



Boletín SOCHEG

Sociedad Chilena de Endocrinología Ginecológica



Síndrome de ovario poliquístico

Edición N° 12, Febrero 2023

www.socheg.org

ISBN-978-956-6179-07-8

● Director Boletín:

Dr. Patricio Barriga P.

● Comité Científico:

Dr. Patricio Barriga P.

Dr. Sergio Brantes

Dra. Marcela López

Dra. Paula Vanhauwaert

● Comité Editor:

Dra. Marcela López

Dr. Sergio Brantes

Dr. Arnaldo Porcile

Directorio SOCHEG 2022-2024:

Dra. Marcela López P.

(Presidente)

Dr. Patricio Barriga.

(VicePresidente)

Dr. Rafael Ríos

(Secretario)

Dr. Sergio Brantes

(Tesorero)

Dra. Paulina Villaseca.

(Directora)

Dra. Pilar Valenzuela

(Directora)

Dra. Sonia Villa.

(Directora)

Dr. Pablo Lavín.

(Director)

Síndrome de ovario poliquístico

- ▶ Síndrome de ovario poliquístico en la adolescencia: ¿Cuándo, cómo hacer el diagnóstico y cuándo tratar? 2
- ▶ Criterios diagnósticos del síndrome de ovario poliquístico en la mujer adulta. 4
- ▶ Mejores opciones anticonceptivas en mujer con síndrome de ovario poliquístico 7
- ▶ Riesgo metabólico en mujer con síndrome de ovario poliquístico. 9
- ▶ Riesgo cardiovascular en mujer con síndrome de ovario poliquístico. 11
- ▶ Riesgo oncológico en mujer con síndrome de ovario poliquístico. 18
- ▶ Infertilidad en mujer con síndrome de ovario poliquístico, ¿Cuándo iniciar estudio y opciones de tratamiento? 19
- ▶ Potenciales complicaciones obstétricas en mujer con síndrome de ovario poliquístico. 22
- ▶ Síndrome de ovario poliquístico en el climaterio. 24



Introducción:

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una enfermedad endocrino-metabólica con fenotipos variables que afecta al 8 a 13% de mujeres en edad reproductiva y se caracteriza por hiperandrogenismo y ciclos menstruales irregulares. Su diagnóstico en la adolescencia es complejo, porque los criterios que lo caracterizan se superponen a los cambios fisiológicos normales del eje gonadal a esta edad. El objetivo de este capítulo es revisar los criterios diagnósticos de SOP en la adolescencia y plantear algunas estrategias de tratamiento de este síndrome en esta etapa de la vida.

La Fisiología de la pubertad y adolescencia temprana dificulta el diagnóstico de SOP

La maduración del eje hipotálamo-hipófisis-ovario es un proceso gradual. La menarquia ocurre generalmente 2-3 años posterior a la telarquia, y es seguida por ciclos menstruales variables en longitud y la mayoría de ellos anovulatorios. Por este motivo, deben utilizarse criterios diferentes en las adolescentes que en las de mujeres adultas para diagnosticar trastorno menstrual o disfunción ovulatoria/anovulación.

Adicionalmente, los ovarios alcanzan su volumen máximo en esta etapa de la vida, alcanzando dimensiones entre 8 y 16 ml en adolescentes sanas con ciclos menstruales regulares, por lo que los criterios para diagnosticar morfología de ovario poliquístico también difieren de los de las adultas y no se debería usar antes de los 8 años postmenarquia.

Por último, los niveles de andrógenos aumentan fisiológicamente durante la pubertad acompañado de resistencia a la insulina, todo lo cual contribuye al crecimiento y los cambios en la composición corporal que caracterizan a esta etapa del desarrollo. Por esta razón, se sugiere usar diferentes puntos de corte de andrógenos y andrógenos libres en adolescentes.

Diagnóstico de SOP en la adolescencia:

Considerando la fisiología normal del eje gonadal en los primeros años postmenarquia, y las dificultades para hacer el diagnóstico en este período, en los últimos años se ha agregado la categoría "en riesgo de SOP" para adolescentes cuyo diagnóstico no es claro. Se consideran en esta categoría aquellas adolescentes que presentan irregularidades menstruales sin hiperandrogenismo, hiperandrogenismo con ciclos menstruales regulares (ciclos entre 21-45 días los primeros 3 años postmenarquia), aquellas que presentan los 2 criterios pero están dentro del primer año postmenarquia, y a aquellas que tienen síndrome metabólico e irregularidades menstruales.

Es muy importante que adolescentes "en riesgo de SOP" comiencen con modificaciones en estilos de vida saludable y realicen un adecuado seguimiento.

La disfunción ovulatoria en esta etapa se sospecha frente a ciclos menstruales persistentemente menores a 21 días o mayores a 45 días, o un ciclo de más de 90 días, ya que los ciclos menstruales son irregulares y en general anovulatorios los primeros 3 años después de la menarquia. Adicionalmente, la ausencia de menarquia a los 15 años en adolescentes con desarrollo puberal completo puede sugerir hiperandrogenismo y un sangrado uterino anormal puede sugerir anovulación, por lo que todas las adolescentes que presenten estas alteraciones menstruales deben ser evaluadas. No se recomienda la medición de progesterona en fase lútea en adolescentes dada la alta prevalencia de ciclos anovulatorios en este período.

Con respecto al hiperandrogenismo clínico en la adolescencia, el hirsutismo progresivo es considerado el mejor marcador. Además, se puede considerar el acné severo que persiste y no responde bien a la terapia sistémica oral (retinoides y antibióticos). Sólo si existe hiperandrogenismo clínico en la adolescencia es posible diagnosticar SOP, en los casos restantes se debería catalogar a la paciente como "riesgo de SOP".

Existen diversos factores que dificultan la definición de hiperandrogenismo bioquímico durante la adolescencia. Primero, las concentraciones séricas de testosterona son más altas en adolescentes que en la adultez, alcanzando un pico durante la segunda década de la vida y disminuyendo posteriormente. El consenso pediátrico 2015 para diagnóstico de SOP en adolescentes recomienda que la hiperandrogenemia se defina en función del ensayo de testosterona utilizado (por RIA >70 ng/dl, por ensayo con extracción >55 ng/dl y por LC-MS/MS >42 ng/dl). La elevación persistente de la testosterona total y / o libre en suero en un laboratorio confiable confirma la presencia de hiperandrogenismo en una adolescente con síntomas de SOP. Un sólo nivel de andrógenos >2 DE no debe considerarse como evidencia de hiperandrogenismo en una adolescente asintomática. El consenso de Rotterdam apoya el cálculo del índice de andrógenos libres (IAL) en mujeres adultas con SOP. Pero, al igual que con la testosterona total, no existe consenso con respecto al punto de corte del IAL para diagnosticar hiperandrogenismo en adolescentes. Los menores niveles de SHBG observados en la adolescencia, implica que aumenta el IAL en este grupo de pacientes, por lo que se sugiere usar un valor sobre 6,0 en lugar de 4,5 utilizado como punto de corte en adultas.

El diagnóstico de morfología de ovario poliquístico (PCOM) es un criterio que no se recomienda usar, ya que corresponde a una condición fisiológica que puede estar relacionada con una gran masa folicular y mayor volumen ovárico, más que a una disfunción ovulatoria. La ultrasonografía se debe utilizar en casos de amenorrea para evaluar la morfología uterina y ovárica y descartar anomalías, pero no para realizar el diagnóstico de SOP. Los últimos consensos recomiendan que en la adolescencia se realice el diagnóstico de PCOM con un volumen ovárico superior a 12 ml, incluso 15 ml. No se sugiere utilizar el recuento folicular, ni considerar el patrón multifolicular como patológico. La ecografía vía

abdominal que es la utilizada en adolescentes, puede no ser fidedigna en adolescentes obesas. El diagnóstico por imágenes se debe diferir idealmente 8 años postmenarquia. En casos de hiperandrogenismo severo, la ecografía contribuye a excluir tumores ováricos funcionantes. Por el momento, no se recomienda la medición de hormona antimülleriana (AMH) como diagnóstico de PCOM, pero podría ser útil a futuro en adolescentes que cumplan los 2 criterios.

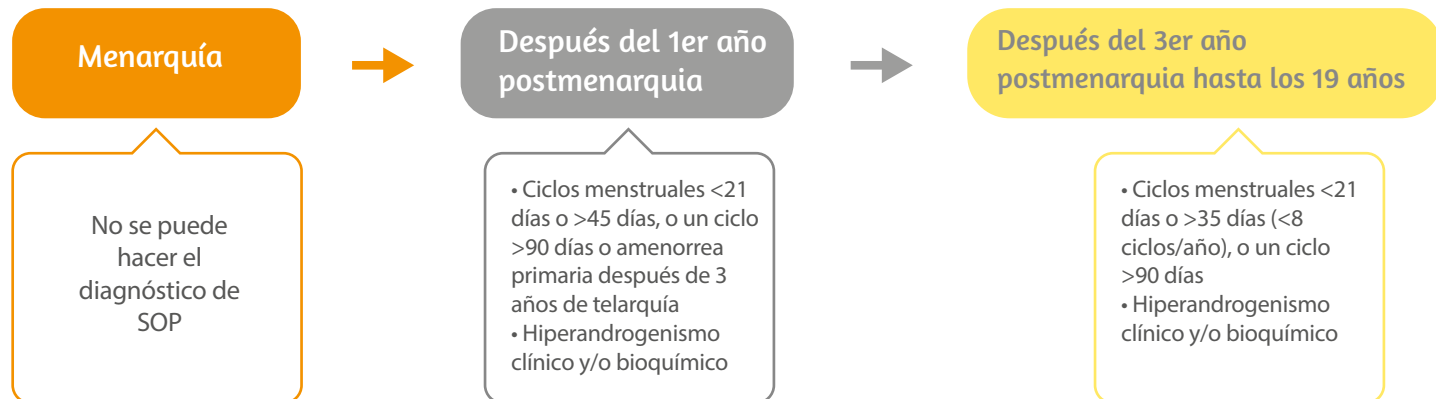
Es importante descartar la hiperplasia suprarrenal congénita, neoplasias secretoras de andrógenos (ováricas o suprarrenales), consumo de fármacos androgénicos y anabólicos, síndrome de Cushing, síndromes de resistencia a la insulina graves y disfunción tiroidea e hiperprolactinemia.

Tratamiento del síndrome de ovario poliquístico durante la adolescencia:

No hay consenso sobre el tratamiento del SOP durante la adolescencia, pero muchos coinciden en que se debe hacer tamizaje de las comorbilidades. Es importante considerar que los defectos en el metabolismo de la glucosa o la insulina no son criterios diagnósticos aceptados en las adolescentes, y no existe consenso en la definición de hiperinsulinismo en esta etapa.

La primera línea en el tratamiento son las modificaciones del estilo de vida, que incluyen dieta balanceada y ejercicio que ayude a la baja de peso en estas pacientes. En esta etapa de la vida, el uso de sensibilizadores a la insulina y fármacos antidiabéticos es controversial.

Para el manejo de la disfunción menstrual y el hiperandrogenismo en adolescentes se sugieren anticonceptivos hormonales con una progestina antiandrogénica (acetato de ciproterona, dienogest, drospirenona y acetato de clormadinona). También se pueden utilizar antiandrógenos solos, pero se debe realizar una adecuada consejería en salud sexual y reproductiva por el riesgo de teratogénesis en caso de producirse un embarazo recibiendo antiandrógenos sin anticoncepción. La duración óptima de esta terapia aún no está determinada.



Diagnóstico de SOP de acuerdo al tiempo postmenarquia. Importante recordar excluir otras causas. Modificado de Pena AS et al. Criteria for Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome during Adolescence: Literature Review. *Diagnostics* (Basel), 2022; 12(8): 1931

Resumen:

El diagnóstico de SOP en adolescentes debe ser realizado en base a los 2 criterios principales: ciclos menstruales irregulares e hiperandrogenismo (clínico y/o bioquímico), después de excluir otras causas. La morfología de ovario poliquístico no debe ser usada a esta edad porque corresponde a un fenómeno fisiológico. Existe escaso seguimiento de las adolescentes que cumplen sólo uno de los criterios y que se consideran "en riesgo de SOP". Es importante no sobrediagnosticar SOP en esta etapa de la vida, y el manejo con estilos de vida saludable debe ser el pilar fundamental.



El Sndrome de ovario poliqustico (SOP) es el desorden endocrino ms frecuente en las mujeres, afectando a un 8 a 13 de las mujeres en edad reproductiva, sin embargo, y pese a que es una condicin que se conoce hace casi 90 aos, no ha sido fcil aunar criterios para su correcto diagnstico y manejo. Impacta distintas reas de la salud de la mujer, su presentacin clnica es heterognea y puede dar origen a diferentes fenotipos y aunque sus sntomas son ms evidentes durante la vida reproductiva, en la pre-pubertad y en la postmenopausia tambin hay sntomas y signos que deben ser considerados, diagnosticados y correctamente manejados.

Fisiopatologa:

Los mecanismos intrnsecos involucrados en la patogenia del SOP son complejos, las distintas caractersticas se encuentran ntimamente relacionadas, su interaccin se traduce en sus caractersticas clnicas y en su perpetuacin, incluyendo el hiperandrogenismo (HA), la oligo/anovulacin y la morfologa de los ovarios poliqusticos (POM), adems de los elementos psicolgicos, las disfunciones sicosexuales y las potenciales complicaciones a largo plazo del sndrome.

Existen mltiples mecanismos involucrados, dentro de los ms importantes se encuentran:

1. Factores genticos: El agrupamiento familiar de la condicin y estudios en gemelas, apoyan fuertemente una base gentica para SOP. As, por ejemplo, el tener una madre o una hermana con SOP, conlleva un riesgo de entre un 30 y un 50% de desarrollar la condicin. La correlacin para SOP en gemelas monocigotas, el riesgo es el doble que en gemelas dicigotas. Pese a que se han identificados ms de 100 genes asociados a SOP, los mecanismos subyacentes y su expresin, aun no son del todo comprendidos.

2. Trastornos gonadotrficos: En las mujeres con SOP, existe un aumento en la frecuencia de pulsos de GnRh que conllevan un aumento en la frecuencia y amplitud de los pulsos de LH por sobre la FSH y muchas veces una razn LH/FSH aumentada, con mayor frecuencia vista en pacientes SOP delgadas. El aumento en la LH por sobre la FSH y una resistencia relativa a la accin de la FSH a nivel del ovario, se traduce en una mayor produccin de andrgenos, afectando la ovulacin y los niveles de progesterona circulantes, concomitantemente bajos, impiden que inhiba a la GnRh a nivel central.

3. Arresto folicular ovrico y aumento de los niveles de hormona antimulleriana (AMH): Los niveles elevados de AMH son consecuencia de un nmero aumentado de folculos antrales pequeos, debido a la resistencia parcial a la accin de la FSH. El aumento de andrgenos conlleva una alteracin en el desarrollo folicular y una persistencia de folculos antrales pequeos en el tiempo mayor a la esperada.

