

Artículo de Revisión

Síndrome de Ovario Poliquístico

Ana Karen Vázquez-Bañuelos, Alejandra Anahí Delgado-Martínez, Candibel Fuentes-Gómez, Fabiola Monroy-Rodríguez.

31 de Mayo del 2018

Resumen

El síndrome de ovario poliquístico es el trastorno endocrinológico más común en mujeres en edad reproductiva, y se caracteriza por la presencia de hiperandrogenismo con oligo/anovulación, pudiendo estar presente el cambio morfológico en el ovario. En el presente artículo se discuten las clasificaciones actuales, así como las bases fisiopatológicas de la enfermedad y su tratamiento médico y general, en especial relación a la presencia de síndrome metabólico como factor de riesgo de eventos cardio/cerebro vasculares. Rev Med Clin 2018;2(2)74-85.

Palabras clave: Síndrome de ovario poliquístico, síndrome metabólico, hiperandrogenismo, anovulación

Abstract

polycystic ovarian syndrome

Polycystic ovary syndrome is the most common endocrine disorder in women in reproductive age, and is characterized by the presence of hyperandrogenism with oligo/anovulation. The morphological change in the ovary could be present. In the present article the current classifications are discussed, as well as the physiopathological bases of the disease and its medical and general treatment, especially in relation to the presence of metabolic syndrome as a risk factor for cardio and cerebrovascular events.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, metabolic syndrome, hyperandrogenism, anomulation

Autores:

Las Dras. Ana Karen Vázquez-Bañuelos, Alejandra Anahí Delgado-Martínez y Candibel Fuentes-Gómez son médicos pasantes de servicio social de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Guadalajara; La Dra. Fabiola Monroy-Rodríguez es médico gineco-obstetra con superespecialidad en urología ginecológica actualmente Socio Fundador de Unipelvic.

Correspondencia:

Dra. Fabiola Monroy-Rodríguez, Tarascos # 3469-506, Col. Monraz, Guadalajara, Jal. Mex. CP 44670.
monroy0778@prodigy.net.mx

I. INTRODUCCIÓN

EL Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) es el trastorno endocrino más común en las mujeres de edad reproductiva, con una alta prevalencia, documentada entre 2.2% y 26%.¹ La etiología de esta condición heterogénea con diversa expresión fenotípica permanece aún oscura.²

En 1990, un grupo de investigadores en una

conferencia patrocinada por los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) definió el SOP como hiperandrogenismo (HAo) y/o hiperandrogenemia (HAa) con oligo/anovulación, excluyendo otras endocrinopatías. En 2003, sin embargo, el consenso de Rotterdam amplió los criterios de diagnóstico para incluir al menos dos de las siguientes características: 1) hiperandrogenismo clínico o bioquímico; 2) oligo/anovulación; y 3) ovarios poliquísticos, excluyendo otras endocrinopatías (Tabla 1).³

Criterios diagnósticos para el Síndrome de Ovario Poliquístico

Variable	NIH	Rotterdam	AEPCOSS
(1) Hiperandrogenismo	Requerido	Requerido	Requerido
(2) Oligo/anovulación	Requerido	Requerido si no existe presencia de ovarios poliquísticos	Requerido si no existe presencia de ovarios poliquísticos
(3) Ovario poliquístico con características morfológicas	No aplica	Requerido si no existe presencia de oligo/anovulación	Requerido si no existe presencia de oligo/anovulación
Número de combinaciones para reunir los criterios de SOP	Dos (1+2 ó 1+2+3)	Cuatro (1+2+3 ó 1+2 ó 1+3 ó 2+3)	Tres (1+2+3 ó 1+2 ó 1+3)

Tabla 1. Diferentes clasificaciones para el diagnóstico del Síndrome de Ovario Poliquístico. NIH: National Institutes of Health; AEPCOSS: Android and Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society.

Las características morfológicas ováricas poliquísticas se definen actualmente como 12 o más folículos antrales (de 2 a 9 mm de diámetro) en el ovario, así como un volumen mayor de 10 ml en un ovario o en ambos. La disfunción ovulatoria suele estar indicada por menstruaciones impredecibles que ocurren a intervalos de menos de 21 días o mayores de 35 días, aunque las mujeres con ciclos menstruales regulares pueden, no obstante, tener anovulación crónica.⁴

Para diagnosticar correctamente SOP, los médicos deben excluir otras endocrinopatías que puedan imitar dicha patología. Estos trastornos incluyen hiperplasia suprarrenal no clásica, síndrome de Cushing, tumores productores de

andrógenos y exceso de andrógenos inducido por fármacos. Además, los médicos deben descartar la disfunción ovulatoria por otras causas, como la disfunción tiroidea y la hiperprolactinemia, así como el embarazo en mujeres que se encuentran en edad reproductiva.

