infertilidad. No obstante, se necesitan recursos suficientes (como médico personal/enfermería calificados y equipo de ultrasonido), acceso a especialistas y supervisión.<sup>1</sup>

Las gonadotropinas son mucho más costosas que los medicamentos orales y necesitan inyecciones y monitoreo con ultrasonidos frecuentes, lo que conlleva un mayor riesgo de embarazos múltiples en comparación con los medicamentos orales o la cirugía. Estas razones han resultado en que las gonadotropinas frecuentemente sean vistas como un tratamiento secundario para el SOP. Algunas modificaciones han sido realizadas en las recomendaciones en comparación con la guía del año 2018, lo cual se refleja en el algoritmo de infertilidad que orienta la elección global de la terapia.

Los consejos se fundamentan en pruebas sólidas después de verificaciones de calidad. Por lo tanto el uso de gonadotropinas como tratamiento medicamentoso se reserva como segunda opción y se vincula con relaciones sexuales planificadas. Se emplean en dosis mínimas para evitar la hiperestimulación ovárica y embarazos múltiples, ya que la alta cantidad de folículos antrales en mujeres con SOP aumenta el riesgo de desarrollar dicho síndrome.<sup>3</sup>

Las gonadotropinas son hormonas externas que se emplean como anteriormente se menciona, para inducir la ovulación o permitir el embarazo. Estas hormonas se obtienen a partir de extractos de orina o mediante tecnología de ADN recombinante. Una de las gonadotropinas como lo es la Hormona Folículo Estimulante (FSH) la cual busca estimular la multiplicación de células de la granulosa y el crecimiento folicular. Otra de las gonadotropinas que se utiliza es la Hormona Luteinizante (LH), a través de la cual se consigue la síntesis de estradiol mediante la secreción de andrógenos que luego se convierte en estrógenos. Con esto se pretende fomentar el crecimiento de un solo folículo maduro.<sup>75</sup>

Es decir las gonadotropinas regulan la actividad del ovario, facilitando el crecimiento de los folículos y estimulando la secreción de hormonas sexuales y péptidas gonadales. Estos se emplean combinados en terapias de gran complejidad, lo que posibilita la formación de varios folículos y la producción de más óvulos para ser utilizados en la Fecundación In Vitro. <sup>76</sup>

**Tabla 3.** Principales Gonadotropinas.

FÁRMACOS	CANTIDAD FSH	CANTIDAD LH	VÍA DE ADMINISTRACION	NOMBRE COMERCIAL	
Folitropina alfa	37,5-900UI	150 UI	75UI	SUBCUTANEA SUBCUTANEA	GONAL PERGOVERIS
Folitropina beta	50-900 UI			SUBCUTANEA	PUREGON
HP - FSH urinaria	75 UI			SUBCUTANEA	BRAVELLE
HP-hMG	75 UI	75 UI		INTRAMUSCULAR Y SUBCUTANEA	MENOPUR MERIONAL
HP-FSH	75 UI	<1UI		INTRAMUSCULAR Y SUBCUTANEA	FOSTIMON
LH r		75		SUBCUTANEA	LUVERIS
hCG r 250 ug				SUBCUTANEA	OVIDREL

Fuente: Escudero E, 2021.

### 7.8.6. Cirugía ovárica laparoscópica.

Investigaciones que involucraron a mujeres con SOP y que lograron ovular regularmente tras biopsias en los ovarios llevaron al avance de la técnica de resección quirúrgica en cuña laparotomía. A pesar de que los datos iniciales fueron alentadores, se optó por usar medicamentos en lugar de cirugía para estimular la ovulación, hasta que se desarrolló la cirugía laparoscópica menos invasiva. Se reportaron diversas variaciones metodológicas menores, como la electrocauterización, la vaporización láser y las múltiples biopsias ováricas, las cuales producen notables efectos hormonales.

En esta investigación se explica que la perforación ovárica laparoscópica (LOD), también llamada diatermia ovárica laparoscópica o cirugía ovárica laparoscópica (LOS), es un procedimiento quirúrgico mínimamente invasivo en el que se emplea un instrumento de diatermia (comúnmente una aguja monopolar) para perforar de manera

precauda la corteza ovárica y a continuación aplicar una corriente eléctrica al estroma ovárico. <sup>1</sup>

Las posibles complicaciones de la laparoscopia son: infección en la herida; hemorragia de la incisión; hemorragia interna; daño involuntario a órganos internos vitales o vasos sanguíneos durante la laparoscopia o el uso de instrumentos quirúrgicos; malestar postoperatorio debido a la insuflación de gas en el abdomen; complicaciones relacionadas con la anestesia; formación de adherencias o tejido cicatricial en el cuerpo. La función ovárica puede impactar en la reserva de óvulos o provocar una menopausia prematura.

La cirugía laparoscópica ovárica puede ser una opción de tratamiento secundario en mujeres con síndrome de ovario poliquístico que no responden al clomifeno y tienen infertilidad anovulatoria sin otras causas. En casos donde la cirugía esté recomendada por otro factor, también puede considerarse como primera línea en mujeres con SOP, infertilidad anovulatoria y sin otras causas de infertilidad. Es necesario informar a todas las mujeres con síndrome de ovario poliquístico sobre los posibles riesgos antes de someterse a una cirugía laparoscópica ovárica. <sup>5</sup>

En Comparación entre LOD y citrato de clomifeno: Un ensayo británico evaluó el empleo de citrato de clomifeno en pacientes sin respuesta, seguido de la propuesta de LOD como opción de tratamiento. El estudio presentaba un nivel de sesgo moderado. No hubo diferencias significativas en las tasas de nacidos vivos, embarazos clínicos por paciente o abortos espontáneos por embarazo entre los dos tratamientos según los resultados. <sup>1</sup>

#### **7.8.7. Fertilización in vitro y maduración in vitro.**

Las terapias para estimular la ovulación son combinadas empleadas como tratamientos principales y secundarios en el tratamiento de la infertilidad en mujeres con síndrome de ovario poliquístico, ausencia de ovulación y sin otras complicaciones reproductivas identificadas. No obstante, algunas mujeres podrían no reaccionar de manera favorable a estos tratamientos o no ser capaces de tratar otras causas subyacentes de la infertilidad.