4. Insulinorresistencia (IR) e hiperinsulinismo: En SOP existe una IR selectiva que afecta fundamentalmente, su accin (sealizacion metablica) a nivel del msculo y del adipocito, pero no a nivel del ovario (va mitognica).

Esto puede explicar la paradoja que se observa con una accin ovrica persistente de la insulina que potencia el hiperandrogenismo en condiciones de IR.

5. Hiperandrogenismo (HA): En SOP existe un aumento en la produccin de andrgenos ovricos por parte de las clulas de la teca. Esto debido al aumento relativo de los niveles de LH lo que se encuentra potenciado en mujeres con IR asociada. Adicionalmente, el hiperinsulinismo en el hgado disminuye los niveles circulantes de SHBG lo que provoca un aumento de los niveles de testosterona libre. Aunque los ovarios son la principal fuente de hiperandrogenismo en mujeres SOP, entre un 20% y un 30% tambin muestran un aumento de la actividad adrenocortical, este aumento en su funcin podra ser secundario a una exageracin generalizada (pero no hipersensibilidad) a ACTH, sin embargo, es probable que haya genes involucrados en este aspecto.

Crterios diagnsticos de SOP:

Desde su descripcin, se han planteado varios criterios para el diagnstico de SOP. En la tabla 1, se resumen los consensos ms usados. El ltimo, del ao 2018, la **Gua internacional basada en evidencia para el diagnstico de SOP**, que debiera ser la ms ampliamente usada con fines aplicacin clnica.

Cualquiera de los criterios usados para el diagnstico, requiere la exclusin de otros desrdenes que pudieran remedar la clnica de SOP, pero que tienen una etiopatogenia y manejo distintos, por ejemplo hiperprolactinemia y sus causas, disfuncin tiroidea, hiperplasia suprarrenal conginita de inicio tardio, tumores productores de andrgenos, consumo de anablicos, hirsutismo idiopatico, etc.

Tabla 1. Criterios diagnóstico para SOP. En negrita los actuales criterios diagnósticos

Diferentes criterios de diagnósticos para SOP			
NIH (1990)	ESHRE 2003	AE-PCOS 2006	NIH 2012 (extensión ESHRE 2003/ASRM 2003)
Todos los criterios siguientes:	Dos de los siguientes:	Todos los criterios siguientes:	Dos de los siguientes:
Oligo/Anovulación	Oligo/Anovulación	HA clínico y/o de laboratorio	HA
HA clínico y/o de laboratorio	HA clínico y/o de laboratorio	Oligo/Anovulación	Oligo/Anovulación
	Ovarios de aspecto poliquístico a la ecografía, PM (Volumen \geq 10 ml y/o más de 12 folículos antrales por ovario)		Ovarios de aspecto poliquísticos a la ecografía (mismos que Rotterdam) Identificación de fenotipo específico A:HA+oligoanovulación+POM B:HA+oligoanovulación C:HA+POM D: oligoanovulación+POM

ESHRE 2018 Guías internacionales basadas en evidencia

Los mismos criterios de Rotterdam 2003, pero aumenta el número de folículos antrales a \geq 20 por ovario, reflejando el avance tecnológico del ultrasonido en ecografía transvaginal con una frecuencia de banda de MHz

Evaluación diagnóstica en SOP:

1. Ciclos irregulares y disfunción ovárica definidos como:

Su presencia es normal durante el primer año post menarquia como parte de la transición puberal. Son irregulares, ciclos: de 1 a menos de 3 años post menarquia, ciclos de < 21 y > 45 días; entre 3 años post menarquia y hasta la perimenopausia, ciclos de < 21 y > 35 días u 8 o menos ciclos por año; 1 año post menarquia > 90 días para cualquier ciclo. Se define como amenorrea primaria desde los 15 años o > 3 años post telarquia Cuando estemos frente a ciclos irregulares, el diagnóstico de SOP debe ser considerado. El diagnóstico en adolescencia, será discutido en un capítulo aparte en este mismo boletín.

2.

A. HA bioquímico:

Para evaluar hiperandrogenemia en SOP se deben obtener niveles de testosterona libre, cálculo de índice de andrógenos libres (IAL) o cálculo de testosterona biodisponible. Para su cálculo, deben usarse ensayos de alta calidad como cromatografía de masa y extracción e inmunoensayos de cromatografía. Ensayos de testosterona libre radiométricos o de unión enzimática, deben intentarse evitarse, ya que son poco precisos y poco sensibles. Tanto androstenediona como DHEA-S son de poco aporte en el diagnóstico de SOP, salvo frente a niveles de testosterona libre normales. En mujeres usuarias de anticoncepción hormonal, el hiperandrogenismo no es evaluable. En estos casos, debe sopesarse la necesidad diagnóstica y, eventualmente, suspender el método por 3 meses y evaluar, siempre ofreciendo algún método no hormonal en este período de tiempo. La evaluación del HA bioquímico es más útil en SOP en aquellas mujeres con un fenotipo no HA. La interpretación de los niveles de andrógenos debe realizarse según los parámetros otorgados por cada laboratorio, ya que estos rangos de normalidad podrían variar ampliamente. Entendiendo, además, que los parámetros normados debieran ser idealmente, obtenidos a partir de una población con un fenotipo no HA y de grupos amplios

de población que incluya, también, parámetros puberales. Niveles muy elevados de andrógenos, debieran hacer sospechar otras causas de HA, considerar la historia y la presentación clínica que pudieran orientar a la presencia de una neoplasia productora de andrógenos, por ejemplo.

B. HA clínico:

Debe realizarse una completa anamnesis y un acabado examen físico en búsqueda de acné, hirsutismo, seborrea y alopecia. Independiente del grado de HA clínico, este podría causar un daño importante en la autoestima de las pacientes.

Siempre preferir la utilización de escalas visuales estandarizadas como la de Ferriman- Gallway (FG) para la evaluación de hirsutismo con un puntaje 4-6, dependiendo de la etnia y sabiendo que algunos tratamientos previos pudieran modificar su resultado. El HA en SOP, es transversal en todas las etnias, sin embargo, el punto de corte de la escala FG para su diagnóstico y severidad puede variar, ya que existe una gran variación en la densidad del vello en las distintas etnias, por lo mismo, sólo se debe considerar el vello terminal en la evaluación del hirsutismo, siendo este, aquél que crece > 5mm de largo si no se trata, que varía en forma y textura y que, habitualmente, es pigmentado. Para evaluar alopecia, debe preferirse la escala de Ludwig. No existen escalas universalmente aceptadas para evaluar acné.

3. Ultrasonido y aspecto del ovario poliquístico (POM):

Es importante que el ultrasonido no debe ser usado como elemento diagnóstico del SOP en mujeres antes de 8 años post menarquia debido a la alta incidencia de ovarios multifoliculares a esta edad. Después de esta edad, el punto de corte ecográfico para POM debiera ser revisado cada cierto tiempo de acuerdo a los avances tecnológicos ecográficos. Así mismo, debieran ser definidos puntos de corte a distintas edades para ovarios poliquísticos. Siempre preferir la vía transvaginal para el diagnóstico, para ello debe usarse un transductor que tenga una amplitud de banda que incluya los 8 MHz, así, el umbral para POM para cualquier ovario es de: 20 folículos antrales y/o un volumen ovárico > 10 mL. Estos criterios deben aplicarse sólo en ausencia de una imagen folicular dominante, quistes, cuerpo lúteo o en usuaria de anticoncepción hormonal. En mujeres con ciclos irregulares e HA, el ultrasonido no es necesario para el diagnóstico, pero sí para identificar el fenotipo de SOP. En casos en los cuales sólo es posible la vía transabdominal, el foco debe centrarse en el volumen ovárico (> 10 mL) más que en el conteo folicular debido a su baja precisión. Quienes realicen el examen deben tener un entrenamiento meticuloso para la evaluación de los folículos antrales para mejorar el reporte. Debieran existir protocolos y estándares para el reporte en la evaluación para la realización del ultrasonido. Mínimamente, el informe ecográfico debiera incluir: FUR; amplitud de frecuencia del transductor; vía del ultrasonido; número de folículos entre 2-9 mm; tres medidas por ovario y volumen; reportar el grosor endometrial y su apariencia; señalar la presencia de quistes, folículos dominantes, cuerpos lúteos u otras imágenes patológicas en ovarios y útero.

Con respecto a AMH, esta no debe ser considerada como un elemento diagnóstico, ni adicional ni independiente.

Tal como se ha mencionado anteriormente, existen variaciones étnicas en la presentación clínica de SOP que deben ser consideradas, tales como: Fenotipo algo más leve en caucásicas; las mujeres caucásicas tienen un mayor ICM (sobre todo norteamericanas y australianas); hirsutismo más severo en mujeres del medio este, hispánicas y mediterráneas; mujeres del sudeste asiático e indígenas australianas tienen más obesidad central, IR, DM y riesgos metabólicos; mujeres asiáticas tienen menor IMC y un hirsutismo más leve; mujeres africanas tienen mayor IMC y riesgo metabólico.

En mujeres post menopáusicas sin historia de SOP que se presentan con un inicio reciente de HA o un empeoramiento severo de este, debe descartarse una neoplasia productora de andrógenos.

La historia y la clínica orientarán a descartar otros potenciales diagnósticos, sin embargo, el screening de laboratorio básico debe incluir: Testosterona total y SHBG (cálculo de IAL), prolactina, TSH, 17-OH progesterona (para descartar hiperplasia suprarrenal de inicio tardío). Una vez realizado el diagnóstico de SOP se evalúan los riesgos metabólicos y cardiovasculares con cálculo del IMC, medidas antropométricas (evaluación de circunferencia cintura, razón circunferencia cintura/cadera, etc.), medición de la presión arterial y exámenes de laboratorio para detección precoz de IR, dislipidemia y otros de acuerdo a la esfera clínica que tenga afectada la paciente y que serán detallados en otros capítulos de este boletín.



El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un conjunto de manifestaciones clínicas que pueden tener un origen fisiopatológico diverso. Las mujeres con SOP pueden presentar hiperandrogenismo, sangrado uterino anormal, infertilidad y alteraciones metabólicas. Junto a los cambios hacia estilos de vida saludables, los anticonceptivos hormonales, particularmente los anticonceptivos hormonales combinados (AHC), se recomiendan como primera línea en el tratamiento de las mujeres con SOP que no desean embarazo, sin embargo, cuando una mujer con SOP, o con sospecha de SOP, consulta por anticoncepción debe enfrentarse como cualquier otra mujer, es decir, en la elección del método anticonceptivo (MAC) deben primar la efectividad, la seguridad, y las preferencias de la mujer. En este sentido, el personal de salud debe elegir, según los criterios de elegibilidad, cuáles de los disponibles son seguros y ofrecerlos a la mujer explicando los pros y contras de cada uno, incluyendo, en este caso, los posibles efectos beneficiosos o negativos sobre su patología y que comentaremos a continuación:

Anticonceptivos hormonales combinados:

Independiente de la formulación particular, todos confieren protección endometrial, tienen un efecto supresor sobre la producción de andrógenos ováricos y estimulan la producción hepática de SHBG, lo que les confiere un efecto antiandrogénico. Desde el punto de vista de la seguridad, las alteraciones metabólicas del SOP pudiesen llegar a constituir una contraindicación para los AHC, pero aun si no constituyen una contraindicación, se deben tener en cuenta al momento de elegir el anticonceptivo. En mujeres con hipertrigliceridemia o con alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono, las formulaciones existentes con estradiol (E2) serían preferibles a las demás ya que tienen un efecto neutro o incluso beneficioso sobre dichos parámetros. Idealmente, en estas mujeres con alteraciones metabólicas también se deberían evitar progestinas con efectos glucocorticoideos, como la medroxiprogesterona acetato.

En cuanto al hiperandrogenismo, el etinil estradiol (EE) confiere un mayor estímulo a la producción hepática de SHBG y, por tanto, el efecto antiandrogénico es mejor que con E2. Además del tipo de estrógeno, el efecto de la progestina a utilizar, dependiendo de su acción directa sobre el receptor de andrógenos, de su afinidad por la SHBG y de otros efectos, como por ejemplo la inhibición de la enzima 5 α reductasa en el efector, podrá variar desde un rango androgénico a uno antiandrogénico. Es así como, entre las progestinas, el acetato de ciproterona es la más antiandrogénica, seguida del dienogest, la drospironona y el acetato de clormadinona. Por último, la protección endometrial dependerá en su mayor parte de la acción uterotrópica endometrial de la progestina, estando dentro de las más potentes el levonorgestrel, desogestrel, nomegestrol y dienogest.

Anticonceptivos sólo con progestágenos:

Todos confieren protección endometrial y, en su mayoría, disminuyen la producción de andrógenos ováricos debido a su efecto antagonotrópico. Desde el punto de vista metabólico, no existe contraindicación para el uso de progestinas puras, sin embargo, se debe tener precaución, como se mencionó antes, con aquellas que tienen efecto glucocorticoideo positivo y con el implante subdérmico con etonogestrel que se ha asociado a ganancia de peso en pacientes que ya tienen sobrepeso.

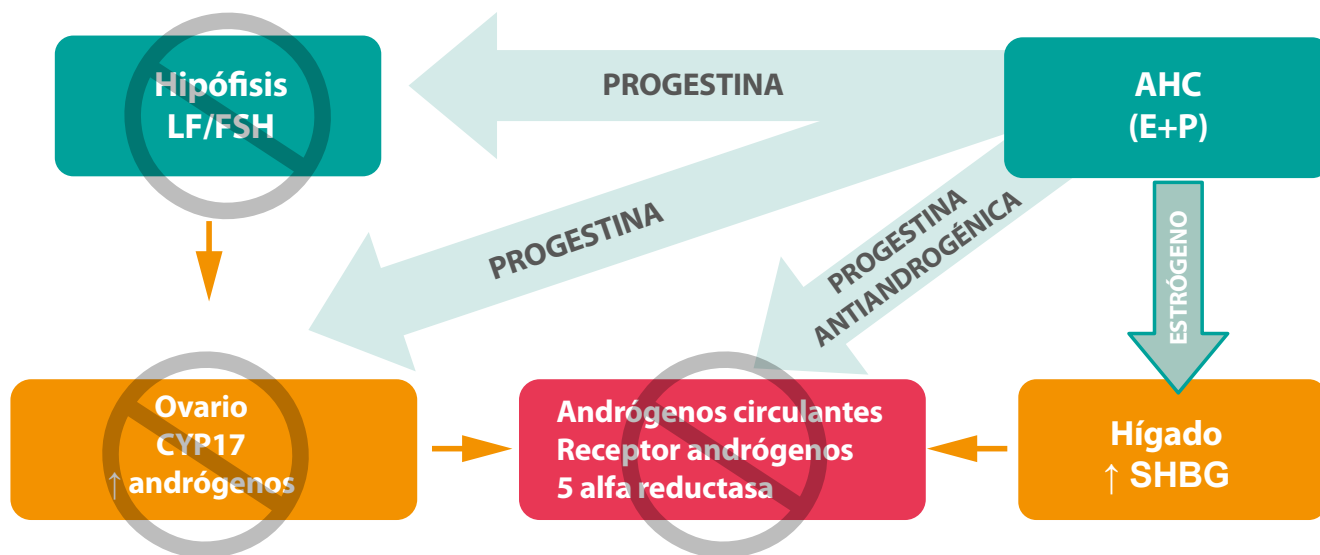
Levonorgestrel y desogestrel tienen un efecto androgénico intrínseco, que podrá expresarse o no al balancearse con la disminución de los andrógenos de origen ovárico, así, pacientes con hiperandrogenismo severo debido al SOP, podrían tener un efecto antiandrogénico aún con progestinas androgénicas. Por otra parte, se ha agregado al arsenal terapéutico la drospironona, progestina antiandrogénica y que además posee un efecto diurético, útil en pacientes con SOP que presenten algún grado de hipertensión.