El SOP se asocia con anomalías cardiometabólicas y posiblemente un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV), cabe destacar que las mujeres con SOP presentan 50%-80% obesidad y 30%-40% intolerancia a la glucosa (10% desarrolla DM2 a la edad de 40 años).

La resistencia a la insulina juega un papel

intrínseco en la patogénesis de este síndrome. Las células adiposas agrandadas y la adiponectina sérica reducida, junto con una gran cintura, son los factores más importantes para predecir la resistencia a la insulina en mujeres con SOP, y parecen ser factores centrales en el mantenimiento de la resistencia a la insulina en este síndrome.

Un gran número de estudios relacionan el SOP con nuevos marcadores de ECV, incluido el aumento del grosor del ventrículo izquierdo, la disfunción endotelial y la rigidez arterial, agregando además, el aumento del grosor íntima-media carotídeo y la calcificación de la arteria coronaria, esto ajustado por edad e índice de masa corporal (IMC).

Las mujeres con SOP también pueden ser más susceptibles a la enfermedad vascular subclínica ya que presentan elevación de marcadores de inflamación crónica subclínica, como la proteína C reactiva Ultrasensible (PCR-u) o la interleucina 6 (IL-6), que han demostrado ser predictores independientes del riesgo de desarrollar enfermedades cardiometabólicas como diabetes mellitus tipo 2 (DM2), enfermedad vascular cerebral (EVC) y enfermedad coronaria (EC) entre otras. Las concentraciones circulantes de PCR-u e IL-6 se correlacionan con la obesidad y la resistencia a la insulina, hallazgos comunes en este síndrome, además la expresión de IL-6 en el tejido adiposo correlaciona con la obesidad.⁵ Es por ello que se recomienda el cribado de factores de riesgo cardiometabólicos en mujeres con SOP. Este cribado incluye la medición del IMC, la circunferencia abdominal y la presión arterial en cada visita, así como la medición de los niveles de lípidos en ayunas cada 2 años (o antes si la mujer ha ganado peso).

Otro aspecto importante es el incremento de riesgo de 2.7 veces de presentar cáncer endometrial, así como un riesgo incrementado de complicaciones durante el embarazo como diabetes gestacional y preeclampsia. Otros problemas relacionados a SOP son el síndrome de apnea del sueño y trastornos del estado de

ánimo (depresión/ansiedad).⁶

El hirsutismo, es el resultado de la interacción entre el nivel elevado de andrógenos y la sensibilidad del folículo capilar en zonas dependientes de los mismos como son las mejillas, los hombros, el tórax y la parte superior del abdomen.⁷ Los médicos deben decidir si este debe tratarse o no evaluando su severidad, la cual se realiza mediante puntuación visual (la denominada puntuación modificada de Ferriman-Gallwey) (Figura 1),⁷ y considerando la percepción subjetiva de la paciente sobre la afección. Es importante enfatizar que el hirsutismo puede verse exacerbado por la presencia de obesidad, particularmente en el fenotipo abdominal, y que puede predecir importantemente las secuelas metabólicas o la incapacidad de concebir con el tratamiento de la infertilidad.

En general las decisiones de tratamiento se basan en las prioridades de la paciente, la posible efectividad y los riesgos potenciales de las terapias. Las dianas terapéuticas incluyen corrección de ciclo menstrual (incluyendo prevención de hiperplasia y cáncer endometrial), hirsutismo e infertilidad.⁶

En la presente revisión reseñamos los mecanismos fisiopatológicos del SOP, y analizaremos el tratamiento integral basado en niveles de evidencia y grados de recomendación considerando para ello las propuestas de las guías clínicas de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE, de sus siglas en inglés "American Association of Clinical Endocrinologist"), El Colegio Americano de Endocrinología (ACE, de sus siglas en inglés "American College of Endocrinology") y La Sociedad de Exceso de Andrógeno y Síndrome de Ovarios Poliquísticos (AEPCOS, de sus siglas en inglés "Androgen Excess and PCOS Society"), así como Consensus de aspectos sobre la salud de las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos "The Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group".