En situaciones similares, se puede sugerir la aplicación de tratamientos de tecnología de reproducción asistida (TRA), como la fertilización in vitro (FIV) y la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), especialmente en casos de infertilidad por factor masculino en mujeres con SOP. El procedimiento de FIV conlleva gastos, peligros y restricciones, sin embargo, también otorga la oportunidad de concebir y dar a luz un bebé sano. Hay diversos retos relacionados con distintos procedimientos de fecundación in vitro, y los problemas específicos del SOP abarcan el síndrome de sobreestimulación ovárica, niveles elevados de estrógeno, crecimiento acelerado del endometrio y la adecuada aplicación de técnicas de "congelamiento total".<sup>1</sup>

Una opción diferente a la FIV convencional es la maduración de óvulos en laboratorio (MIV), seguida de FIV con ICSI. El procedimiento de MIV, sobre todo sin el uso de gonadotropinas, previene el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica, disminuye la carga para el paciente y ofrece una alternativa de tratamiento antes de la FIV/ICSI estimulada. Los aspectos clínicos a tener en cuenta son las indicaciones, el momento adecuado para utilizar la tecnología de reproducción asistida dentro de las opciones de tratamiento, y la comparación de la eficacia entre la MIV sin estimulación con ICSI y la FIV/ICSI estimulada para verificar la similitud de los resultados.

La reproducción asistida es un conjunto de procesos complicados que pueden resultar en una gestación. Es una terapia para la infertilidad, una condición en la que la mayoría de las parejas no logran concebir después de 1 año de intentarlo. La fecundación in vitro puede ser empleada igualmente para prevenir la herencia de trastornos genéticos a los descendientes. Durante el proceso de fecundación in vitro, los óvulos maduros son extraídos de los ovarios y luego fertilizarlos con espermatozoides en un laboratorio.<sup>74</sup>

#### **7.8.7.1. Protocolo de hormona liberadora de gonadotropina.**

Las mujeres con SOP tienen un riesgo elevado de sufrir síndrome de hiperestimulación ovárica al recibir FIV ± ICSI. Esto ha provocado que sean precavidas en su enfoque y busquen distintos métodos, como la utilización de la hormona liberadora de gonadotropina y otras alternativas como la maduración in vitro. Una sugerencia para disminuir el riesgo es emplear un protocolo de antagonista de GnRH

en lugar de uno de agonista de GnRH. Este tema se examina considerando la complejidad en la interpretación de los efectos de los tratamientos de FIV en el SOP, con la presencia de diversos protocolos y criterios de evaluación.

En siete investigaciones se contrastó el régimen de tratamiento con antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) con el régimen prolongado utilizando agonistas de GnRH. Hubo cinco estudios con riesgo moderado de sesgo, dos con riesgo alto y uno con riesgo bajo. El análisis combinado no encontró variaciones de importancia en los desenlaces evaluados, como la tasa de embarazo clínico, la cantidad de óvulos obtenidos, la cantidad de gonadotropinas administradas, el nivel de estradiol en sangre en el momento de la inducción, la tasa de síndrome de hiperestimulación ovárica, la tasa de embarazo múltiple, la tasa de aborto espontáneo y la tasa de interrupción de ciclos, entre los dos protocolos.<sup>74</sup>

La sola diferencia fue en la duración de la estimulación ovárica, que fue más corta con el tratamiento de antagonistas de GnRH (con una variación promedio de -3,07 días). La mayoría de los resultados tenían una certeza de baja a moderada, mientras que la certeza para el número de días de estimulación ovárica era muy baja. El período de estimulación con un método antagonista de GnRH es aproximadamente tres días más corto que el enfoque tradicional de "regulación descendente prolongada" con un agonista de GnRH. La incidencia de SHO es menor con un enfoque antagonista de GnRH en comparación con el enfoque estándar de "regulación descendente prolongada" con un agonista de GnRH. Es difícil determinar el impacto exacto, ya que la mayoría de los estudios utilizaron una dosis alta de gonadotropina coriónica humana (hCG) desencadenante en ambos grupos, lo que puede no reflejar con precisión los entornos del mundo real.

No parece haber un aumento de los efectos adversos con un método de regulación descendente con antagonista. La decisión de utilizar un agonista de GnRH en lugar de hCG para desencadenar la maduración final de los ovocitos es crucial para prevenir el SHO. Estas recomendaciones difieren de la guía de 2018 después de someterse a controles de integridad y, debido a la evidencia limitada, no se pudo formular ninguna recomendación basada en la evidencia.

En mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP) quienes son sometidas a tratamiento de fertilización in vitro/inyección intracitoplasmática de espermatozoides (FIV/ICSI) con antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), es importante revisar qué desencadenante (gonadotropina coriónica humana (hCG) o agonista de GnRH) es más eficaz para mejorar y proporcionar mejores resultados de fertilidad. <sup>1</sup>

Cuando las mujeres con síndrome de ovario poliquístico se someten a hiperestimulación ovárica para la fertilización in vitro, una de las principales razones de la aparición del síndrome de hiperestimulación ovárica es el uso de hCG para inducir la ovulación. El empleo de agonistas de GnRH se ha transformado en una opción para la FIV con el fin de provocar la generación de FSH y LH para el desarrollo final y la fecundación de los óvulos. Aunque el uso de agonistas de GnRH parece reducir el síndrome de hiperestimulación ovárica, se han registrado índices de embarazo más bajos. <sup>76</sup>

#### **7.8.7.2. Metformina adyuvante.**

Se ha comprobado que la metformina beneficia la ovulación y aumenta las posibilidades de embarazo en mujeres con síndrome de ovario poliquístico al tratar la resistencia a la insulina. Se piensa que la metformina también puede reducir los niveles de estradiol y disminuir la producción del factor de crecimiento endotelial vascular, dos factores importantes en el desarrollo del síndrome de hiperestimulación ovárica. <sup>1</sup>

Han comprobado que el uso de metformina como terapia complementaria antes y/o durante la estimulación ovárica con FSH en mujeres con SOP que se someten a tratamiento de FIV/ICSI con un protocolo largo de agonista de GnRH puede reducir el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica y aborto espontáneo. Se observaron los efectos secundarios gastrointestinales, aunque fueron leves y temporales, y podrían reducirse si se inicia el tratamiento con una dosis menor de metformina y se emplean las presentaciones de liberación prolongada. La metformina tiene un precio accesible y está disponible fácilmente. <sup>(1, 76)</sup>

Se recomienda utilizar metformina en el síndrome de ovario poliquístico cuando hay problemas de sensibilidad a la insulina, como tratamiento principal en mujeres con diabetes tipo 2 o intolerancia a la glucosa que no cambian su estilo de vida y como tratamiento secundario para aquellas con trastornos menstruales que no pueden usar anticonceptivos hormonales. El interés en el uso terapéutico de la metformina en el SOP ha aumentado debido a la observación de sus múltiples efectos en distintos tejidos insulino-sensibles, siendo utilizado en mujeres de todas las edades en la práctica clínica.