Visualmente podríamos resumir lo expuesto en la siguiente tabla comparativa, en la que se muestra el tipo de formulación a utilizar y sus efectos potenciales, los que pueden variar dependiendo de la formulación específica:

Método anticonceptivo	Protección endometrial	Efecto antiandrogénico	Efecto metabólico
Anticonceptivo hormonal combinado con estradiol	+	+++	+/neutro
Anticonceptivo hormonal combinado con Etilinilestradiol	+	++++	+/-
Progestágeno	++	+/-	+/-
Progestágeno antiandrogénico	+	++	neutro

En caso de elegir un anticonceptivo no hormonal, las pacientes con SOP anovulatorio deben saber que necesitarán tratamiento adicional para la protección endometrial, y aquellas pacientes que quieren un efecto antiandrogénico, pero que no pueden usar o han elegido usar un MAC que no tiene este efecto, deben saber que existen otros tratamientos alternativos o complementarios. Todas las pacientes deben saber que los anticonceptivos hormonales no son curativos, y que el efecto pasará al suspenderlos. Así mismo, deben saber que la alimentación y la actividad física tienen un rol fundamental en la expresión del SOP y, por ende, se deben fomentar los estilos de vida más saludables.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, nuestra consejería debe ir orientada a que la mujer elija un método seguro y que se ajuste lo mejor posible a sus necesidades y expectativas.





El Síndrome metabólico (SM), se encuentra presente en un 24-43% de las mujeres con SOP. Varios estudios han mostrado que mujeres con los fenotipos clásicos de SOP (hiperandrogenismo (HA) + disfunción ovulatoria (DO) + morfología de ovarios poliquísticos (POM) o HA + DO) tienen mayor prevalencia de hiperinsulinismo (HI), Insulinorresistencia (IR), obesidad y dislipidemia. La prevalencia de SM en estos fenotipos es mayor que en los no clásicos de SOP (HA + POM o DO + POM), Odd ratio (OR) 2.1 en los fenotipos clásicos vs 1.62 en los no clásicos. Adicionalmente, las mujeres obesas con SOP tienen un riesgo mayor de SM que aquellas sin SOP (OR 1.75), lo mismo ocurre con mujeres delgadas con SOP, en comparación con aquellas sin SOP (OR 1.45). Por otro lado, la presencia de HA, mayor índice de masa corporal (IMC) y DO son predictores independientes de SM en mujeres con SOP. Finalmente, una reducción del IMC y del porcentaje de grasa corporal, se ha correlacionado con una recuperación de la ciclicidad menstrual y una mejoría paralela del SM, sugiriendo que existe una relación entre la disfunción metabólica y la alteración de la foliculogénesis en SOP

1. Insulinorresistencia (IR) e hiperinsulinismo (HI) en SOP:

La IR es una característica común de SOP y SM, se encuentra presente en un 44-85% de las mujeres con SOP y es más frecuente en aquellas obesas que en las delgadas (80-95%).

La patogenia de la IR en SOP es compleja y aún no del todo clara. La IR tradicionalmente, se ha definido como una disminución de la capacidad de la insulina para mediar sus acciones metabólicas (captación de glucosa, inhibición neoglucogénesis y lipólisis), mientras que su capacidad mitogénica y esteroidogénica se encuentran conservadas. El mecanismo primario de la IR es un defecto de la transducción de la señal post receptor en los órganos periféricos, lo que se traduce en una disminución de la translocación del transportador de glucosa GLUT-4 y en un hiperinsulinismo compensatorio. Esta disminución de la sensibilidad a la insulina, se ha visto en el tejido adiposo y hallazgos similares se han encontrado en mujeres con obesidad y DM tipo 2; esta condición en estos casos, podría mejorar con una pérdida de peso, sin embargo, en pacientes con SOP, la pérdida de peso no mejora, necesariamente, la sensibilidad a la insulina, en las cuales, se ha observado una persistencia de este defecto metabólico en ausencia de obesidad y DM tipo 2 o tras la pérdida de peso o, incluso en pacientes con SOP delgadas, sugiriendo un defecto intrínseco de insulinorresistencia en SOP.

La vía de señalización esteroidogénica y mitogénica de la insulina se encuentra preservada en mujeres con SOP. Se ha descrito la presencia de receptores de insulina y de insulin-like growth factor-1 (IGF-1) en células de la teca y de la granulosa. Niveles elevados de insulina circulantes se unen a estos receptores (ambos) en las células de la teca, provocando una hiperplasia tecal y amplificando la señal de la LH. Además, el hiperinsulinismo compensatorio lleva a un aumento de la actividad del citocromo CYP17, lo que se traduce en un aumento de la secreción androgénica. Adicionalmente, el hiperinsulinismo tiene un efecto negativo a nivel hepático, reduciendo la síntesis de SHBG, lo que lleva a un aumento de andrógenos libres circulantes (testosterona libre). De esta manera, la IR y el HI son responsables de exacerbar el hiperandrogenismo en las mujeres con SOP.

2. Rol del tejido adiposo en IR en SOP:

El tejido adiposo es un órgano endocrino que no solo regula el metabolismo de la glucosa, lípidos y el gasto energético, sino que tiene un rol esencial en las funciones inflamatorias, inmune y reproductiva. La obesidad es definida como una acumulación anormal de lípidos en el tejido adiposo. Una acumulación de grasa corporal anormal (predominio abdominal) y, muchas veces, obesidad, se observan en mujeres con SOP, esto se asocia a un riesgo mayor de disfunción ovulatoria, IR y SM. Estudios de composición corporal con DEXA, han evidenciado que tanto mujeres obesas como delgadas con SOP, tienen un mayor contenido de grasa total que sus controles del mismo peso. Este exceso de tejido graso se ha asociado positivamente con un aumento de la testosterona libre, mayores niveles de insulina en ayuno y un mayor índice de HOMA. Se ha establecido que un aumento de la adiposidad visceral se asocia con una mayor lipólisis inducida por catecolaminas lo que lleva a un aumento de ácidos grasos libres plasmáticos, los que a su vez, a nivel hepático inducen una disminución del clearance de insulina y a un aumento de IR, provocando una alteración del desarrollo folicular por los mecanismos previamente expuestos. Además, el tejido adiposo puede ejercer un efecto directo sobre la función ovárica. La disfunción ovárica se ha visto frecuentemente asociada a mujeres obesas con SOP, en las cuales, existe una secreción anormal de adipocinas (leptina y adiponectina) y un bajo grado de inflamación crónica. Algunos estudios han mostrado que niveles más bajos de adiponectina (observados en obesidad y en mujeres con SOP obesas) se asocian a IR y a mayores niveles de LH, además de menores niveles de estradiol plasmático. Por otro lado, estudios in vitro han mostrado que los niveles elevados de leptina (observados en las mismas condiciones) se han asociado con un desarrollo folicular alterado.

El bajo grado de inflamación crónica está caracterizado por niveles elevados de TNF-alfa y de IL-6. El TNF-alfa induce IR inhibiendo la secreción de adiponectina, aumentando los niveles de ácidos grasos libres y reduciendo la expresión de GLUT-4 en tejidos periféricos. A su vez, TNF-alfa ejerce un efecto directo en el ovario, algunos estudios in vitro han mostrado un aumento de la proliferación de las células de la teca y una mayor esteroidogénesis. Niveles elevados de TNF-alfa y de IL-6, se han asociado con elevación de marcadores de inflamación ovárica que estimularían la actividad de la CYP17, aumentando la secreción de andrógenos.

3. Rol de los andrógenos en IR:

Al menos un 80% de mujeres con SOP tienen HA, dependiendo del criterio diagnóstico usado. Los fenotipos de SOP con HA, tienen una mayor prevalencia de IR, DM tipo 2 y dislipidemia que aquellos sin HA. Numerosos estudios han propuesto que niveles extremadamente bajos o altos de andrógenos se asocian a un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular, de hecho, se ha visto que niveles elevados de andrógenos se han asociado con hipertrigliceridemia, hiperinsulinismo, prevalencia de DM tipo 2 e HTA en diferentes estados de HA en la mujer, incluyendo el SOP. Los andrógenos juegan un rol esencial en la distribución de la grasa corporal, mujeres obesas y delgadas con SOP tienen un mayor porcentaje de grasa corporal y depósito de tejido graso visceral que aquellas sin SOP y de igual peso. El HA reduce la tasa de lipólisis del tejido adiposo, llevando a un depósito excesivo de lípidos en las células, esto causa lipotoxicidad, la que se caracteriza por una función alterada del retículo endoplásmico y de la mitocondria, lo que lleva finalmente a IR en la célula. Los andrógenos también modulan la secreción de adipocinas en el tejido graso, reduciendo la secreción de adiponectina, con el posterior desarrollo de IR como fue expuesto previamente. El HA también tiene efectos adversos en el tejido musculo esquelético, niveles aumentados de andrógenos se asocian con una disminución de la captación de glucosa medida por insulina.

Síndrome metabólico, hiperandrogenismo y arresto folicular en SOP:

Aparentemente, existe un mecanismo común que lleva al desarrollo de SM y arresto folicular en SOP. Existen receptores de insulina y andrógenos en la hipófisis y en el hipotálamo. En mujeres SOP, se ha visto que existe una mayor secreción de LH debido a IR, esto independiente del peso de la mujer, lo que sugiere una alteración intrínseca del SOP. El HA ovárico, provoca un mayor influjo de andrógenos a los adipocitos, el HA aumenta la actividad de la aromatasa, aumentando la secreción de estrógenos en el tejido graso. Los mayores niveles de andrógenos y estrógenos circulantes ejercen un feedback negativo sobre la secreción de FSH, esto lleva a un aumento en la razón LH/FSH. Los menores niveles de FSH se asocian con una disminución de la actividad de la aromatasa en las células de la granulosa. También se ha visto que el HA induce una proliferación de las células de la granulosa, causando una resistencia a la acción de la FSH, esta disfunción de la granulosa, contribuye a la sobreproducción por parte de la teca de andrógenos. Esto datos sugieren que la IR y el HA pueden llevar a una mayor razón LH:FSH y una menor sensibilidad a la FSH por las células de la granulosa, causando una alteración en el crecimiento y un arresto folicular en mujeres con SOP. De esta manera, se ha descrito un círculo vicioso en el cual, el HA favorece la acumulación de grasa abdominal y la IR, lo que recíprocamente facilita la hipersecreción de andrógenos en mujeres con SOP.

De acuerdo al mecanismo descrito más arriba, la obesidad tiene un doble efecto sobre el arresto folicular: 1) puede inducir o empeorar la IR, induciendo un aumento en la razón LH:FSH y la secreción androgénica y, 2) tiene un efecto directo sobre el ovario, llevando a HA ovárico e inflamación local. Estos hallazgos, son reforzados por el hecho de que la pérdida de peso o la reducción de la grasa abdominal en mujeres con SOP, permite la recuperación de la ciclicidad menstrual, ovulación y el embarazo clínico. Por esto mismo, es que esta es una de las medidas más importantes en el manejo de las mujeres con SOP para mejorar la fertilidad y reducir las complicaciones a largo plazo.

La disfunción ovulatoria y el SM son más frecuentemente encontrados en mujeres con SOP con fenotipo HA. La IR e HA son factores críticos en la patofisiología del SOP y se encuentran estrechamente relacionados.

Un círculo vicioso en el cual el HA favorece la acumulación de grasa abdominal y la IR ha sido descrito en mujeres con SOP, más aún, la IR recíprocamente, favorece la hipersecreción de andrógenos en estas mujeres.

Los mecanismos precisos que causan HA e hiperinsulinismo y arresto folicular en un fenotipo específico de SOP, aún no son del todo comprendidos. Hasta ahora, el tratamiento del SOP se basa en reducir la IR a través de la baja de peso, sensibilizadores de insulina en los casos que lo requieran y estimulación ovárica con gonadotrofinas para mejorar el hiperandrogenismo, el síndrome metabólico y restaurar el crecimiento folicular.



Introducción:

Conocido es el hecho que el SOP se asocia a distintos desórdenes metabólicos como el síndrome metabólico (SM), obesidad, dislipidemia, Insulinorresistencia (IR) y riesgo cardiovascular (RCV) persistente. Por lo tanto, los pacientes con SOP tienen mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares (ECV), entre otras patologías endócrino-metabólicas.

En Latinoamérica, y principalmente en Sudamérica, los principales factores que contribuyen a la ECV son: bajo HDL, presión arterial elevada y obesidad. Estos factores están presentes frecuentemente en mujeres con SOP.

Existe evidencia de que los pacientes con SOP jóvenes presentan aterosclerosis y que la ECV se incrementa con la edad, independientemente de la presencia de otras patologías. El origen étnico ha sido considerado como un factor contribuyente tanto para SOP como para RCV. Existen pocos trabajos sobre desórdenes metabólicos en pacientes SOP latinoamericanos, siendo la mayoría realizados en pacientes caucásicas europeas o estadounidenses.

Las mujeres chilenas presentan una alta prevalencia de alteraciones metabólicas, dislipidemia y síndrome metabólico (SM) a diferencia de mujeres argentinas que presentan mayor incidencia de hipertensión arterial (HTA). Esto pone de relevancia la influencia de la constitución étnica, pero también del estilo de vida incluyendo la situación económica y el estatus nutricional de las diferentes poblaciones. De esta forma, al estudiar la predisposición a ECV se deben tener en cuenta los problemas y factores de riesgo locales.

Insulinorresistencia (IR) como fundamento del riesgo cardiovascular en el Síndrome de ovario poliquístico (SOP)

La dualidad IR-HI es un componente importante subyacente a las implicaciones cardiovasculares del SOP, vinculándose con el desarrollo de varios factores de riesgo (Figura 1). En efecto, es de este epicentro que parecen desprenderse alteraciones presentes en el SOP, no solo inherentes a la función reproductiva –como la HA y anovulación¹, sino también cardio metabólicas, incluyendo obesidad, dislipidemia, HTA, entre otros².