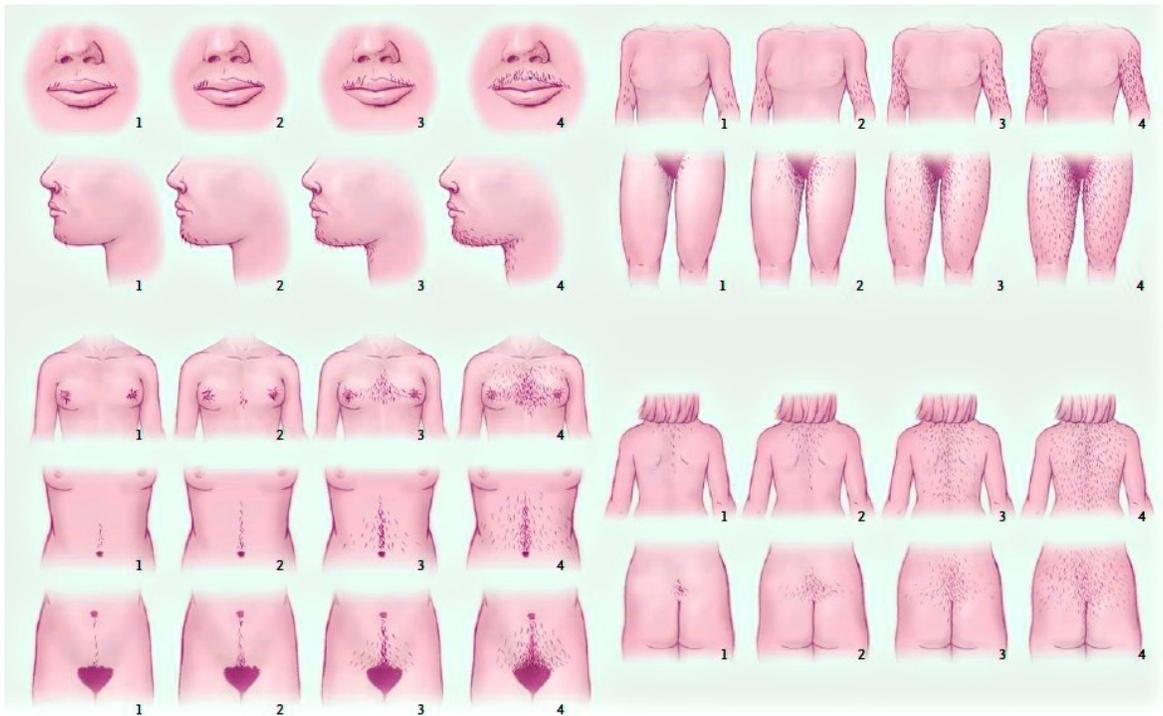


Figura 1. Escala de Ferriman Gallwey de hirsutismo. Se asigna 1 (sin vello) de 4 (muy viril) puntos a cada una de las nueve áreas sensibles a andrógenos, otorgando una calificación de hirsutismo hormonal. Tomado y adaptado de Robert L. Rosenfield.⁷

II. FISIOPATOLOGÍA

Una característica constante del SOP es la secreción desordenada de gonadotropinas con Hormona Luteinizante (LH) media elevada, Hormona Folículo Estimulante (FSH) normal/baja o baja y una frecuencia persistentemente rápida de secreción de pulso de GnRH.

En la adolescencia tardía y la edad adulta, el ovario es la principal fuente de producción de exceso de testosterona en respuesta a la elevación LH e hiperinsulinemia (Figura 2).^{3,6}

La disfunción ovulatoria en el SOP se caracteriza por una mayor activación folicular, pero el crecimiento de estos folículos se detiene antes

de que maduren. Por lo tanto, las mujeres con SOP tienen una mayor proporción de folículos primordiales.

El desarrollo del folículo detenido posiblemente se puede explicar por los niveles circulares normales pero relativamente bajos de FSH (en referencia a los niveles de LH) en mujeres con SOP, niveles que no son lo suficientemente altos como para estimular procesos de maduración normales. Los andrógenos juegan un papel crítico en el deterioro del crecimiento folicular estimulando el inicio de folículos primordiales y aumentando el número de pequeños folículos antrales en la etapa temprana independiente de gonadotropina.