El primer informe que destacó los efectos positivos de la metformina en el SOP señaló que un tratamiento de 2 meses con 1.500 mg al día en mujeres obesas resultó en menor hiperinsulinemia, disminución de andrógenos y restauración de la función ovárica con ciclo menstrual regularizado. Más tarde, otra investigación respaldó estos descubrimientos y mostró una conexión entre la disminución de los niveles de andrógenos y una disminución en la actividad ovárica de la enzima 17,20 liasa.<sup>77</sup>

#### **7.8.7.3. Maduración in vitro.**

La maduración in vitro (MIV) es una técnica utilizada en la reproducción asistida que consiste en extraer los ovocitos inmaduros de los folículos antrales y madurarlos en el laboratorio. Estas técnicas de FIV de ciclos sin estimulación o con estimulación leve buscan principalmente evitar la hiperestimulación ovárica, disminuir los gastos relacionados con la estimulación ovárica y simplificar el tratamiento al no requerir la administración de gonadotrofinas.<sup>74</sup>

La maduración de ovocitos en laboratorio (MIV) implica reducir o eliminar la estimulación ovárica antes de la extracción de los ovocitos. Es necesario establecer una definición estandarizada para un ciclo de maduración in vitro (MIV, ya que los ciclos que incluyen una inyección de hCG desencadenante suelen tener tasas variables de maduración de ovocitos, bajas tasas de implantación de embriones y menor probabilidad de embarazo.

En la maduración in vitro de ovocitos procedentes de ciclos no estimulados; se han empleado estas variantes: MIV sin gonadotrofinas siendo el protocolo más original y riguroso, por el que el crecimiento folicular discurre en ausencia de gonadotrofinas exógenas y, en el que la recuperación ovocitaria se practica cuando el folículo de mayor diámetro mide entre 10 y 12 mm; un estadio en el cual aún no se ha establecido la dominancia folicular. MIV con estimulación suave: este es un procedimiento diferente en el que se promueve el crecimiento de los folículos con dosis mínimas de gonadotrofinas; por lo general, se aplican 150 UI durante 3 días a partir del día 3 del ciclo menstrual. Se considera la posibilidad de mejorar la salud folicular y aumentar la cantidad y calidad de los ovocitos recuperados mediante la administración de pequeñas dosis de esta hormona; aunque. <sup>1</sup>

MIV con preparación de hCG, con o sin estimulación ovárica leve: este protocolo tiene como objetivo promover la reanudación de la meiosis in vivo antes de alcanzar la maduración in vitro completa. Generalmente, se suele administrar 10.000 UI de hCG cuando el folículo más grande alcanza un diámetro de 10-12 mm, con la punción realizada 36-38 horas después. Varios estudios han demostrado que los procedimientos de MIV son más efectivos después de la aplicación de hCG de manera externa.

En cuanto a la MIV de ovocitos procedentes de ciclos estimulados, se manejan los siguientes protocolos. Primero Utilización de agonistas de la GnRH a partir de la mitad de la fase lútea del ciclo menstrual anterior, en un protocolo largo, para inhibir la hipófisis, seguido de la administración de dosis estándar de FSH o hMG. Segundo utilización de agonistas de la GnRH en un enfoque "flare", seguido por la utilización de dosis estándar de FSH o hMG. Tercero utilización de bloqueadores de la hormona liberadora de gonadotropina en un régimen de estimulación con dosis estándar de FSH o hMG, comenzando al principio del ciclo menstrual. <sup>78</sup>

Se monitorea el proceso de FIV mediante análisis de sangre para medir los niveles de estradiol y mediante ecografías transvaginales para evaluar el tamaño de los folículos. Para inducir la ovulación, es necesario detectar al menos 3 folículos con un diámetro mayor a 17 mm. Normalmente se emplea la hormona gonadotropina coriónica

humana (hCG), que es biológicamente similar a la LH, o actualmente similar a la GnRH, dependiendo del tipo de estimulación ovárica. La punción para la aspiración de los folículos se realiza entre las 34 y las 36 horas.<sup>77</sup>

#### **7.8.7.4. Inositol.**

El inositol es una sustancia que nutricional funciona como segundo mensajero en la comunicación de la insulina y la FSH, y presenta nueve formas isoméricas diferentes; el mioinositol facilita el transporte de glucosa y también está involucrado en las vías de la FSH que controlan el crecimiento y desarrollo de las células de la granulosa. Una de las sustancias que aumentan la sensibilidad a la insulina es el Inositol, junto con sus variantes Myo-inositol (MYO) y D-chiro-inositol (DCI), que son parte del grupo de vitaminas B y regulan el metabolismo de la glucosa, activando enzimas. En mujeres con síndrome de ovario poliquístico, una variación en la disponibilidad de Inositol en los tejidos o en su metabolismo podría favorecer el desarrollo y persistencia de la resistencia a la insulina.

En el ovario, el MYO juega un papel en la absorción de glucosa y la cascada de señalización de la FSH, mientras que el DCI está implicado en la síntesis de testosterona regulada por la insulina. La hiperinsulinemia causada por el SOP se activa de manera directa a las células de la teca ovárica para generar andrógenos, potencialmente incrementando la función enzimática de la enzima epimerasa y cambiando el equilibrio hacia el DCI.<sup>1</sup>

La resistencia a la insulina provoca niveles elevados de glucosa en la sangre, lo cual disminuye la producción de globulina fijadora de hormonas sexuales en el hígado, provocando un aumento de andrógenos libres. Asimismo, se plantea que la mala calidad de los ovocitos se produce a raíz de una menor absorción de glucosa por parte de los ovocitos debido a la insulinoresistencia. Considerando estos datos, la ingesta de inositoles podría ayudar a aumentar la ovulación y fertilidad en mujeres con SOP.

El uso de DCI puede ser beneficioso para recuperar la ovulación de forma temporal. Un ciclo de 6-8 semanas con una dosis diaria de 1200 mg de DCI provoca la

ovulación en mujeres con obesidad y síndrome de ovario poliquístico. En cambio, el aumento de la dosis de DCI a 2400 mg/día empeora los indicadores endocrinológicos en mujeres obesas anovulatorias, con niveles ligeramente más elevados de testosterona.