Insulinorresistencia, adiposidad e inflamación crónica

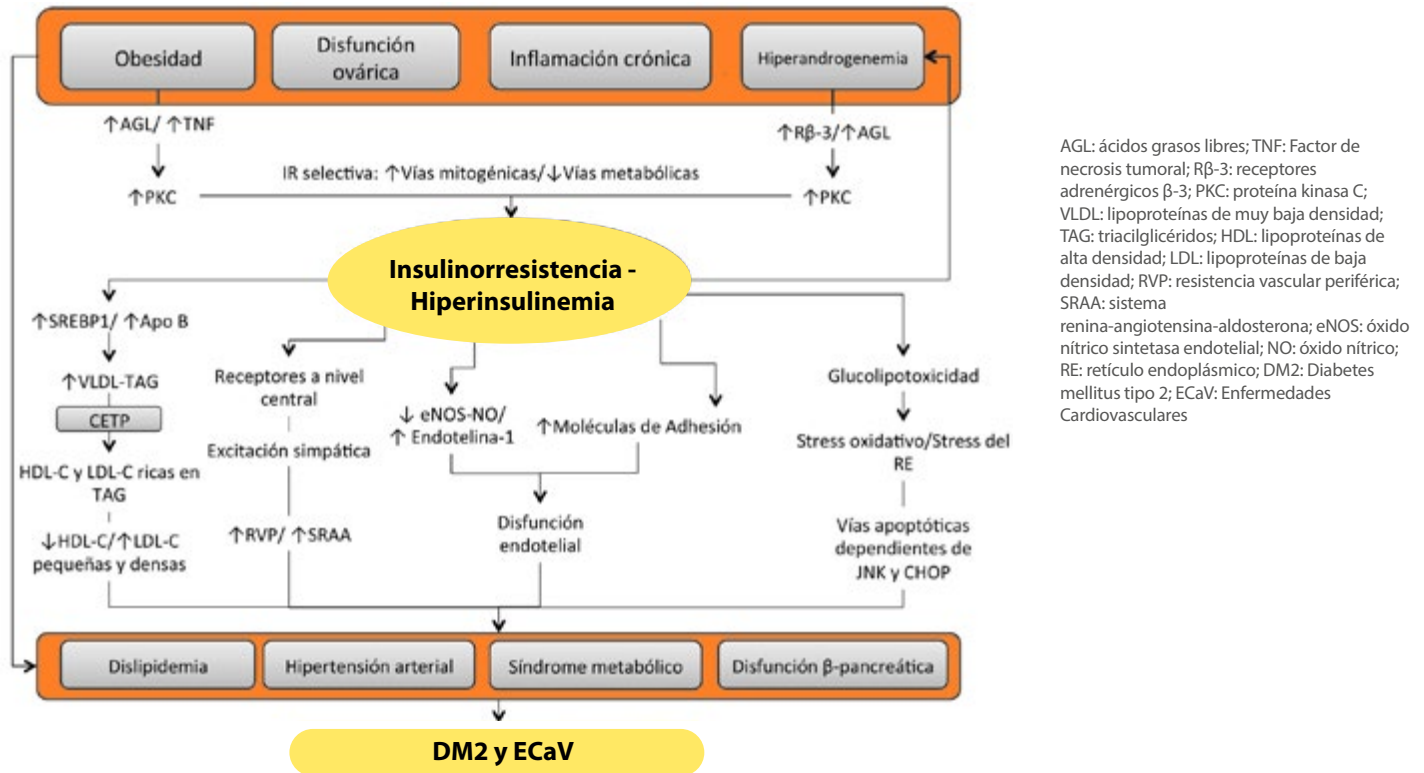
El SOP favorece un ambiente metabólico propicio para la hipertrofia adipocitaria y acumulación de tejido adiposo visceral, en conjunto con patrones dietarios hipercalóricos y escasa actividad física³. Este tejido puede participar en vías inmunometabólicas que conllevan al desarrollo de mayores complicaciones, un fenómeno denominado adiposopatía⁴.

En este sentido, la hipertrofia adipocitaria trabaja en conjunto con la infiltración monocítica en el tejido adiposo visceral para la secreción de una variedad de citocinas y moléculas proinflamatorias⁵, incluyendo TNF- α , IL-6, catepsina S, entre otros. Por otro lado, la leptina secretada por los mismos adipocitos es también inductora de citocinas proinflamatorias, al igual que favorece la quimiotaxis de células polimorfonucleares e inhibición de apoptosis linfocitaria en el infiltrado inflamatorio del tejido adiposo⁶.

Este microambiente inflamatorio local deriva en un estado sistémico de inflamación de bajo grado, fundamentalmente a través de la inducción hepática de múltiples mediadores proinflamatorios, entre los cuales la Proteína C-Reactiva es especialmente importante como amplificadora de la respuesta inflamatoria y potente mediadora proaterogénica⁷, siendo un factor y marcador de riesgo cardiovascular⁸.

Esta inflamación también actúa en conjunto con el papel de los AGL en hígado para exacerbar la IR, fundamentalmente a través del TNF- α como activador de la PKC41. TNF- α también puede estimular esteroidogénesis y proliferación de las CT, e inducir atresia folicular⁹. Mas aun, la inflamación crónica y la IR son dos componentes esenciales en la etiopatogenia del SM y DM2, que a su vez abren las puertas comorbilidades ulteriores¹⁰. En efecto, la adiposidad e inflamación crónica pueden actuar no solo como amplificadores generales de todos los procesos fisiopatológicos en el SOP, sino como mediadores directos en la progresión de la ECaV.

Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos que vinculan la IR con RCV en el SOP



Insulinorresistencia y dislipidemia aterogénica :

Fisiológicamente, la insulina toma un rol importante sobre el metabolismo lipídico, principalmente inhibiendo la maquinaria lipogénica en el tejido adiposo e induciendo la degradación de Apo B66, conllevando a la disminución en la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) por parte del hígado¹¹. En contraparte, la estimulación crónica de la insulina sobre las células hepáticas; en consecuencia, a estados hiperinsulinémicos, como en SOP, induce un aumento en el empaquetamiento y secreción de estas partículas lipoproteicas¹². Esta transición parece surgir de una estimulación insulínica selectiva sobre los hepatocitos, donde vías metabólicas como las de IRS/PI3K/Akt/FOXO supresoras de la gluconeogénesis, son inhibidas, mientras que las vías mitogénicas son estimuladas¹³. También se ha involucrado la activación del factor de transcripción SREBP1c, un regulador crítico de la lipogénesis hepática asociado a sobreproducción de VLDL ricas en triacilglicéridos (TAG)¹⁴. Debido a las altas concentraciones de TAG en las VLDL, la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP) intercambiaría colesterol esterificado de las HDL y LDL hacia las VLDL, mientras estas últimas aceptarían mayores cantidades de TAG¹⁵. En el caso de las HDL, esta alta carga de TAG genera un mayor reconocimiento por parte de las lipasas endoteliales y hepáticas, reduciendo su tamaño y por ende afectando la unión con la Apo-1. Este último evento aumenta la filtración renal de la Apo A-1 libre y consecuentemente disminuyen las concentraciones séricas de HDL¹⁶, generando el perfil típico de estados IR. Por otro lado, las LDL también se verían afectadas, reduciendo su tamaño y calidad, siendo más pequeñas y densas, y por lo tanto fácilmente oxidables y altamente aterogénicas¹⁷. En síntesis, ante un estado caracterizado por el ciclo HI-IR, el perfil lipídico se inclina hacia un estado aterogénico, caracterizado por elevados niveles de VLDL/TAG y LDL-C, en conjunto a bajos niveles de HDL-C¹⁸; hallazgos típicos en el SOP¹⁹. La presencia de esta triada aterogénica es un importante factor de riesgo independiente para ECaV, asociada a procesos ateroscleróticos²⁰.

Insulinorresistencia e hipertensión arterial :

La HTA es un factor de riesgo modificable asociado a ECaV, representando un importante problema de salud pública nivel mundial²¹. La dualidad IR-HI posee un profundo impacto sobre la etiopatogénesis de esta entidad²²: Se ha asociado la insulina a un aumento en la actividad simpática²³, actuando en el sistema nervioso central, donde puede cumplir efectos excitatorios o permisivos²⁴, presumiblemente en el hipotálamo²⁵. Esta excitación simpática conlleva a efectos perjudiciales a nivel cardiovascular, a través de aumentos en la resistencia vascular periférica y la presión arterial, mediante estimulación de los receptores α-adrenérgicos y activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona²⁶. Más aún, la respuesta presora a este sistema parece estar exacerbada en estados de IR²⁷.

Por otro lado, en contextos fisiológicos, la insulina actúa como vasodilatadora, estimulando la expresión de óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) vía IRS/PI3K/Akt²⁸. De manera similar, modula la expresión de diversas moléculas de adhesión celular como ICAM-1, VCAM-1, y selectina-E, intermediarias en la interacción de las células endoteliales con los monocitos circulantes²⁹. No obstante, en el SOP la "IR Selectiva" clásicamente descrita sólo en el ovario podría estar presente también en el endotelio, donde las vías metabólicas PI3K-dependientes son atenuadas, mientras

que las vías mitogénicas dependientes de la MAPK permanecen intactas^{30,31}. Los receptores de mineralocorticoides podrían ser mediadores clave en el desarrollo de esta "IR Selectiva" en las células endoteliales³². En este escenario, habría una menor expresión de eNOS³³, y mayor expresión de las moléculas de adhesión, favoreciendo la interacción con los monocitos circulantes^{34,36}. La activación de las MAPK también estaría involucrada en la producción del inhibidor del activador del plásmínógeno-1, endotelina-1 y diversos factores de crecimiento que ocasionen un fenotipo proliferativo/hipertrófico en las células musculares lisas, distorsionando el equilibrio antiaterogénico de las células endoteliales y conllevando a disfunción endotelial. Este trastorno ha sido propuesto como un importante componente en la progresión de las ECaV en estados IR, por su papel proaterogénico.

Insulinorresistencia y disfunción de la célula β :

En los estados de IR, las células β pancreáticas intentan compensar la hiperglicemia causada por la resistencia a los efectos periféricos de esta hormona incrementando su masa y capacidad secretora. Aunque este fenómeno permite mantener la euglicemia circunstancialmente, la persistencia de este fenómeno en el contexto de un ambiente metabólicamente deletéreo conlleva a la eventual disfunción de esta célula, disminuyendo su funcionalidad y capacidad para mantener un metabolismo de carbohidratos adecuado, constituyendo el fundamento de la DM2. La dislipidemia e hiperglicemia son mediadores importantes en esta disfunción, a través de efectos glucolipotóxicos sinérgicos sobre la célula β , que culminan en aplanamiento de la respuesta insulínica a la hiperglicemia, stress del retículo endoplásmico (RE) y stress oxidativo, alteraciones en la expresión del gen de la insulina³⁷ y muerte celular programada en la célula β . Los mecanismos implicados en este proceso incluyen la sobrecarga de AGL en la célula β , que sobrepasa su capacidad de esterificación, y la acumulación intracelular de ceramidas. Los efectos del stress oxidativo y stress del RE en la célula β son mediados por vías apoptóticas a través de la proteína homóloga a C/EBP (CHOP) y JNK. Además, la presencia de stress del RE puede conducir a disfunción mitocondrial secundaria, que amplifica los mecanismos de muerte celular por vías dependientes de la mitocondria.

Andrógenos y disfunción metabólica:

Aunque la IR-HI representa gran parte de la etiopatogenia subyacente a estos trastornos cardiometabólicos, la HA también podría estar implicada directamente. En este sentido, en las mujeres con SOP se ha identificado la HA como factor de riesgo para HTA independiente de la edad, IR, obesidad y dislipidemia. El vínculo HA-HTA podría ser mediado el ácido 20-hidroxicosetetraenoico (20-HETE), un metabolito del ácido araquidónico obtenido a través de CYP4A, que participa en la regulación de la presión arterial. En la vasculatura lisa, el 20-HETE actúa como molécula presora, interfiriendo en los procesos vasodilatadores y favoreciendo la contracción de las células musculares lisas. Los andrógenos nos han sido descritos como potenciadores de la expresión de la enzima CYP4A, encargada de la síntesis del 20-HETE, contribuyendo a la génesis de HTA. Igualmente, la HA se asocia a mayor deposición de tejido adiposo visceral y empeoramiento de la IR. Por último, se ha reportado que las mujeres con el fenotipo hiperandrogénico del SOP según el consenso Rotterdam exhiben el peor perfil aterogénico, correlacionándose el índice de testosterona libre con TAG, HDL y Apo B. No obstante, la importancia relativa de la HA en contraste con el ciclo IR-HI como componentes fisiopatológicos aún es desconocida, ya que la terapia insulinosensibilizante parece mejorar simultáneamente los niveles de testosterona, el grado de rigidez arterial y la disfunción endotelial. Además, las concentraciones de DHEAS se han descrito como predictores negativos de aterosclerosis subclínica, e inversamente relacionados a la circunferencia abdominal (CA), Índice de Masa Corporal (IMC), IR, LDL-C y TAG, sugiriendo roles diferenciales para los andrógenos ováricos y suprarrenales. Mayor investigación futura se requiere en este ámbito a fin de esclarecer la importancia y mecanismos mediante los cuales la HA favorecería el desarrollo de ECaV, particularmente debido a que la IR no es una condición sine qua non en el SOP.

Lo establecido: factores de riesgo cardiovascular en mujeres con SOP

Los diversos mecanismos fisiopatológicos que vinculan HI-IR con otros trastornos metabólicos se reflejan en la elevada prevalencia de múltiples factores de riesgo cardiovascular en las mujeres con SOP (Tabla 1). En efecto, epidemiológicamente este fenómeno está bien establecido y ampliamente explorado, llegando a postular al SOP como factor de riesgo independiente para IR, obesidad, HTA, dislipidemia, SM y DM.

La IR es la más prevalente de estas condiciones, alcanzando cifras alrededor de 71-77%. Además, marca una influencia importante sobre la progresión y severidad de otras comorbilidades en el SOP, reportándose mejores perfiles metabólicos en mujeres con SOP sin IR. Más aún, en esta población, algunos trastornos, como las dislipidemias, pueden ser independientes de la composición corporal. Por lo tanto, el papel de la HA como trastorno autónomo en el SOP gana relevancia. En mujeres con SOP sin IR sistémica, se piensa puede haber adiposopatía causada por IR selectiva HA-inducida en el adipocito; si bien la significancia clínica de esta vía es aún incierta.

En este sentido, la HTA se destaca en virtud de poseer mecanismos etiopatogénicos HA-dependientes bien caracterizados, además de ser posiblemente la condición más infradiagnosticada en mujeres con SOP. Por otro lado, a nivel mundial, la obesidad ha alcanzado un estatus epidémico, con una prevalencia global en mujeres adultas estimada en 35%, pero que asciende hasta 55% en Sudamérica y el Caribe, y se sitúa en 32,4% en nuestra localidad. Estas cifras son aún más preocupantes en la subpoblación con SOP, disparándose hasta 52-80%.