En cambio, se comprobó que los tratamientos prolongados con MYO son seguros para ayudar a mejorar los problemas ováricos en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. El MYO estimula la ovulación al mejorar la comunicación con la FSH y regularizar el ciclo menstrual. Se comprobó que más del 60% de las mujeres tratadas con MYO recuperaron la ovulación natural, y más del 30% de ellas quedaron embarazadas, en contraste con el 50% de las mujeres tratadas con metformina (con una tasa de embarazo del 18,3%). Durante la primera semana de tratamiento, el uso de MYO produjo un incremento en la frecuencia de ovulación y la concentración de estradiol, lo cual estimula la maduración folicular; la dosis recomendada es de 4 a 6 gramos al día de MYO; los mayores beneficios se notan después de 3 a 6 meses de tomar dicho suplemento.<sup>79</sup>

#### **7.8.7.5. Agentes contra la obesidad.**

El sobrepeso es una gran inquietud para muchas mujeres que tienen síndrome de ovario poliquístico (SOP). A pesar de que los cambios en el modo de vida son importantes para controlar la obesidad, la efectividad y durabilidad de la pérdida de peso causada por estos cambios es limitada en personas con obesidad severa. El reconocimiento del uso de medicamentos contra la obesidad para bajar de peso y sus beneficios para la salud es amplio en la población gracias a revisiones y directrices. Fármacos como semaglutida, liraglutida, fentermina/topiramato, naltrexona/bupropión y orlistat han sido autorizados para ser utilizados en adultos y han sido evaluados frente a placebos en estudios controlados aleatorios.<sup>1</sup>

Como por ejemplo Semaglutida tiene un 94 % de similitud de secuencia con el GLP-1 humano y es un análogo de GLP-1. La semaglutida actúa como agonista del receptor de GLP-1, uniéndose selectivamente al receptor de GLP-1 (el objetivo del

GLP-1 nativo) y activándolo. El GLP-1 tiene múltiples funciones en el control del apetito, la glucosa y el sistema cardiovascular y es una hormona natural en el cuerpo. Los receptores de GLP-1 en el páncreas y el cerebro son los responsables directos de los cambios en la glucosa y el apetito.

La semaglutida disminuye el peso y la grasa corporal al reducir la cantidad de calorías consumidas, lo que resulta en una disminución del apetito en general. También, la semaglutida disminuye la atracción por comidas altas en grasas. Cada vez más mujeres están recurriendo a estos fármacos para perder peso, diversos estudios recomiendan el uso de medicamentos contra la obesidad en pacientes con SOP para aumentar la fertilidad solo en estudios de investigación controlados para evaluar su efectividad y seguridad. (1, 80)

## 8. CONCLUSIONES.

1. Las mujeres con síndrome de ovario poliquístico tienen más probabilidad de ser infértiles debido a la falta de ovulación. Las diferentes modificaciones hormonales en mujeres con síndrome de ovario poliquístico son factores clave que afectan la fertilidad femenina.
2. La fisiopatología del Síndrome de ovario poliquístico se atribuye principalmente a la disfunción del eje hipotálamo-hipofisario a través del aumento de la frecuencia y amplitud de los pulsos secretorios de Hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) seguido por un incremento de Hormona Luteinizante; lo cual produce un estado de hiperandrogenismo, creando un círculo vicioso y generando el síndrome de ovario poliquístico lo cual da lugar a la infertilidad.
3. La diversidad de características clínicas en el SOP está ocasionada según los IV fenotipos de acuerdo a los criterios de Rotterdam, el fenotipo I que suele ser el fenotipo clásico, involucra todas las características clínicas que se producen en este síndrome, tales como hirsutismo, acné, alopecia, oligo-anovulación (responsable de la infertilidad), morfología ovárica poliquística, obesidad, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2
4. El Síndrome de Ovario Poliquístico afecta al 8 y 13% de las mujeres en edad reproductiva, esto conlleva el riesgo de anovulación siendo una de las principales causas de esterilidad. Además las mujeres con SOP tienen mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico hasta un 70 % de las pacientes.
5. El SOP se diagnostica según los criterios de Rotterdam, que necesitan al menos dos de estos tres criterios: oligo/anovulación, hiperandrogenismo clínico/bioquímico y ovarios poliquísticos en ultrasonido ( $\geq 12$  folículos ováricos de 2-9 mm). Los criterios establecidos en el consenso de Rotterdam y su

correcta aplicación constituyen la base necesaria para el correcto diagnóstico de este síndrome.

6. El primer enfoque de tratamiento debe centrarse en cambios en el estilo de vida, además de la terapia farmacológica para inducción de la ovulación como el letrozol, citrato de clomifeno y la metformina, así también el tratamiento de segunda línea que incluye las gonadotropinas y la cirugía ovárica laparoscópica o el tratamiento de tercera línea que incluye la reproducción asistida y la maduración in vitro de ovocitos.

## **9. RECOMENDACIONES.**

### **A los médicos:**

1. Realizar la evaluación clínica exhaustiva y correlacionar los signos y síntomas que presente, de acuerdo a los criterios de Rotterdam para determinar el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico, e individualizar cada caso para brindar el tratamiento adecuado, así como también no dudar en referir a las pacientes con deseo de concebir a subespecialistas en infertilidad, en aquellas pacientes que presentan infertilidad por este síndrome.

### **A los Hospitales:**

2. Capacitar al personal médico para brindar una atención integral a las pacientes, así como también brindar información actualizada según guías internacionales acerca del manejo de estas pacientes con infertilidad a causa del síndrome de ovario poliquístico.
3. Organizar un grupo de profesionales de diferentes especialidades como ginecología, endocrinología, psicología, nutrición, especialistas en infertilidad para mejorar la atención y tratamiento de pacientes con infertilidad causada por el síndrome de ovario poliquístico.

### **A las pacientes previas al diagnóstico:**

4. Inculcar la importancia de ir al ginecólogo a evaluaciones de rutina, y más ante la presencia de infertilidad o algún síntoma o signo de síndrome de ovario poliquístico.

### **A las pacientes diagnosticadas con infertilidad debido a síndrome de ovario poliquístico:**

5. Enfatizar en cada una de las pacientes sobre la importancia de un estilo de vida saludable, y controlar los problemas de salud mental, para mejorar los resultados reproductivos; en particular en aquellas pacientes con deseo de concebir. Esperando que la implementación de esta recomendación aumente la efectividad

y reduzca potencialmente los costos de tratamiento de la infertilidad y mejore los resultados

## 10. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

**Tabla 4.** Cronograma de actividades a realizar en la monografía médica.

Concepto	2,023				2,024									
	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre
Selección del tema a investigar y asesor	■	■	■	■										
Aprobación plan de punto de tesis modalidad monografía					■									
Asignación revisor de punto de tesis modalidad monografía						■								
Correcciones de punto de tesis modalidad monografía						■								
Presentación de protocolo de monografía a COTRAG							■							
Solicitud seminario I								■						
Seminario I									■					
Correcciones de seminario I									■					
Elaboración del cuerpo de la monografía									■	■	■	■		
Entrega de informe y solicitud de seminario II											■			
Seminario II												■		
Observaciones y recomendaciones de informe final												■		
Entrega de informe final														■
Examen publico														■