Más allá de esto, la obesidad, particularmente la adiposidad abdominal se describe como un componente crucial, magnificador de las disfunciones ováricas-metabólicas características del SOP (Figura 1). En efecto, en mujeres obesas con SOP se ha reportado mayor frecuencia de disglucemia, dislipidemias e IR. Por lo tanto, el manejo terapéutico de la obesidad es relevante no sólo en el abordaje de las alteraciones de la esfera reproductiva en el SOP, sino también para sus comorbilidades. No obstante, el SOP se ha vinculado a trastornos metabólicos aún en ausencia de obesidad; en algunas instancias, con mayor severidad en las mujeres delgadas con SOP que en las obesas.

Tabla 1. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en población general y mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico. (múltiples referencias)

Factor de Riesgo	Prevalencia en Adultos	Prevalencia en Mujeres Adultas	Prevalencia en Mujeres con SOPQ
Insulinorresistencia	59% (121)	19% (123)	77% (25)
	17,7% (121)	15% (124)	71% (125)
Obesidad	35,8% (126)	55,5% (126)	80% (126)
	33,3% (127)	35% (126)	67% (126)
	25% (128)	32,4% (126)	52% (126)
Dislipidemia	57,3% (131)	36,9% (132)	46% (125)
	36% (121)	28,7% (121)	32% (27)
Hipertensión Arterial	20,2% (126)	19,4% (126)	60,1% (134)
	25,62% (133)	22,9% (128)	21% (27)
Síndrome Metabólico	38,5% (135)	35% (135)	47,3% (10)
	32% (11)	33% (11)	43% (12)
Diabetes Mellitus Tipo 2	15,3% (131)	15% (131)	7,5% (136)
	9% (128)	6,3% (128)	6,6% (27)

Adaptado de Revista Latinoamericana de Hipertensión. Vol. 8 - N.º 2, 2013

En este sentido, las mujeres no obesas con SOP no escapan de las alteraciones clásicamente relegadas a su contraparte obesa: Se ha descrito una tendencia a la distribución adiposa androide en estas mujeres delgadas, aunado a un mayor porcentaje de grasa corporal en contraste con mujeres sin SOP. Más aún, diversos componentes fisiopatológicos parecen manifestarse en mujeres con SOP independientemente de la obesidad, incluyendo inflamación de bajo grado, estrés oxidativo, y disfunción endotelial.

Si bien los mecanismos que determinan este escenario en las mujeres delgadas con SOP aún están incompletamente dilucidados, su potencial impacto en el desarrollo de ECaV es preocupante, con reportes de engrosamiento significativo de la íntima carótidea en esta población.

Aunque existen aún múltiples interrogantes respecto al trasfondo fisiopatológico vinculando al SOP con sus comorbilidades cardiometabólicas, es indiscutible la alta frecuencia con las que estas coexisten, a menudo agregándose en las mujeres afectadas, alcanzando el diagnóstico de SM. En efecto, se ha reportado una prevalencia de 43-47,3% en mujeres con SOP, y esta asociación parece ser independiente de la edad. En este contexto, la IR jugaría un papel prominente, pudiendo promover el desarrollo de SOP y SM de manera paralela. Más allá de esto, también existe una prevalencia importante de DM2 en las mujeres con SOP; representando el estadio final en la disfunción progresiva que se observa en la célula beta pancreática, un proceso que se ve significativamente acelerado en el SOP.

Finalmente, gran cantidad de estudios epidemiológicos se han realizado sobre el comportamiento biológico de varios marcadores de riesgo cardiovascular en mujeres con SOP, en virtud de las controversias que rodean este aspecto. En este sentido, la Proteína C-Reactiva (PCR) ha ganado especial interés, ya que puede ofrecer información valiosa sobre el estado inflamatorio crónico en mujeres con SOP.

Aunque la PCR frecuentemente se reporta aumentada en mujeres con SOP respecto a mujeres sanas, y se ha visto estrechamente asociada a HA, parece ser estrictamente dependiente del grado de adiposidad. Más aún, debido a que tanto los niveles de PCR, como de andrógenos e insulina parecen disminuir con la administración de metformina, es difícil señalar la importancia independiente de este factor, epidemiológicamente, en el contexto de SOP. Esta situación es similar para múltiples otros marcadores cardiovasculares, como la homocisteína, fibrinógeno y grosor de la íntima carótidea, y se extiende a los resultados netos de las interacciones entre estos factores, formando parte del extenso grupo de interrogantes que aún rodean a la relación entre el SOP y la ECaV.

Lo desconocido: resultados cardiovasculares en mujeres con SOP

Aunque es innegable la gran cantidad de mecanismos fisiopatológicos que vinculan al SOPQ con diversos factores de riesgo cardiovascular y la elevada prevalencia de estos en las mujeres con SOP, su verdadera significancia a nivel de resultados aún no está clara, y las evidencias aparentemente conflictivas abundan (Tabla 2).

Tabla 2. Estudios epidemiológicos que analizan el vínculo entre el SOP y resultados cardiovasculares.

Tabla 2. Estudios epidemiológicos que analizan el vínculo entre el Síndrome de Ovarios Poliquísticos y resultados cardiovasculares.			
Autores	Diseño del estudio	Población estudiada	Resultados y Conclusiones
Pierpoint y col.	Estudio retrospectivo de cohorte	319 mujeres con SOP 1.060 mujeres de edad similar sin SOP	Tras seguimiento de 30 años, las mujeres con SOP no mostraron una mortalidad CV significativamente mayor a los controles, aunque mostraron mayores proporciones de DM2, dislipidemia y otros factores de riesgo CV.
Wild y col.	Estudio retrospectivo de cohorte	319 mujeres con SOP 1.060 mujeres de edad similar sin SOP	Tras seguimiento de 30 años, aunque no se halló mayor riesgo de EC en las mujeres con SOP, se determinó mayor frecuencia de ECeV no fatal, DM2, HTA e hipercolesterolemia tras ajustar según IMC.
Iftikhar y col.	Estudio retrospectivo de cohorte	309 mujeres con SOP. 343 mujeres de edad similar sin SOP.	Tras una media de seguimiento de 23,7 años, sólo el IMC de las mujeres con SOP fue significativamente mayor, exhibiendo valores similares de parámetros lipídicos e incidencia de eventos CV fatales y no fatales, incluyendo IM, CBAC y ECeV.
Solomon y col.	Estudio retrospectivo de cohorte	82.439 mujeres. *	Tras seguimiento de 14 años, las mujeres que reportaron ciclos irregulares o muy irregulares exhibieron una mayor incidencia de ECaV fatal y no fatal, en comparación con las mujeres que reportaron ciclos menstruales muy regulares; incluso tras ajustar para IMC, hábito tabáquico terapia hormonal, nivel de actividad física, entre otros.
Wang y col.	Estudio retrospectivo de cohorte	13.031 mujeres con ciclos regulares. 1974 mujeres con ciclos irregulares. ¶	Tras 456.298,5 personas-año de seguimiento, las mujeres con ciclos irregulares exhibieron mayor riesgo de mortalidad por EC, y no por ECaV ni ECeV. Este riesgo disminuyó tras ajustar según IMC.
Shaw y col.	Estudio prospectivo de cohorte	104 mujeres posmenopáusicas con rasgos clínicos de SOP. 286 mujeres posmenopáusicas sin rasgos clínicos de SOP. §	Tras seguimiento de 5 años, las mujeres con rasgos clínicos de SOP exhibieron prevalencia significativamente mayor de DM2, SM y EC por angiografía. Las mujeres con rasgos clínicos de SOP exhibieron menor supervivencia sin eventos, tras ajustar según edad, obesidad, DM2 y EC por angiografía. Las mujeres con rasgos clínicos de SOP y PCR-us ≥ 3 mg/dl exhibieron 12.2 veces mayor riesgo de muerte CV e IM, tras ajustar según DM2, CA, HTA, y EC angiográfica.
Mani y col.	Estudio retrospectivo de cohorte	2.301 mujeres con SOP. ¥	Tras 20 años de seguimiento, la prevalencia de DM2 y eventos CV fue significativamente mayor entre las mujeres con SOP sólo en la población >45 años. Los factores de riesgo para IM y AP fueron HTA, hábito tabáquico y edad avanzada.
Lunde y col.	Estudio prospectivo de cohorte	149 mujeres con SOP sometidas a RCO.	Tras 15-25 años de seguimiento posterior a RCO, sólo incrementó significativamente la prevalencia de DM2, y no la de ECaV.
Cibula y col.	Estudio prospectivo de cohorte	28 mujeres de 45-59 años con SOP sometidas a RCO 752 mujeres de edad similar sin SOP.	Al seguimiento, no se encontraron diferencias entre los perfiles lipídicos ni la glucosa en ayuno. Sin embargo, la prevalencia de DM2 y EC fue significativamente mayor en grupo de mujeres con SOP.
Schmidt y col.	Estudio prospectivo de cohorte	35 mujeres posmenopáusicas con SOP. 68 mujeres posmenopáusicas sin SOP.	Tras 21 años de seguimiento, las mujeres con SOP mostraron mayor prevalencia de HTA e hipertrigliceridemia. No obstante, la frecuencia de IM, ECeV, DM2 y mortalidad fue similar entre ambos grupos al estratificar según IMC.
de Groot, y col.	Metaanálisis	Estudio basado en los hallazgos de Shaw y col., y Wild y col., Solomon y col (168), Lunde y col., Cibula y col.	Este metaanálisis revela un riesgo 2 veces mayor para ECaV en mujeres con SOP. El ajuste según IMC no alteró esta asociación.

*Población clasificada en base a regularidad del ciclo menstrual según reportada por las mujeres: Muy regular (715.293 personas-año, 61.9%), usualmente regular (264.924 personas-año, 22.9%), usualmente irregular (126.406 personas-año, 10.9%), y muy irregular (49.292 personas-año, 4.3%). ¶Se clasificaron las mujeres en la categoría de ciclos irregulares si cumplían alguno de los criterios: a) Irregularidad reportada por la mujer o el médico; b) Ciclo de ≥ 36 días según la mujer o el médico; o c) Oligomenorrea, ciclos anovulatorios o menstruación irregular según codificación del médico en la base de datos. §Se consideraron los siguientes rasgos de SOP: a) Antecedentes de irregularidad menstrual en los años premenopáusicos, según reportada por las mujeres; y b) Hiperandrogenemia al enrolamiento. ¥Datos comparados con información local extraída de la base de datos del Leicestershire National Health Service Informatics System; y con datos nacionales extraídos del Health Survey for England. CA: Circunferencia Abdominal; CBAC: Cirugía de Bypass Arterial Coronario; CV: Cardiovascular(es); DM2: Diabetes Mellitus Tipo 2; EC: Enfermedad Coronaria; ECaV: Enfermedad Cardiovascular; ECeV: Enfermedad Cerebrovascular; HTA: Hipertensión Arterial; IM: Infarto del Miocardio; IMC: Índice de Masa Corporal; PCR-us: Proteína C-Reactiva ultrasensible. RCO: Resección Cuneiforme de Ovarios; SM: Síndrome Metabólico; SOP: Síndrome de Ovarios Poliquísticos.

Por un lado, algunos reportes sugieren que la influencia de los diversos factores de riesgo cardiovascular no es suficiente para traducirse en resultados cardiovasculares netos. Los hallazgos de Pierpont et al.³⁹ y Wild et al.⁴⁰, extraídos de la misma base de datos, sugieren que la mortalidad por ECaV no es significativamente mayor en las mujeres con SOP, y sólo hallaron un riesgo significativamente elevado de enfermedad cerebrovascular no fatal. Más allá de esto, al comparar mujeres con SOP vs mujeres sin SOP de edad similar, Ifthikar y col.⁴¹ describen ausencia de diferencias no sólo en la frecuencia de eventos cardiovasculares, sino también en la prevalencia de la mayoría de los factores de riesgo cardiovascular, sólo señalando valores de IMC mayores en las mujeres con SOP. No obstante, estos estudios poseen ciertas limitaciones que podrían restringir el significado de sus conclusiones.

En este sentido, los estudios de Pierpont y col.³⁹ y Wild y col.⁴⁰ sufrieron una deserción de aproximadamente el 50% de sus sujetos de estudio antes de la fecha de seguimiento. Igualmente, la mayoría de la población analizada por Ifthikar y col.⁴¹ es relativamente joven con una media de 46,7 años al seguimiento, en la cual la ECaV no suele ser frecuente aún.

Adicionalmente, en esta población, más mujeres con SOP que sin esta condición estaban sometidas a esquemas terapéuticos hormonales en la premenopausia, lo cual podría ofertarles algún efecto protector, posiblemente permitiendo la aparente similitud en los parámetros metabólicos de ambos grupos.

En contraste, un mayor cuerpo de evidencias apoya un papel verdadero para el SOP, e incluso componentes clínicos aislados del mismo, como influencia sobre los resultados cardiovasculares. Por ejemplo, la sola presencia de irregularidad menstrual parece acarrear un incremento significativo en el riesgo de ECaV fatal y no fatal, según un estudio por Solomon y col.⁴² llevado a cabo en 82.439 mujeres estadounidenses, con un seguimiento de 14 años. Sin embargo, otro estudio similar más reciente subraya que la obesidad podría atenuar este vínculo al menos parcialmente y limita el impacto de los ciclos irregulares sólo al riesgo de muerte por enfermedad coronaria (EC). Los hallazgos de Shaw y col.⁴⁵ en mujeres menopáusicas con rasgos de SOP son interesantes en este escenario, ya que describen un empeoramiento en los parámetros angiográficos de EC y en la probabilidad de supervivencia cardiovascular tras un seguimiento de 5 años. Además, plantean a la PCR como un componente novel en este escenario, donde niveles ≥ 3 mg/dl, en conjunto con los rasgos de SOP, se asociaron a probabilidades 12.2 veces mayores de muerte CV e IM, incluso tras ajustar según DM2, CA, HTA, y EC angiográfica. Estos estudios ilustran el profundo efecto que pueden tener las disrupciones de la fisiología ovárica sobre la salud cardiometabólica, incluso a largo plazo y posterior a la menopausia.

Por otro lado, aunque numerosos reportes apoyan el rol del diagnóstico de SOP propiamente dicho respecto a los resultados cardiovasculares, este parece estar limitado sólo a ciertas condiciones particulares, especialmente con relación a la edad de las pacientes.

En este sentido, en una cohorte inglesa se demostró una elevada prevalencia de DM2, e incidencia de infarto del miocardio y angor pectoris en mujeres con SOP, pero sólo en mujeres >45 años, e incluso señalando a la edad, la presencia de HTA y al hábito tabáquico como los principales factores de riesgo para eventos cardiovasculares y DM2 en esta población. Estas aseveraciones desarmonizan parcialmente con los resultados de Lunde y col.⁴³ quienes reportan un mayor riesgo sólo para DM2 y no para ECaV, en mujeres sometidas a resección cuneiforme de ovarios (RCO) tras un seguimiento de 15-25 años y, por ende, una población relativamente mayor en edad, y presumiblemente con antecedentes de SOP en formas severas.

No obstante, los autores reconocen limitaciones importantes en este estudio, particularmente referentes al manejo estadístico de los datos. Por el contrario, en un estudio similar con mujeres >45 años y antecedente de RCO, Cibula y col. encontraron una mayor prevalencia de EC y DM2 en relación con un grupo de la misma edad sin alteraciones ováricas, a pesar de no exhibir diferencias entre sus parámetros metabólicos.

Si bien estas evidencias son provocativas y parecen sugerir una relación sinérgica entre el SOP y la edad favoreciendo mayor riesgo cardiovascular los hallazgos de Schmidt y col.⁴⁴ agregan otro nivel de complejidad al contraponerse a los resultados previamente descritos de Shaw y col.⁴⁵ En dicho estudio, aunque las mujeres postmenopáusicas con antecedentes de SOP exhibieron valores de HTA y TAG significativamente elevados, la prevalencia de ECaV es similar a la de aquellas sin este antecedente, una vez estratificada la población según su IMC. Por lo tanto, se requiere mayor investigación a futuro para esclarecer el vínculo entre el SOP, la edad, la menopausia, y los resultados cardiovasculares.

A pesar de esta abundancia de evidencias contrapuestas, un metaanálisis por de Groot y col. intentó integrar diversos aspectos a menudo disonantes entre los estudios que exploran la relación SOP-ECaV. Como resultado, se incluyeron en el metaanálisis 5 estudios (Tabla 2) de alta calidad metodológica, todos con comparaciones con grupos con-trol y alto grado de homogeneidad en cuanto a los criterios diagnósticos de SOP utilizados, end-points y procedimientos estadísticos, si bien fue imposible armonizar totalmente cada uno de estos aspectos. Este estudio determinó un riesgo de ECaV dos veces mayor en la población con SOP en relación con las mujeres sin esta enfermedad, independientemente del IMC. Sin embargo, las limitaciones de este reporte exigen cautela al considerar las implicaciones de esta conclusión, y resaltan la importancia de la unificación de los procedimientos metodológicos en estudios futuros.

Las nociones fisiopatológicas vinculando al SOP y cada una de sus alteraciones hormonales con el desarrollo de factores de riesgo cardiovascular son bien conocidas, y se cristalizan en abundante documentación epidemiológica.

Sin embargo, su impacto materializado en la salud, el riesgo de ECaV aún está mal caracterizado en la actualidad, obedeciendo a razones fundamentalmente de índole metodológica: Mientras que el SOP habitualmente es diagnosticado entre los 20-30 años, raramente los eventos cardiovasculares suceden antes de los 50 años, estableciendo un largo período temporal que implica dificultades en el ámbito investigativo. Adicionalmente, esta disposición temporal condiciona la necesidad de evaluar a mujeres en edad menopáusica, complicando más aún el panorama.

En efecto, si bien en esta edad parece haber un aumento en la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, e incluso de indicadores de aterosclerosis subclínica, como calcificaciones en las arterias coronarias, las consecuencias cardiometabólicas de SOP en la menopausia aún están incompletamente dilucidadas, dificultando la interpretación de hallazgos en estas poblaciones.

No obstante, las dificultades en este ámbito no son sólo metodológicas: Las limitaciones del conocimiento actual también levantan interrogantes sobre los fundamentos de la génesis de ECaV en mujeres y de la salud femenina global, y se ha propuesto que en mujeres con SOP, factores

inherentes al mismo, como la ausencia de ciclicidad endógena de estrógenos/progesterona y el retardo de la menopausia podrían contrarrestar el efecto deletéreo de las alteraciones endocrino-metabólicas, y por extensión, su impacto en el sistema cardiovascular.

Estas hipótesis invariablemente marcan la necesidad de mayor profundidad y organización investigativa a futuro, no sólo en la línea epidemiológica, sino también fisiológica y molecular.

En ausencia de información concluyente, se recomienda un enfoque de actuación, donde prevalezca el tamizaje y detección temprana de SOP y alteraciones hormonales afines, al igual que conductas preventivas de ECaV y sus factores de riesgo. En este sentido, la promoción de hábitos y estilos de vida que favorezcan la salud cardiometabólica fundamentalmente la realización de actividad física suficiente y patrones dietarios adecuados debe proponerse como primera línea de intervención en mujeres en riesgo de estos trastornos, mientras se esclarecen otros aspectos fisiopatológicos y epidemiológicos requeridos para ampliar la comprensión de la dicotomía SOP-ECaV, y optimizar el manejo con alternativas terapéuticas posteriores

Bibliografía

1. Rojas J, Chávez M, Olivar L, Rojas M, Morillo J, Mejías J, et al. Polycystic Ovary Syndrome, Insulin Resistance, and Obesity: Navigating the Pathophysiologic Labyrinth. *International Journal of Reproductive Medicine*. 2014. 2014:1.
2. McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:713–718.
3. De Pergola G. The adipose tissue metabolism: role of testosterone and dehydroepiandrosterone. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24 Suppl 2: S59-6.
4. Bays HE, González-Campoy JM, Henry RR, Bergman DA, Kitabchi AE, Schorr AB, et al. Is adiposopathy (sick fat) an endocrine disease? *Int J Clin Pract* 2008;62(10): 1474–1483.
5. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003; 112:1821–1830.
6. Martin SS, Qasim A, Reilly MP. Leptin resistance: a possible interface of inflammation and metabolism in obesity-related cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(15):1201-10.
7. De Maat MP, Trion A. C-reactive protein as a risk factor versus risk marker. *Curr Opin Lipidol*. 2004;15(6):651-7.
8. Devaraj S, Singh U, Jialal I. The evolving role of C-reactive protein in atherothrombosis. *Clin Chem* 2009;55(2):229-38.
9. Spaczynski RZ, Arici A, Duleba AJ. Tumor necrosis factor- α stimulates proliferation of rat ovarian theca-interstitial cells. *Biol Reprod*. 1999;61(4):993-8.
10. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2010;16(4):347-63.
11. Czech MP, Tencerova M, Pedersen DJ, Aouadi M. Insulin signalling mechanisms for triacylglycerol storage. *Diabetologia* 2013;56(5):949-64.
12. Ginsberg HN, Huang LS. The insulin resistance syndrome: impact on lipoprotein metabolism and atherothrombosis. *J Cardiovasc Risk* 2000;7(5):325-31.
13. Brown MS, Goldstein JL. Selective versus total insulin resistance: a pathogenic paradox. *Cell Metab* 2008;7(2):95-6.
14. Robert K, Semple, Alison Sleight, Peter R. Murgatroyd, Claire A. Adams, Les Bluck. Postreceptor insulin resistance contributes to human dyslipidemia and hepatic steatosis. *J Clin Invest* 2009;119(2):315–322.
15. Borggreve SE, De Vries R, Dullaart RP. Alterations in high-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus: role of lipolytic enzymes, lecithin:cholesterol acyltransferase and lipid transfer proteins. *Eur J Clin Invest*. 2003;33(12):1051-69.
16. Ginsberg HN. Diabetic dyslipidemia: basic mechanisms underlying the common hypertriglyceridemia and low HDL cholesterol levels. *Diabetes* 1996;45 Suppl 3: S27-30.
17. Packard CJ. Triacylglycerol-rich lipoproteins and the generation of small, dense low-density lipoprotein. *Biochem Soc Trans*. 2003;31(Pt 5):1066-9.
18. Brunzell JD, Ayyobi AF. Dyslipidemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Am J Med*. 2003;115(Suppl 8A):24S–28S.
19. Wild RA, Rizzo M, Clifton S, Carmina E. Lipid levels in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2011; 95:1073–1079.
20. Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW, Sinkey CA, Mark AL. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest* 1991;87(6):2246-52.
21. Muntzel MS, Morgan DA, Mark AL, Johnson AK. Intracerebroventricular insulin produces nonuniform regional increases in sympathetic nerve activity. *Am J Physiol*. 1994;267(5 Pt 2):R1350-5.
22. Grundy SM. Small LDL, Atherogenic Dyslipidemia, and the Metabolic Syndrome. *Circulation*. 1997; 95:1-4.
23. Muntzel MS, Morgan DA, Mark AL, Johnson AK. Intracerebroventricular insulin produces nonuniform regional increases in sympathetic nerve activity. *Am J Physiol*. 1994 nov;267(5 Pt 2):R1350-5.
24. Scherrer U, Sartori C. Insulin as a vascular and sympathoexcitatory hormone: implications for blood pressure regulation, insulin sensitivity, and cardiovascular morbidity. *Circulation*. 1997;96(11):4104-13.
25. Cooper SA, Whaley-Connell A, Habibi J, Wei Y, Lastra G, Manrique C, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system and oxidative stress in cardiovascular insulin resistance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293(4):H2009-23.
26. Kuboki K, Jiang ZY, Takahara N, Ha SW, Igarashi M, Yamauchi T, et al. Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells and in vivo. *Circulation* 2000; 101:676–681.
27. Kim I, Moon SO, Kim SH, Kim HJ, Koh YS, Koh GY. Vascular endothelial growth factor expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), and E-selectin through nuclear factor-kappa B activation in endothelial cells. *J Biol Chem*. 2001;276(10):7614-20.
28. Cusi K, Maezono K, Osman A, Pendergrass M, Patti ME, Pratipanawatr T, et al. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest*. 2000;105(3):311-20.
29. Jiang ZY, Lin YW, Clemons A, Feener EP, Hein KD, Igarashi M, et al. Characterization of selective resistance to insulin signaling in the vasculature of obese Zucker (fa/fa) rats. *J Clin Invest*. 1999;104(4):447-57.
30. Bender SB, McGraw AP, Jaffe IZ, Sowers JR. Mineralocorticoid Receptor-Mediated Vascular Insulin Resistance: An Early Contributor to Diabetes-Related Vascular Disease?. *Diabetes*. 2013;62(2):313-9.
31. Zeng G, Nystrom FH, Ravichandran LV, Cong LN, Kirby M, Mostowski H, et al. Roles for insulin receptor, PI3-kinase, and Akt in insulin-signaling pathways related to production of nitric oxide in human vascular endothelial cells. *Circulation*. 2000;101(13):1539-45.
32. Madonna R, Pandolfi A, Massaro M, Consoli A, De Caterina R. Insulin enhances vascular cell adhesion molecule-1 expression in human cultured endothelial cells through a pro-atherogenic pathway mediated by p38 mitogen-activated protein-kinase. *Diabetologia*. 2004;47(3):532-6.
33. Montagnani M, Golovchenko I, Kim I, Koh GY, Goalstone ML, Mundhekar AN, et al. Inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase enhances mitogenic actions of insulin in endothelial cells. *J Biol Chem*. 2002;277(3):1794-9.
34. Wang CC, Goalstone ML, Draznin B. Molecular mechanisms of insulin resistance that impact cardiovascular biology. *Diabetes*. 2004;53(11):2735-40.
35. Bermúdez V, Bermúdez F, Acosta G, Acosta A, Añez J, Andara C, et al. Molecular mechanisms of Endothelial Dysfunction: from the nitric oxide synthesis to ADMA inhibition. *Rev Latinoamericana Hipertensión*. 2007;2(3):84-88.
36. Eizirik DL, Cardozo AK, Knop M. The role for endoplasmic reticulum stress in diabetes mellitus. *Endocr Rev* 2008; 29:42–61
37. Roberts AC, Porter KE. Cellular and molecular mechanisms of endothelial dysfunction in diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 2013;10(6):472-82.
38. Brands MW, Harrison DL, Keen HL, Gardner A, Shek EW, Hall JE. Insulin-induced hypertension in rats depends on an intact renin-angiotensin system. *Hypertension*. 1997;29(4):1014-9.
39. Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ, Wild SH, Jacobs HS. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *J Clin Epidemiol*. 1998;51(7):581-6.
40. Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;52(5):595-600.
41. Iftikhar S, Collazo-Clavell ML, Roger VL, St Sauver J, Brown RD Jr, Cha S, et al. Risk of cardiovascular events in patients with polycystic ovary syndrome. *Neth J Med*. 2012;70(2):74-80.
42. Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, Rich-Edwards JE, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Menstrual cycle irregularity and risk for future cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(5):2013-7.
43. Lunde O, Tanbo T. Polycystic ovary syndrome: a follow-up study on diabetes mellitus, cardiovascular disease and malignancy 15-25 years after ovarian wedge resection. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23(12):704-9.
44. Schmidt J, Landin-Wilhelmsen K, Brännström M, Dahlgren E. Cardiovascular disease and risk factors in PCOS women of postmenopausal age: a 21-year controlled follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(12):3794-803.
45. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Azziz R, Stanczyk FZ, Sopko G, Braunstein GD, et al. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(4):1276-84.



El síndrome de ovario poliquístico (SOP) se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer de endometrio y quizás, de cáncer de mama. Pero la interacción es compleja debido a la cantidad de morbilidades interrelacionadas, incluida la obesidad, con la posible influencia también de los tratamientos para el SOP.

La fisiopatología está relacionada con el estrógeno sin oposición, en el contexto de la anovulación, siendo por ello, la prevención factible.

Existe literatura con resultados diversos en cuanto al riesgo oncológico en mujer con SOP, en algunos se ve aumento de riesgo para cáncer de endometrio y mama, y en otros no se evidencia mayor riesgo en estas mujeres. Sin embargo, la mayoría son estudios metodológicamente limitados y con tamaños de muestra pequeños.

Además, la asociación frecuente de mujeres con SOP, obesidad, hipertensión arterial, diabetes, anovulación, la paridad, etc., todos factores de riesgo que por si solos aumentan el riesgo de cáncer de endometrio y mama, hace más difícil el análisis e interpretación correcta de los datos. Por ello que la base de evidencia para un vínculo entre el riesgo oncológico y SOP, es pobre.

Sin embargo, basado principalmente en función de la experiencia clínica y 3 metaanálisis, con estudios superpuestos, demuestran que el riesgo de cáncer de endometrio es entre 2 a 6 veces mayor en mujeres con SOP, de preferencia del tipo adenocarcinoma (>95%), incluidos los cánceres tipo 1 y tipo 2, y a menudo se presenta antes de la menopausia.

El aumento de la prevalencia del cáncer de endometrio en el SOP está relacionado con la exposición prolongada del endometrio a los estrógenos sin oposición. Además, el endometrio en la mujer con SOP puede presentar resistencia a la progesterona, todo ello genera un aumento del riesgo de desarrollar tanto una lesión precursora como un cáncer de endometrio.

La aparición de lesiones premalignas y malignas es 9,6 veces mayor en mujeres con SOP que mujeres sin SOP.

La hiperplasia endometrial se encuentra en el 35% de las mujeres con SOP que no reciben anticonceptivos hormonales o no reciben tratamientos periódicos con progestágenos.

Así el riesgo de desarrollar cáncer de endometrio en mujeres con SOP es en promedio tres veces mayor que en mujeres sin SOP.

También las opciones de tratamiento empleadas en mujeres con SOP pueden influir en el riesgo de cáncer. La metformina no tiene asociación con el cáncer de endometrio. El citrato de clomifeno, solo pocos estudios de buena calidad han demostrado un pequeño aumento no significativo del riesgo de cáncer de endometrio.

El letrozol, aún no hay estudios que hayan explorado una relación con el cáncer de endometrio.