**Fuente:** Elaborado por autor 2,023.

## 11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. International Evidence-based guideline for the assessment and management of Polycystic ovary 102índrome 2023. [Internet]. Eshre.eu. [citado el 30 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Polycystic-Ovary-Syndrome>
2. Anatomía de los ovarios 2021. [Internet]. Contraelcancer.es. [citado el 5 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.contraelcancer.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-ovario/anatomia>
3. Aillon-Maroto I, Recalde-Navarrete R. Actualización sobre el tratamiento de la infertilidad en el síndrome de ovario poliquístico SOP. Rev Cien Ecu [Internet]. 2023 [citado el 19 de diciembre 2023]; 5(22): 1/19-1/19. Disponible en: <https://cienciaecuador.com.ec/index.php/ojs/article/view/145>
4. Megías, M., Molist, P., & Pombal, M. Á. (s/f). Cita. Atlas de Histología Vegetal y Animal. Uvigo.es. Recuperado el 14 de agosto de 2024, de <https://mmegias.webs.uvigo.es/cita-celula.php>
5. SOP y fertilidad: una revisión de la evidencia actual [Internet]. Revista Iberoamericana de fertilidad y Reproducción humana [citado el 19 de diciembre 2023]. Disponible en: <http://www.revistafertilidad.org/rif-articulos/-pcos-y-fertilidad--una-revisi-ó-n-de-la-evidencia-actual--/285>
6. T.W. Sadler, PhD. Sistema Urogenital. En: Mendoza C. editor. Embriología médica. 14<sup>a</sup> edición. Barcelona España. Langman's medical embryology, publicada por Wolters Kluwer. 2019. P. 413-453.
7. J. A. García-Porrero, J. M. Hurlè. Aparato reproductor femenino. Anatomía Humana. 2<sup>a</sup> edición. Santander España. 2020, editorial médica panamericana, s. a. P. 571-575.
8. Ventura-Arizmendi E, Hernandez-Valencia M. La esteroidogénesis en el síndrome de ovarios poliquísticos. Gac Med México [Internet] 2019 [citado el 19 de diciembre de 2023]. 155(2): 148-90. Disponible en:

[https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0016-38132019000200184](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132019000200184)

9. Guzmán JA, Robles PD, Rivera OE, Ramírez F, Sepúlveda AJ, Sepúlveda J. Revisión de los criterios diagnósticos para el síndrome de ovario poliquístico. *MÉD. UIS*.2020; 33(3):21-28.
10. Pérez Rojas JM, Karen D, Maroto Fernández E. Síndrome de Ovarios Poliquísticos [Internet]. *Scielo.sa.cr*. [citado el 26 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/mlcr/v35n1/1409-0015-mlcr-35-01-94.pdf>
11. Ortiz-Flores AE, Luque-Ramírez M, Escobar-Morreale HF. Síndrome de ovario poliquístico en la mujer adulta. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2019; 152(11):450–7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775318307474>
12. Concha C. F, Sir P. T, E. Recabarren S, Pérez B. F. Epigenética del síndrome de ovario poliquístico. *Rev Med Chil* [Internet]. 2017 [citado el 26 de agosto de 2023]; 145(7):907–15. Disponible en: [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872017000700907&lng=en&nrm=iso&tlng=en](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872017000700907&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
13. Adeghe HM, Adeli I, Calina D, Docea AO, Mousavi T, Daniali M, et al. Polycystic ovary syndrome: A comprehensive review of pathogenesis, management, and drug repurposing. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 [citado el 26 de agosto de 2023]; 23(2):583. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/2/583>
14. Suturina L, Belkova N, Igumnov I, Lazareva L, Danusevich I, Nadeliaeva I, et al. Polycystic ovary syndrome and gut Microbiota: Phenotype matters. *Life (Basel)* [Internet]. 2022 [citado el 28 de agosto de 2023]; 13(1):7. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2075-1729/13/1/7>
15. Peña AS, Metz M. What is adolescent polycystic ovary syndrome? Adolescent polycystic ovary syndrome. *J Paediatr Child Health* [Internet]. 2018; 54(4):351–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jpc.13821>

16. Adone A, Fulmali DG. Polycystic ovarian syndrome in adolescents. Cureus [Internet]. 2023 [citado el 28 de agosto de 2023]; 15(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36843701/>
17. Peña AS, Codner E, Witchel S. Criteria for diagnosis of polycystic ovary syndrome during adolescence: Literature review. Diagnostics (Basel) [Internet]. 2022 [citado el 28 de agosto de 2023]; 12(8):1931. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36010282/>
18. Moore, Keith L, Persuad, T.V.N. y Torchia, M. G. (2020). Embriología Médica (11ª. ed). Elsevier.
19. Meczekalski B, Niwczyk O, Kostrzak A, Maciejewska-Jeske M, Bala G, Szeliga A. PCOS in adolescents—ongoing riddles in diagnosis and treatment. J Clin Med [Internet]. 2023 [citado el 28 de agosto de 2023]; 12(3):1221. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36769869/>
20. Kamboj MK, Bonny AE. Polycystic ovary syndrome in adolescence: diagnostic and therapeutic strategies. Transl Pediatr [Internet]. 2017 [citado el 28 de agosto de 2023]; 6(4):248–55. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29184806/>
21. Witchel SF, Oberfield SE, Peña AS. Polycystic ovary syndrome: Pathophysiology, presentation, and treatment with emphasis on adolescent girls. J Endocr Soc [Internet]. 2019 [citado el 28 de agosto de 2023]; 3(8):1545–73. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31384717/>
22. Peña AS, Witchel SF, Hoeger KM, Oberfield SE, Vogiatzi MG, Misso M, et al. Adolescent polycystic ovary syndrome according to the international evidence-based guideline. BMC Med [Internet]. 2020 [citado el 30 de agosto de 2023]; 18(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32204714/>
23. Flickr S en. ¿Cuáles son los síntomas del síndrome de ovarios poliquísticos (PCOS)? [Internet]. <https://espanol.nichd.nih.gov/>. [Citado el 30 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://espanol.nichd.nih.gov/salud/temas/PCOS/informacion/sintomas>

24. Fonseca Villanea C. Síndrome de ovario poliquístico. Rev Medica Sinerg [Internet]. 2018; 3(6):9–15. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.31434/rms.v3i6.130>
25. Síndrome de ovario poliquístico [Internet]. Children's Minnesota. 2019 [citado el 30 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.childrensmn.org/educationmaterials/teens/article/12135/sindrome-de-ovario-poliquistico/>
26. Síndrome de Ovario Poliquístico [Internet]. Clínic Barcelona. [Citado el 30 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/sindrome-de-ovario-poliquistico>
27. Watson S. Síndrome de ovario poliquístico (SOP): Síntomas, causas y tratamiento [Internet]. Healthline. 2019 [citado el 30 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.healthline.com/health/es/sindrome-de-ovario-poliquistico-sop-sintomas-causas-y-tratamiento>
28. Síndrome de ovario poliquístico en la adolescente [Internet]. Pediatría integral. 2020 [citado el 30 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2020-07/sindrome-de-ovario-poliquistico-en-la-adolescente/>
29. Monteagudo Peña G. Fisiopatología del síndrome de ovario poliquístico. Rev Cuba Endocrinol [Internet]. 2022 [citado el 30 de agosto de 2023]; 33(2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-29532022000200007](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532022000200007)
30. Ordinola Ramírez CM, Silva Díaz YA, Oc Carrasco OJ, Pizarro Salazar O. Prevalencia del síndrome de ovario poliquístico por ecografía en el hospital Virgen de Fátima – Chachapoyas. Revista Vive [Internet]. 2022 [citado el 30 de agosto de 2023]; 5(14):584–91.
31. Síntomas de ovario poliquístico [Internet]. TecniScan Centro de Diagnóstico. 2019 [citado el 30 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.tecniscan.com/sintomas-de-ovario-poliquistico/>

32. Mejía-Montilla J, Reyna-Villasmil E, Domínguez-Brito L, Naranjo-Rodríguez C, Noriega-Verdugo D, Padilla-Samaniego M, et al. Suplementación de ácidos grasos omega-3 y adiponectina plasmática en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos. *Endocrinol Diabetes Nutr [Internet]*. 2018 [citado el 30 de agosto de 2023]; 65(4):192–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29452758/>
33. Vital-Reyes VS, Lopez-Alarcón MG, Inda-Icaza P, Márquez-Maldonado C. Alteraciones metabólicas sutiles en adolescentes con obesidad y síndrome de ovario poliquístico. *Gac Med Mex [Internet]*. 2019; 153(92). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.24875/gmm.m17000005>
34. García-Sáenz MR, Ferreira-Hermosillo A, Lobaton-Ginsberg M. Citocinas proinflamatorias en el síndrome de ovario poliquístico. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2022; 60(5):569.
35. Shabbir S, Khurram E, Moorthi VS, Eissa YTH, Kamal MA, Butler AE. La interacción entre los andrógenos y la respuesta inmune en el síndrome de ovario poliquístico. *J Transl Med [Internet]*. 2023 [citado el 30 de agosto de 2023]; 21(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12967-023-04116-4>
36. Delitala AP, Capobianco G, Delitala G, Cherchi PL, Dessole S. Síndrome de ovario poliquístico, tejido adiposo y síndrome metabólico. *Arch Gynecol Obstet [Internet]*. 2017; 296(3):405–19. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-017-4429-2>
37. Guadamuz Delgado J, Miranda Saavedra M, Mora Miranda N. Actualización sobre síndrome de ovario poliquístico. *Rev Médica Sinerg [Internet]*. 2022; 7(5):e801. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/sinergia/rms-2022/rms225g.pdf>
38. Vanhauwaert PS. Síndrome de ovario poliquístico e infertilidad. *Rev médica Clín Las Condes [Internet]*. 2021; 32(2):166–72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmcl.2020.11.005>

39. Cabrera Gámez M, Monteagudo Peña G, Acosta Cedeño A, Vázquez Niebla JC, Ovies Carballo G. Variabilidad clínica del síndrome de ovario poliquístico. Rev Cuba Endocrinol [Internet]. 2022 [citado el 30 de agosto de 2023]; 33(2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-29532022000200011](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532022000200011)
40. Serrano, DC, & Guzmán, M. (2023, 19 de enero). Sistema reproductor femenino. Disponible en: <https://www.kenhub.com/es/library/anatomia-es/sistema-reproductor-femenino>
41. Wojciech P, MD. Michael H. Ross, PhD. Aparato reproductor femenino. En: Núria Ilavina. Editor. Ross Histología. 8ª edición. Barcelona España. Publicada por Wolters Kluwer 2020. P. 871-893.
42. Valdez, NLV, & García, NAM (s/f). Aparato reproductor femenino. En McGraw Hill Medical. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=150302193&bookid=1995>
43. Montaner, DNG (2022, 22 de noviembre). Vascularización del aparato reproductor femenino. Blog Salud MAPFRE. <https://www.salud.mapfre.es/salud-familiar/mujer/anatomia/vascularizacion/>
44. Fisiología [Internet]. Ependium.com. [citado el 17 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://empendium.com/manualmibe/tratado/chapter/B76.IV.F.1>.
45. Fisiología Femenina – Viesca Ginecología [Internet]. Viesca Ginecología. 2023 [citado el 17 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://ginecologaviesca.es/fisiologia-femenina/>
46. Bombí DI. ¿Qué es el Ciclo ovárico y cuáles son sus fases? [Internet]. Blog Salud MAPFRE. 2021 [citado el 17 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.salud.mapfre.es/salud-familiar/mujer/fisiologia/ciclo-ovarico/>

47. Salvador Z. Hormonas sexuales masculinas y femeninas - ¿Qué funciones tienen? [Internet]. Reproducción Asistida ORG. 2022 [citado el 19 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.reproduccionasistida.org/hormonas-sexuales/>
48. Síndrome del ovario poliquístico [Internet]. Quien.int. [citado el 19 de agosto de 2024]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/polycystic-ovary-syndrome?gad\\_source=1&gclid=EAlalQobChMItoKi3sOBiAMVdYlaBR2jjAerEAA YASAAEgKNmvD\\_BwE](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/polycystic-ovary-syndrome?gad_source=1&gclid=EAlalQobChMItoKi3sOBiAMVdYlaBR2jjAerEAA YASAAEgKNmvD_BwE)
49. Castro Torres GR, Rojas Mendoza KJ, Min Kim H. Actualización sobre el síndrome de ovario poliquístico. Rev Médica Sinerg [Internet]. 2023; 8(2):e968. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.31434/rms.v8i2.968>
50. El Cuerpo Lúteo, nuevos mecanismos de regulación y su asociación con la infertilidad [Internet]. Www.uv.mx. [citado el 1 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.uv.mx/eneurobiologia/vols/2021/30/Bravo-Ben%C3%ADtez/HTML.html>
51. Organización RA. ¿Las hormonas FSH y LH están aumentadas en el SOP? [Internet]. Reproducción Asistida ORG. [citado el 3 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.reproduccionasistida.org/faqs/las-hormonas-fsh-y-lh-estan-aumentadas-en-el-sop/>
52. Eugenia ALM, Belén PL, Jimena G, Lucía C, Susana PSL. Niveles de andrógenos séricos de acuerdo a los fenotipos del síndrome de ovario poliquístico [Internet]. Org.ar. [citado el 3 de septiembre de 2024]. Disponible en: [https://www.fasgo.org.ar/images/Revista\\_2019\\_2\\_Niveles\\_Androgenos.pdf](https://www.fasgo.org.ar/images/Revista_2019_2_Niveles_Androgenos.pdf)
53. Gómez Alzugaray M. García García G. Monteagudo Peña G. Ovies C. Riesgo cardiometabólico asociado al síndrome de ovario poliquístico. Revista cubana de endocrinología. 25 de enero de 2020; 33(2):e356
54. Infocop. El papel de la Psicología en el abordaje del Síndrome de Ovarios Poliquísticos [Internet]. Infocop. 2024 [citado el 6 de septiembre de 2024].