Los anticonceptivos hormonales combinados (AHC), de amplio uso en estas mujeres, reducen el riesgo de desarrollar cáncer de endometrio en la población general y en mujeres con SOP, siendo sus efectos duraderos.

Los progestágenos orales periódicos o continuos, o a través de dispositivos intrauterinos con levonorgestrel, al igual que los AHC, reducen el riesgo de desarrollar cáncer de endometrio y son el tratamiento indicado en caso de hiperplasia endometrial sin atipia.

La detección sistemática de hiperplasia endometrial o de cáncer de endometrio en mujer con SOP, no está justificada.

Si está indicada la vigilancia mediante ecografía transvaginal o biopsia endometrial en mujeres con endometrio engrosado, amenorrea prolongada, exposición a estrógenos sin oposición progestativa o sangrado uterino anormal, según la sospecha clínica.

Con respecto al riesgo de cáncer de mama y SOP, la fisiopatología del cáncer de mama está relacionada con los niveles hormonales de estradiol que estimularían el tejido mamario, por ello cabría esperar que esta estimulación en mujeres con SOP, aumentara el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Sin embargo, no hay datos clínicos que apoyen esta hipótesis.

Por su parte, problemas metodológicos también aquejan la asociación entre SOP y cáncer de ovario, pero en términos generales, a pesar de la teoría de que las gonadotropinas producirían una estimulación incesante del ovario, lo que podría conducir a un mayor riesgo de desarrollar cáncer de ovario, no ha podido ser demostrada, por tanto, tampoco se ha encontrado un mayor riesgo de cáncer de ovario en mujeres con SOP.

Infertilidad en mujer con síndrome de ovario poliquístico: ¿cuándo iniciar estudio? Y opciones de tratamiento.



► Dra. Carolina Ortega

El 75% de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP) son anovulatorias. Esto hace que el SOP sea la causa más frecuente de infertilidad por anovulación. Por lo tanto, aquellas mujeres diagnosticadas con SOP o pacientes con historia de anovulación crónica y con deseo de fertilidad deben ser estudiadas y/o derivadas a especialista de Medicina Reproductiva de forma inmediata para poder aumentar sus probabilidades de embarazo.

EVALUACIÓN DE INFERTILIDAD EN PACIENTES SOP

El estudio de la infertilidad en general incluye evaluación de la ovulación y permeabilidad tubaria. Esta evaluación se efectúa igualmente en las mujeres con SOP.

Se sugiere realizar los siguientes exámenes antes de iniciar el tratamiento de fertilidad.

- 1) FSH, LH y estradiol entre día 1 y 5 del ciclo o aleatorio en pacientes con ciclos irregulares.
- 2) Medición de la hormona antimülleriana
- 3) Progesterona sérica en fase lútea. Si se obtienen valores >3 ng/mL es sugerente de ovulación. Sin embargo, en pacientes con ciclos irregulares, puede ser difícil saber en que momento del ciclo solicitar el examen.
- 4) Pruebas de posibles alteraciones tiroideas, hiperprolactinemia y de hiperplasia suprarrenal congénita de origen tardío (evaluación de 17 hidroxiprogesterona).
- 5) Ecografía transvaginal para evaluar la morfología ovárica, descartar quistes ováricos, evaluar anatomía uterina, grosor endometrial y estructuras para-ováricas.
- 6) Histerosalpingografía para estudio de permeabilidad tubaria. Pacientes en las cuales se sospecha de patología tubaria asociada (antecedentes de cirugías o sepsis de tipo abdominal o pélvico, dolor pélvico recurrente, antecedente de infecciones de transmisión sexual o procesos inflamatorios pélvicos).
- 7) Evaluación de posible resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y perfil lipídico
- 8) Papanicolau, mamografía y ecografía mamaria según edad materna
- 9) Medición de IMC y presión arterial

Dentro de los exámenes iniciales de estudio para lograr embarazo en este tipo de pacientes, debe siempre incluirse un espermiograma de la pareja.

MANEJO DE LA INFERTILIDAD EN PACIENTES SOP

1. Manejo del estilo de vida

Aquellas pacientes con SOP que deseen embarazo deben mejorar su estilo de vida y peso ya que la obesidad tiene un efecto negativo sobre el embarazo y una menor respuesta a la estimulación ovárica durante los tratamientos de fertilidad.

Una disminución del 5% del peso corporal mejora la irregularidad menstrual y ovulatoria teniendo un impacto positivo en los parámetros metabólicos, reproductivos y psicológicos.

2. Manejo farmacológico de primera línea

Las pacientes SOP con deseo de fertilidad requieren inductores de ovulación. Antes de iniciar cualquier tipo de estimulación ovárica, debe descartarse un embarazo en curso. Si la paciente tiene al menos 1 trompa permeable y/o espermiograma sin alteraciones o con alteraciones leves, se puede recomendar coito dirigido por 6 ciclos y/o inseminaciones intrauterinas por 3 ciclos.

• Inhibidores de la aromatasas

Son fármacos efectivos para inducir la ovulación. El más utilizado es el letrozol, siendo actualmente la primera línea de tratamiento en pacientes con SOP. Al comparar letrozol vs. citrato de clomifeno, las tasas de ovulación y embarazo son mayores, aumentado en un 40-60% las probabilidades de obtener un recién nacido además de disminuir las tasas de embarazos múltiples.

Se sugiere utilizar en dosis de 2,5 a 5 mg/día durante 5 días iniciando en día 2 o 3 del ciclo. Debe siempre confirmarse la respuesta ovárica ecográficamente.

MANEJO DE LA INFERTILIDAD EN PACIENTES SOP

1. Manejo del estilo de vida

Aquellas pacientes con SOP que deseen embarazo deben mejorar su estilo de vida y peso ya que la obesidad tiene un efecto negativo sobre el embarazo y una menor respuesta a la estimulación ovárica durante los tratamientos de fertilidad.

Una disminución del 5% del peso corporal mejora la irregularidad menstrual y ovulatoria teniendo un impacto positivo en los parámetros metabólicos, reproductivos y psicológicos.

2. Manejo farmacológico de primera línea

Las pacientes SOP con deseo de fertilidad requieren inductores de ovulación. Antes de iniciar cualquier tipo de estimulación ovárica, debe descartarse un embarazo en curso. Si la paciente tiene al menos 1 trompa permeable y/o espermiograma sin alteraciones o con alteraciones leves, se puede recomendar coito dirigido por 6 ciclos y/o inseminaciones intrauterinas por 3 ciclos.

• **Inhibidores de la aromatasa**

Son fármacos efectivos para inducir la ovulación. El más utilizado es el letrozol, siendo actualmente la primera línea de tratamiento en pacientes con SOP. Al comparar letrozol vs. citrato de clomifeno, las tasas de ovulación y embarazo son mayores, aumentado en un 40-60% las probabilidades de obtener un recién nacido además de disminuir las tasas de embarazos múltiples.

Se sugiere utilizar en dosis de 2,5 a 5 mg/día durante 5 días iniciando en día 2 o 3 del ciclo. Debe siempre confirmarse la respuesta ovárica ecográficamente.

• **Citrato de clomifeno (CC)**

El CC aumenta las tasas de embarazo comparado con uso de placebo, pero aumenta en 11% el riesgo de embarazo múltiple, por lo tanto requiere siempre un seguimiento ecográfico para evaluar la respuesta ovárica durante su uso. La dosis inicial es 50 mg al día por 5 días iniciando en día 2 o 3 del ciclo. La dosis debe aumentarse únicamente si después de 2 ciclos no hubo respuesta folicular. Si hubo un desarrollo folicular aumentado, se sugiere cancelar el ciclo junto con abstinencia sexual para evitar el embarazo múltiple. En el ciclo siguiente disminuir la dosis a 25mg al día.

• **Metformina**

El uso de metformina sola en pacientes SOP mejora las tasas de ovulación y embarazo comparado con placebo. Los efectos gastrointestinales secundarios de la metformina están asociados a la dosis utilizada y son autolimitados. Se puede iniciar con dosis bajas e ir incrementando la dosis en 500mg cada 1 a 2 semanas. Igualmente, las dosis de liberación prolongada ayudan a disminuir los efectos adversos.

• **Citrato de Clomifeno y Metformina**

El uso conjunto de CC y metformina puede aumentar las tasas de ovulación y embarazo en pacientes SOP obesas (IMC>30 kg/m²). Esta combinación puede utilizarse igualmente en pacientes resistentes al clomifeno.

• **Inositoles**

Su uso en pacientes con SOP disminuye la resistencia a la insulina y mejora el perfil metabólico y se ha observado una mejoría de la ovulación y la irregularidad menstrual en estas pacientes.

Su uso 2-3 meses antes de un tratamiento de medicina reproductiva de alta complejidad aumenta las tasas de fecundación y calidad embrionaria ya que el mioinositol mejora el desarrollo nuclear y citoplasmático del óvulo.

3. Manejo farmacológico de segunda línea

• **Gonadotrofinas**

Las gonadotrofinas pueden ser utilizadas como segunda línea de tratamiento en pacientes en las cuales no hubo ovulación con fármacos de primera línea, en pacientes con resistencia al clomifeno o en aquellas pacientes que tengan menores posibilidades de embarazo. Las tasas de embarazo por ciclo, de embarazo acumulativo y de recién nacido vivo, son mayores con el uso de gonadotrofinas vs. uso de CC o CC + metformina. Pueden ser utilizadas también como fármacos de primera línea luego de conversar con la paciente sobre los costos del tratamiento, posibles riesgos de embarazo múltiple y siempre bajo monitorización ecográfica del desarrollo folicular. Su uso en conjunto con metformina en pacientes con SOP puede aumentar las tasas de ovulación y embarazo.

Siempre deben tenerse en cuenta los siguientes conceptos antes de prescribir gonadotrofinas:

- Costos del tratamiento y disponibilidad de los fármacos
- Experiencia del médico con el uso de gonadotrofinas
- Siempre realizar seguimiento ecográfico
- Utilizar gonadotrofinas en bajas dosis
- Evaluar los riesgos de embarazo múltiple
- Gatillar la ovulación únicamente cuando hay menos de 3 folículos >14 mm y cancelar el ciclo si hay más de 2 folículos maduros. Si el ciclo debe ser cancelado siempre recordar que la pareja debe tener abstinencia sexual.

• **Cirugía laparoscópica del ovario: "Drilling" ovárico.**

Procedimiento invasivo que puede ser utilizado como alternativa al uso de gonadotrofinas en pacientes SOP resistentes a clomifeno o pacientes hipersecretoras de LH. Puede utilizarse como primera línea de tratamiento en aquellas pacientes en las cuales debe realizarse una laparoscopia por alguna otra causa. Su efecto sobre la ovulación dura entre 6-12 meses después de la intervención. Al realizar este procedimiento debe tenerse en cuenta la experiencia del cirujano, los riesgos asociados de formación de adherencias anexiales y riesgo de disminución de la reserva ovárica.

• **Cirugía bariátrica**

Considerado tratamiento experimental en pacientes SOP como única finalidad de buscar un embarazo. Se recomienda evitar un embarazo en los primeros 12 meses posteriores a la cirugía bariátrica. Si se produce un embarazo luego de una cirugía bariátrica, se recomienda hacer un manejo preventivo de las deficiencias nutricionales pre y post operatorias con manejos multidisciplinarios. Además, hacer un seguimiento estricto del crecimiento fetal.

4. Manejo de tercera línea (Tratamiento de alta complejidad):

• **Fecundación in vitro/ Inyección intracitoplasmática del espermio (FIV / ICSI).**

En ausencia de una indicación absoluta de FIV, ésta última puede ser ofrecida a las pacientes con SOP como tratamiento de tercera línea. Deben tenerse en cuenta los riesgos de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). Se prefiere realizar ciclos de estimulación ovárica controlada con uso de antagonistas de GnRH, gatillar ovulación con agonistas de GnRH, vitrificar todos los embriones viables y transferirlos en ciclos posteriores con el fin de disminuir el riesgo de SHO. Estos tratamientos deben ser siempre realizados por especialistas en medicina reproductiva.

• **Maduración in vitro (MIV)**

Esta técnica evita totalmente el riesgo de SHO ya que el uso de gonadotrofinas es nulo o mínimo y los ovocitos son aspirados en etapas inmaduras y madurados en el laboratorio. En centros de Medicina Reproductiva que tenga suficiente experiencia en esta técnica, la MIV puede ser ofrecida como alternativa a pacientes con SOP exponiendo siempre las tasas de embarazo y recién nacidos asociados a esta técnica.

Por último, no debemos olvidar que los tratamientos de baja y alta complejidad para lograr embarazo deben ser personalizados, evaluando edad de la paciente, tiempo de infertilidad y posibilidad de acceso a los medicamentos y tratamientos.



Introducción

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una patología que afecta entre un 8% a un 13% de las mujeres en edad reproductiva, caracterizada por resistencia a la insulina, hiperinsulinismo e hiperandrogenismo. La prevalencia del SOP en mujeres con obesidad es de hasta un 37%. La obesidad exacerba la hiperinsulinemia y el hiperandrogenismo, aumentando así los riesgos metabólicos y cardiovasculares de las mujeres con SOP. En general, las mujeres con SOP referidas para tratamientos de infertilidad logran un embarazo con un índice de masa corporal (IMC) más alto que las pacientes sin SOP. Lamentablemente, las mujeres con un IMC en la categoría de sobrepeso u obesidad tienen más probabilidades de exceder las recomendaciones de aumento de peso gestacional, y el aumento del IMC al momento de la concepción se asocia con resultados adversos del embarazo.

Si bien las características comunes del SOP se reconocen como factores de riesgo para el embarazo y las complicaciones del parto, el SOP por sí mismo no se considera habitualmente como un factor de riesgo para complicaciones en embarazadas. Sin embargo, las mujeres con SOP generalmente tienen un mayor riesgo de sufrir resultados adversos durante el embarazo y el parto, incluyendo el parto prematuro, diabetes gestacional, fetos grandes para la edad gestacional, hipertensión gestacional, preeclampsia, necesidad de inducir el trabajo de parto, y una mayor tasa de cesáreas.

SOP y resultados adversos perinatales

La evidencia que apoya la relación entre obesidad, SOP y resultados adversos perinatales es contundente. Un estudio mostró que la obesidad se asoció con una significativa mayor prevalencia de hipertensión crónica, diabetes pregestacional y cesárea previa que las mujeres sin esta condición. La obesidad aumentó el riesgo de diabetes gestacional, hipertensión gestacional y preeclampsia. La obesidad materna en SOP aumentó también el riesgo de corioamnionitis y parto por cesárea, disminuyendo la probabilidad de parto vaginal espontáneo. Los hijos de madres obesas con SOP no tuvieron un mayor riesgo de ser pequeños para la edad gestacional o de tener anomalías congénitas.