Disponible en: <https://www.infocop.es/el-rol-de-la-psicologia-en-el-abordaje-del-sindrome-de-ovarios-poliquisticos/>

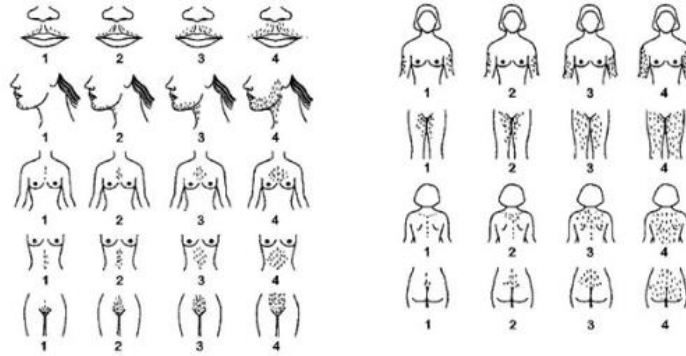
55. Ovies Carballo G, Monteagudo Peña G, Del Valle Cala E, Gómez Alzugaray M. Ansiedad y depresión en mujeres con el síndrome de ovario poliquístico. Rev Cuba Endocrinol [Internet]. 2022 [citado el 6 de septiembre de 2024];33(2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-29532022000200002](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532022000200002)
56. Salvador Z. Fertilidad con el síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) [Internet]. Reproducción Asistida ORG. 2022 [citado el 10 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.reproduccionasistida.org/fertilidad-con-ovarios-poliquisticos/>
57. Carballo GO, Peña GM, Alzugaray MG. Avances en la genética del síndrome de ovario poliquístico. Rev Cuba Endocrinol [Internet]. 2022 [citado el 10 de septiembre de 2024];33(2). Disponible en: <https://revendocrinologia.sld.cu/index.php/endocrinologia/article/view/297>
58. Torres Rodriguez KJ, Torra Baraja OL. La genética detrás del síndrome de ovario poliquístico, la enfermedad de la actualidad. MÉD .UIS. 2017;30(2):9-10
59. Ja G-RCR-GA. Mecanismos Moleculares de la Resistencia a la Insulina: Una Actualización. Gaceta medica de México. 2017; 152:214-28.
60. Alageel AA, Alshammary AF, Ali Khan I. Molecular role of non-exonic variants in CALPAIN 10 gene in polycystic ovarian syndrome in Saudi women. Front Endocrinol (Lausanne) [Internet]. 2023;14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2023.1303747>
61. Vista de Deconstruyendo un síndrome: información genómica sobre el SOP. Mecanismos Causales y Clasificación [Internet]. Com.ar. [citado el 10 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://revistasaeagre.com.ar/index.php/revista/article/view/9/15>
62. Carballo GO. Rodriguez Pendás B. Monteagudo Peña G. Aspectos de la epigenética del síndrome de ovario poliquístico. Revista cubana de endocrinología. 2022;33(2):e304.

63. Aspectos Básicos del Síndrome de Ovario Poliquístico, una revisión a la literatura [Internet]. FASGO. [citado el 11 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.fasgo.org.ar/index.php/numeros/volumen-21-n-15-septiembre-de-2022/128-revista-fasgo/n-15-2022/2728-aspectos-basicos-del-sindrome-de-ovario-poliquistico-una-revision-a-la-literatura>
64. Deswal R, Dang AS. Dissecting the role of micro-RNAs as a diagnostic marker for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* [Internet]. 2020;113(3):661-669.e2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.11.001>
65. Fernández GI. Neuroendocrinología y programación fetal del síndrome de ovario poliquístico (SOP). Sección endocrinología ginecológica y climaterio división ginecología del hospital de clínicas José de san Martín. 2022;691–701.
66. Monteagudo Peña G, Álvarez Álvarez A, Ovies Carballo G, Gómez Alzugaray M, Cabrera Gámez M. La hormona antimulleriana y el síndrome de ovario poliquístico. *Rev Cuba Endocrinol* [Internet]. 2022 [citado el 13 de septiembre de 2024];33(2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-29532022000200005](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532022000200005)
67. Jordán JMS. La calidad de los óvulos para un tratamiento de FIV [Internet]. Reproducción Asistida ORG. 2023 [citado el 13 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.reproduccionasistida.org/calidad-de-los-ovulos/>
68. Pérez-Díaz C, Miranda-García M, González-Acedo A. Exposición a bisfenol A y síndrome de ovario poliquístico: un problema emergente. *DIGIBUG*. 2021; 125–9.
69. Los disruptores endocrinos: ¿qué son y cómo nos afectan? [Internet]. ISGLOBAL. [citado el 14 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.isglobal.org/healthisglobal/-/custom-blog-portlet/los-disruptores-endocrinos-que-son-y-como-nos-afectan->
70. Camargo MFG, de los Angeles Martínez Martínez DM. ¿Síndrome de ovario poliquístico causado por disruptores endocrinos? 2024. Pag. 43-46
71. Org RA. Diagnóstico del síndrome del ovario poliquístico: criterios de Rotterdam [Internet]. Reproducción Asistida ORG. [citado el 15 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.reproduccionasistida.org/sindrome-de-ovarios-poliquisticos/diagnostico-sindrome-del-ovario-poliquistico/>