Otro estudio reportó los resultados de 91.825 partos, donde el 3,9% tenía el antecedente de SOP. Las mujeres con SOP tuvieron un riesgo 51% mayor de diabetes gestacional y un riesgo 25% mayor de preeclampsia en comparación con las mujeres sin diagnóstico de SOP. Los recién nacidos de mujeres con antecedentes de SOP tuvieron más probabilidades de nacer prematuros y más probabilidades de tener una hospitalización prolongada después de ajustar incluso por la edad gestacional al parto en comparación con los de las mujeres sin diagnóstico de SOP.

Similarmente, otro reporte con 27.586 partos de mujeres con SOP se compararon por edad (± 1 año) con 110.344 mujeres sin SOP. En los modelos ajustados, las pacientes con SOP tuvieron un mayor riesgo de parto prematuro, cesárea de emergencia, cesárea electiva y parto vaginal instrumental en comparación con las pacientes sin SOP. No hubo asociación con bajo peso al nacer, alto peso al nacer y muerte fetal. Si bien no hubo una asociación significativa con ninguno de los resultados secundarios en el análisis primario, en el análisis de sensibilidad el SOP se asoció con un mayor riesgo de parto extremadamente prematuro y un menor riesgo de recién nacidos pequeños para la edad gestacional.

Prevención

Para mejorar la posibilidad de lograr un embarazo en forma espontánea y promover un embarazo normal, es fundamental que las pacientes con SOP tengan un muy buen control preconcepcional.

En las guías internacionales basadas en la evidencia para la evaluación y el tratamiento del SOP, se recomienda un control estricto del peso y adquirir un estilo de vida sano (mejorar la ingesta dietética y/o la actividad física) como parte del tratamiento inicial del SOP. Las pautas PCOS recomiendan que las mujeres con exceso de peso logren una pérdida de peso leve a moderado, con un déficit de energía del 30% o 500–750 kcal/día (total de 1200–1500 kcal/día) según los requisitos de cada paciente. Las recomendaciones de actividad física sugieren un mínimo de 150 minutos a la semana de ejercicio de intensidad moderada, o 75 minutos a la semana de ejercicio de alta intensidad para evitar el aumento de peso.

Dados los riesgos sustanciales de la hiperglicemia y las complicaciones asociadas para el embarazo y el feto, la reciente guía internacional basada en la evidencia para la evaluación y el tratamiento del SOP del 2018 recomienda que se realice una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) de 75 gramos a todas las mujeres con SOP en el primer control prenatal o antes de la semana 20 de embarazo. Si esta PTGO es normal, entonces sólo se le debe repetir entre las 24 y 28 semanas de embarazo como a todas las pacientes.

El uso de metformina se recomendó en las guías internacionales para su uso en mujeres no embarazadas y antes del embarazo para ayudar en el control del peso, la resistencia a la insulina, la anovulación y el hirsutismo. Un metaanálisis de mujeres con SOP encontró que la ingesta de metformina durante el embarazo se asoció con una disminución del riesgo de parto prematuro y aumento del perímetro cefálico de los recién nacidos, no asociándose con aborto espontáneo, preeclampsia y peso al nacer.

Un reciente metaanálisis incluyó un total de 17 estudios y 2.899 pacientes. En comparación con el grupo de control, el uso de metformina redujo significativamente la incidencia de parto prematuro, aborto espontáneo temprano, diabetes gestacional y preeclampsia, así como también la necesidad de tratamiento con insulina durante el embarazo y el aumento de peso de las mujeres embarazadas.

Otro metaanálisis incluyendo 18 estudios demostró que el tratamiento con metformina se asoció con una reducción significativa del riesgo de parto prematuro, hipertensión inducida por el embarazo y preeclampsia, y macrosomía fetal. En relación con los recién nacidos, la metformina se asoció significativamente con una mayor circunferencia de la cabeza y medidas más altas del IMC a largo plazo.

Conclusión

El SOP es una condición común y heterogénea, con mujeres afectadas con un riesgo sustancialmente mayor de infertilidad y factores de riesgo cardiovasculares y metabólicos, ambos exacerbados por una mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad. Durante el embarazo, las mujeres con SOP tienen un mayor riesgo de complicaciones durante el embarazo y el parto, exacerbadas por la obesidad antes de la concepción, el hiperandrogenismo y posiblemente un mayor aumento de peso durante la gestación.



Introducción

El síndrome de ovario poliquístico (SOP), aun cuando frecuente durante la etapa reproductiva, tiene una prevalencia desconocida durante el climaterio y la menopausia, probablemente muy leve, con sólo algunos reportes de casos aislados y muy pocos estudios epidemiológicos de valor. Las consecuencias del SOP se extienden hasta la posmenopausia, puesto que las mujeres con este problema tienen un riesgo aumentado de desarrollar enfermedades cardiovasculares y síndrome metabólico, lo que para el ATP III permite afirmar que el SOP es una forma sexo-específica de síndrome metabólico o para otro síndrome XX, pues se observa con frecuencia asociado a obesidad visceral e hipertensión, con las anormalidades metabólicas de hiperlipidemia, hiperinsulinemia, aumento de la prevalencia de diabetes mellitus y aterosclerosis, con elevación de la morbilidad cardiovascular. Sin embargo, queda por responder si el fenotipo para SOP acarrea un riesgo cardiovascular per se o si más bien es un epifenómeno asociado a las patologías que componen el síndrome metabólico. Por estas razones, en esta sección del boletín, se evalúa preferentemente las consecuencias deletéreas que el SOP produce en la menopausia.

Diagnóstico de SOP en menopausia y perimenopausia

Aunque no existen criterios diagnósticos de SOP específicos para las mujeres en la etapa de menopausia y perimenopausia, sí que se puede realizar diagnóstico de presunción en el contexto de historia objetivada de hiperandrogenismo y oligoanovulación (amenorrea o sangrados uterinos infrecuentes) durante su etapa reproductiva. La ausencia de morfología SOP en ecografía (por una disminución del tamaño del ovario y recuento folicular bajo habitual en este tipo de pacientes) no descarta el síndrome.

Hiperandrogenismo en la menopausia

El mecanismo fisiopatológico que explica el hiperandrogenismo ya fue señalado. La producción de testosterona y androstenediona por los ovarios es mediada por LH y los folículos fallan en la producción de aromatasas que convierten los andrógenos derivados de la teca en estrógenos, cuyo resultado es la hiperandrogenemia. Ésta se mantiene durante la menopausia, aunque progresivamente tiende a disminuir, al contrario de la producción estrogénica, que disminuye en forma drástica, probablemente, porque las células germinales y de la granulosa, productoras de estrógenos, desaparecen más rápidamente que las de la teca e intersticio, productoras de andrógenos. En general, el hiperandrogenismo ovárico es raro en la posmenopausia. En un estudio seccional cruzado de 84 mujeres con SOP (1), las mujeres entre las edades de 42 y 47 años presentaron testosterona total y libre 50 % menor que aquellas entre los 20 y 42 años. Después de los 47 años los niveles de andrógenos permanecían estables, pero mayor que en el grupo control, lo que indica que el ovario continúa produciendo testosterona como en la etapa premenopáusica, a diferencia de lo observado en otro estudio, que evidenció cómo mujeres ooforectomizadas, con el tiempo, presentaban hasta un 40 % menos de andrógenos (2). Esto pudiera constituir un factor más de riesgo para enfermedad cardiovascular. La DHEA-S, como expresión de secreción suprarrenal, sin embargo, declina progresivamente con la edad.

Los ciclos menstruales pudieran regularizarse al acercarse la transición a la menopausia (3). Esto puede ser debido a que la hiperandrogenemia gonadal va disminuyendo, como ya se explicó, o a la disminución de inhibina B que favorece la secreción de FSH (4). En algunos casos, el hirsutismo puede reaparecer durante la menopausia, como expresión de que la teca, espontáneamente, hipersecreta andrógenos (5). En general, el SOP no es factor que altere el momento en que ocurrirá la menopausia, aunque es frecuente encontrar que ésta aparece tardíamente. La realización de histerectomías por trastornos proliferativos del endometrio (hiperplasia endometrial con atipia) tiene una prevalencia mayor en este grupo de mujeres, en especial en las pacientes obesas.

Intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus

La resistencia a la insulina y la disfunción de células beta preceden a la intolerancia a la glucosa (TGA) y a la diabetes mellitus tipo 2 (DM-2). Varias publicaciones muestran cómo las mujeres con SOP tienen un riesgo incrementado de padecer síndrome metabólico, con TGA y DM-2 en particular las obesas (6,7,8,9). Antes del desarrollo de la TGA, el defecto de secreción alterada de insulina puede permanecer latente y sólo aparece en circunstancias que aumenten la resistencia a la insulina, como ocurre con el aumento de la edad o con la terapia esteroidea. La alta prevalencia de TGA y DM-2 en los mismos rangos de edad, es mayor en mujeres con SOP que en mujeres en general, en particular si son obesas o tienen familiares en primer grado con DM-2. Incluso, en pacientes con SOP y sin obesidad, se ha observado un riesgo incrementado de 10,3 % para padecer TGA y de 1,5 % para diabetes (6).

Función endotelial y riesgo cardiovascular

La disfunción endotelial es el paso fundamental en el desarrollo de la aterosclerosis. Los datos al respecto en SOP evidencian propensión a la enfermedad cardiovascular en estas mujeres. La evaluación de función endotelial en mujeres con SOP, obesidad, hiperandrogenemia y resistencia a la insulina, evidencian disfunción endotelial incluso desde edades tempranas. Un estudio de 37 mujeres con SOP y 25 controles, asocia la elevación de la PCR a la resistencia a la insulina (10). En una serie controlada con 23 pacientes obesas y 20 no obesas, la endotelina-1 se consiguió elevada con respecto a los controles (11) y, en otra evaluación prospectiva de 50 pacientes, se consiguió disminución de adiponectina, menor dilatación arterial mediada por flujo y aumento del grosor de la íntima arterial (12).

Otros estudios que evalúan la función endotelial (flujo vascular, adipocitoquinas, lípidos), y los cambios físicos detectables en la íntima arterial (engrosamiento, calcificaciones), también han demostrado alteraciones vasculares en pacientes con SOP (13,14,15). Estos datos permiten afirmar que los esfuerzos terapéuticos también deben ser dirigidos a la prevención cardiovascular, en vista de que se ha comprobado que el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular, con el paso de los años se incrementa. Esto fue evaluado en un estudio realizado en 82,439 enfermeras con irregularidad menstrual moderada (oligoovulación) o severa (amenorrea) (16) y observadas durante 14 años, mostraron riesgo cardiovascular aumentado, aún después de ajustar por IMC, edad y otros factores de confusión: 1,27 (IC=1,07-1,47) para enfermedad coronaria no fatal y 1,67 (IC= 1,35-2,06) para enfermedad coronaria fatal. Aun cuando no se determina cuántas pudieran haber presentado SOP, la posibilidad de que este síndrome haya ocurrido en buena parte de aquellas, con irregularidades menstruales, permite inferir resultados similares para pacientes con SOP.

Manejo de la mujer SOP en edad del Climaterio

Las mujeres con SOP pueden experimentar síntomas de ambas afecciones al ingresar a la perimenopausia, sin embargo, algunos son propios del climaterio como los bochornos, sequedad vaginal, fluctuaciones de la libido y la sudoración nocturna.

Los cambios en el estilo de vida o la terapia hormonal (anticonceptivos hormonales) son las formas más efectivas de controlar los síntomas del SOP. La terapia hormonal de la menopausia (THM), es un tratamiento eficaz tanto para el SOP como para los síntomas de la menopausia, ya que ambas presentan alteraciones endocrino-metabólicas modificables con estas terapias, especialmente cuando se usan estrógenos solos o combinados.

COMENTARIOS FINALES

- ***Durante la transición a la menopausia, las mujeres con SOP tienden a mejorar sus ciclos menstruales.***
- ***El momento de aparición de la menopausia no se afecta mayormente***
- ***Pueden observarse reaparición de hirsutismo.***
- ***Existe mayor probabilidad de presentar síndrome metabólico, diabetes mellitus, enfermedad coronaria aterosclerótica e hipertensión es mayor, particularmente, en obesas.***
- ***La menopausia no trata ni cura el síndrome de ovario poliquístico.***
- ***Los cambios en el estilo de vida o las terapias hormonales, sea anticonceptiva hormonal o THM son las formas más efectivas de controlar los síntomas del síndrome de ovario poliquístico y de la peri-posmenopausia.***

Bibliografía

1. Winters S, Talbott E, Guzick D, Zborowski J, McHugh K. Serum testosterone levels decrease in middle age in women with the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2000; 73:724-9.
2. Laughlin G, Barret-Corrors E, Kritz-Silverstein D, von Muhlen D. Hysterectomy, ooforectomy and endogenous sex hormones levels in older women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85:645-51.
3. Elting M, Korsen T, Rekers-Mombarg L, Schoemaker J. Women with polycystic ovaries gain regular menstrual cycles when ageing. *Hum Reprod*. 2000; 15:24-8.
4. Welt C, McNichols D, Taylor A, Hall J. Female reproductive ageing is marked by decreased secretion of dimeric inhibin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84:105-11.
5. Gillin-Smith C, Willis D, Beard R, Franks S. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 79:1158-65.
6. Ehrmann D, Barnes R, Rosenfeld R, Cavachan M, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999; 22:141-6.
7. Legro R, Kunselman A, Dodson W, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 25 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 64:165-9.
8. Margolin E, Zhomitzki T, Kopernik G, Kogan S, Schattner A, Knobler H. Polycystic ovary syndrome in post-meno-pausal women-marker of the metabolic syndrome. *Maturitas*. 2005; 50:331-6.
9. Dokras A, Bochner M, Hollinrake E, Markham S, Vanvoorhis B, Jagasia DH, et al. Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome. *Obstet Gynecol*. 2005; 106:131-7.
10. Tarkun I, Arslan BC, Canturk Z, Turemen E, Sahin T, Duman C. Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: Relationship with insulin resistance and low-grade chronic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:5592-6.
11. Diamanti-Kandarakis E, Spina G, Kouli L, Migdalis I. Increased endothelin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86:4666-73.
12. Carmina E, Orio F, Palomba S, Longo RA, Cascella T, Colao A, et al.: Endothelial dysfunction in PCOS: Role of obesity and adipose hormones. *Am J Med*. 2006;119(358): e1-6.
13. Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu KP, Zborowski JV, Remsberg KE, et al. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20:2414-21.
14. Carmina E, Orio F, Palomba S, Longo RA, Cascella T, Colao A, et al.: Endothelial dysfunction in PCOS: Role of obesity and adipose hormones. *Am J Med*. 2006;119(358): e1-6.
15. Talbott EO, Zborowski JV, Rager JR, Boudreaux MY, Edmundowicz DA, Guzick DS. Evidence for an association between metabolic cardiovascular syndrome and coronary and aortic calcification among women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:5454-61.
16. Solomon C, Hu F, Dunaif A, Rich-Edwards A, Stampfer M, Willett W, et al. Menstrual cycle irregularity and risk for future cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87:2013-7.



Edición N° 12, Febrero 2023

www.socheg.org

ISBN-978-956-6179-07-8

Esta publicación se realizó gracias a un grant educacional irrestricto de Laboratorios Silesia