72. Ovies Carballo G, Alonso Domínguez E, Monteagudo Peña G, Gómez Alzugaray M. Calidad de vida relacionada con salud en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. Rev Cuba Endocrinol [Internet]. 2021 [citado el 19 de septiembre de 2024];32(3). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-29532021000300001](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532021000300001)
73. Agramonte Machado A. La función sexual y su relación con los factores psicológicos en las mujeres con el síndrome de ovario poliquístico. Rev Cuba Endocrinol [Internet]. 2022 [citado el 19 de septiembre de 2024];33(2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-29532022000200006](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532022000200006)
74. Fertilización in vitro [Internet]. MayoClinic.org. [citado el 25 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es/tests-procedures/in-vitro-fertilization/about/pac-20384716>
75. Otoya Chaves F, León Quirós S, Rodríguez Morera M. Manejo de infertilidad por anovulación en síndrome de ovario poliquístico. Rev Médica Sinerg [Internet]. 2021 [citado el 28 de septiembre de 2024];6(2):e642. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/642>
76. Escudero E, Ascenzo A, Remy N. Estimulación ovárica en procedimientos de baja complejidad RCCI. 2021;11(2): 36- 41
77. Invernizzi P, Crisosto N, Ladrón de Guevara A, Maliqueo M. Respuesta a metformina en el síndrome de Ovario Poliquístico (SOP): Rol de las variantes genéticas. Rev Chil Endo Diab. 2022;15(2): 63-70.
78. MariscalDM. Rescate madurativo de ciclos estimulados y Maduración In Vitro de ovocitos: ¿Son actualmente una alternativa real? Ivirma Global, Universidad Europea de Madrid. 2023;1–38.
79. Asociación Civil Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva. Síndrome de ovario poliquístico: importancia de los inositoles en su terapéutica. Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva. 2022; Volumen XXIX (ISSN 1515-8845 (impresa)): 33–44.
80. España VV. Semaglutida [Internet]. Vademécum.es. Vidal Vademécum; 2021 [citado el 1 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-semaglutida-a10bj06>

## 12. ANEXOS.

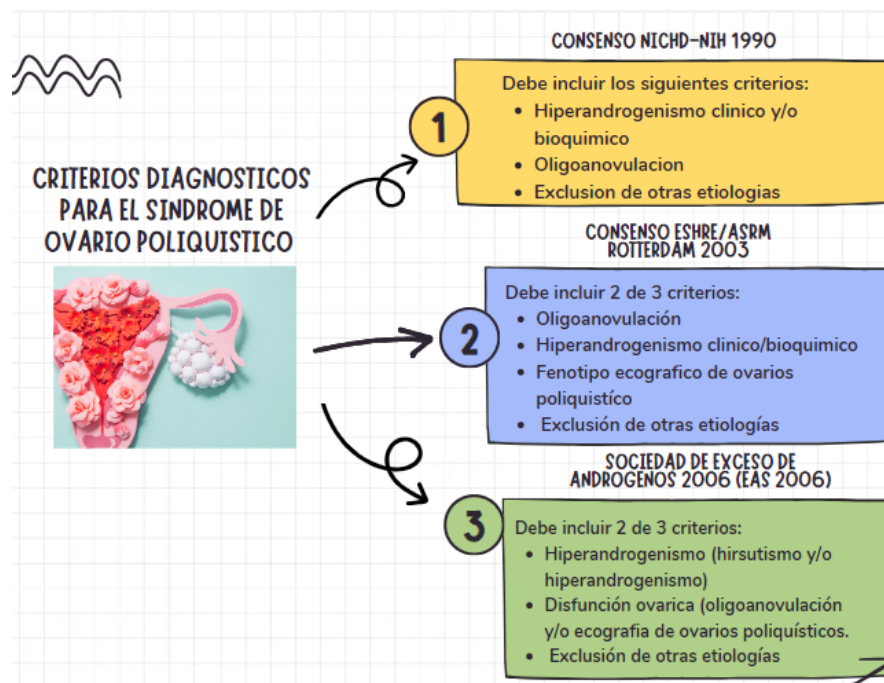
**Figura 4.** Escala de Ferriman-Gallwey modificada.



Fuente: Pediatría integral. 2020

Descripción: se ha convertido en el estándar de oro para la evaluación del hirsutismo, que es el síntoma más frecuente. Esta escala da puntuaciones a 9 de las 11 zonas del cuerpo (labio superior, mentón, pecho, espalda superior e inferior, el abdomen superior e inferior, brazo, antebrazo, muslo y pierna). En la actualidad, muchos médicos e investigadores eligen una puntuación igual o mayor a 8 MFG como indicativo de hirsutismo.

**Tabla 5.** Comparación entre los criterios para el Diagnóstico de SOP



Fuente: elaborado por autor, 2024

**Figura 5.** Portada Artículo Científico Revista de Investigación Proyección Científica Centro Universitario de San Marcos.



Revista de Investigación Proyección Científica  
Centro Universitario de San Marcos  
ISSN 2957-8582  
www.revistacusatm.com  
DOI:

Vol. 5 No. 1  
Enero-Diciembre  
2024

## SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO COMO CAUSA DE INFERTILIDAD

*Polycystic Ovary Syndrome as a Cause of Infertility*

Autor: Laura Cecilia Barrios Sánchez  
laurabarroisanchez9696@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-3293-2351>

Coordinador de la COTRAG: PhD Dr. Juan José Aguilar Sánchez  
Colegiado No. 11,107

Carrera de Médico y cirujano del Centro Universitario de San Marcos USAC-CUSAM

### RESUMEN

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una de las principales causas de infertilidad en mujeres en edad reproductiva, afectando entre el 70% y 80% de las pacientes con oligo-anovulación. El objetivo de este estudio fue analizar el impacto del SOP en la infertilidad, así como sus características clínicas y las complicaciones asociadas. El estudio se realizó mediante una revisión documental de artículos publicados entre 2018 y 2024, enfocándose en los criterios diagnósticos y tratamientos actuales. Los resultados evidencian que el SOP no solo afecta la fertilidad, sino que también aumenta el riesgo de complicaciones metabólicas y durante el embarazo, como la diabetes gestacional y la preeclampsia. Se concluye que el diagnóstico temprano y el manejo integral del SOP son esenciales para mejorar los resultados reproductivos y la calidad de vida de las pacientes.

**Palabras clave:** Síndrome de ovario poliquístico; Infertilidad; Anovulación; Diabetes gestacional; Tratamiento

### ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the leading causes of infertility in women of reproductive age, affecting between 70% and 80% of patients with oligo-anovulation. The objective of this study was to analyze the impact of PCOS on infertility, as well as its clinical characteristics and associated complications. The study was conducted through a documentary review of articles published between 2018 and 2024, focusing on current diagnostic criteria and treatments. The results demonstrate that PCOS not only affects fertility but also increases the risk of metabolic complications and pregnancy-related issues, such as gestational diabetes and preeclampsia. It is concluded that early diagnosis and comprehensive management of PCOS are essential to improve reproductive outcomes and the quality of life for affected patients.

**Keywords:** Polycystic ovary syndrome; Infertility; Anovulation; Gestational diabetes; Treatment.

El autor declara que no tiene ningún conflicto de interés. El estudio fue financiado con recursos del autor. *Recibido:* | *Aceptado:* | *Publicado:*

Fuente: Elaborado por el autor, 2,024.