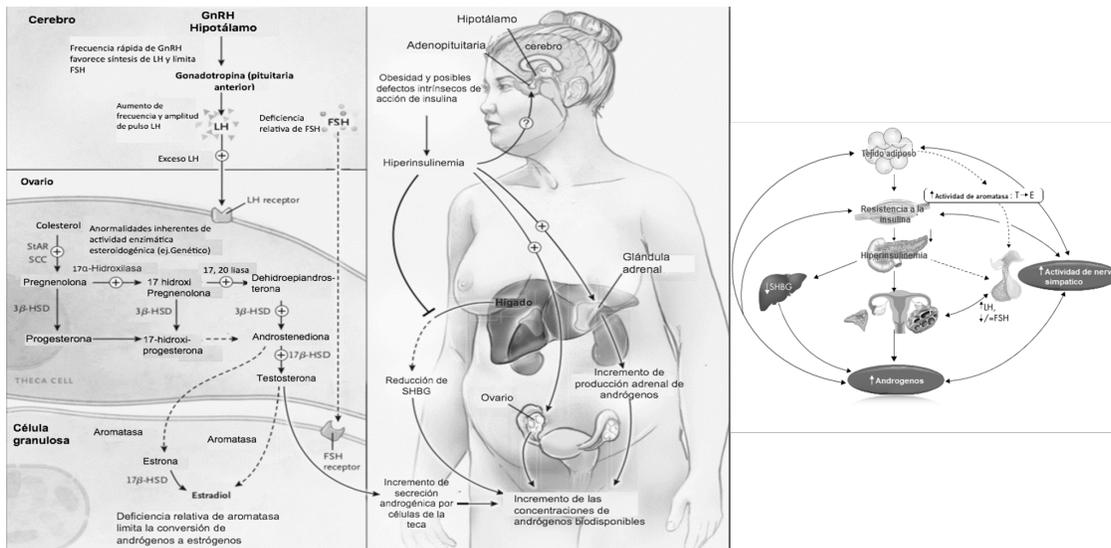


Figura 2. En la teoría del SOP existe un aumento en el pulso y amplitud de LH y relativamente bajo de FSH, esto produce defectos intrínsecos en la producción de andrógenos ováricos.

Una deficiencia en la actividad de la aromataza es una alteración intraovarica razonable en la esteroidogénesis que se cree causa del SOP. Debido a que la aromataza cataliza el paso limitante de la velocidad en la biosíntesis de estrógenos de los andrógenos, se puede esperar que la disminución de la actividad de esta enzima resulte en un aumento de la producción de andrógenos ováricos y en el desarrollo de la enfermedad.

Además de las altas concentraciones de testosterona, las mujeres con SOP han mostrado una disminución en la expresión del ARNm y proteína del receptor de estrógenos beta (ER β) tanto en células granulosas como en células de la teca procedentes de folículos derivados de pacientes con SOP en comparación con folículos de tamaño similar en mujeres sin este síndrome.

La insulina estimula la producción de andrógenos ováricos y reduce la síntesis de Hormona Fijadora de Hormonas Sexuales hepática, lo que aumenta los niveles de andrógenos totales y biodisponibles. De esta manera la insulina actúa de forma sinérgica con la LH para potenciar la producción de andrógenos en las células de la teca en mujeres con SOP mediante la activación de una vía de señalización específica a través de

su propio receptor.³

La resistencia a la insulina es probablemente causada por un defecto del receptor posterior a la insulina, y la hipótesis de fosforilación de serina sugiere que una sola serina de quinasa fosforila tanto el receptor de insulina (causante de resistencia a la insulina) como el P450c17 (que causa hiperandrogenemia).⁸

Los trastornos metabólicos y cardiovasculares están relacionados con la disfunción autonómica, y muchas de las características clínicas relacionadas con el SOP, que incluyen hiperandrogenismo, hiperinsulinemia / resistencia a la insulina, obesidad central, hipertensión, apnea obstructiva del sueño y depresión, están asociadas con una mayor actividad del sistema nervioso simpático.³

III. TRATAMIENTO ESPECÍFICO

III.1 Anovulación

El desarrollo de tratamientos eficaces, simples y seguros para la infertilidad es un objetivo importante de salud pública.⁴

La inducción segura y efectiva de la ovulación es importante para las mujeres con anovulación que desean concebir, para evitar la exposición prematura a la fertilización *in vitro*, que es invasiva, costosa y se asocia con mayores posibilidades de complicaciones perinatales y anomalías congénitas. Varias opciones médicas se usan para tratar los trastornos de la ovulación y la infertilidad, incluidos los moduladores del receptor de estrógeno como clomifeno y tamoxifeno, inhibidores de la aromatasas como letrozol, medicamentos sensibilizantes a la insulina (como la metformina) y estimulación hormonal directa de los ovarios con gonadotropinas, siendo la perforación laparoscópica ovárica una alternativa quirúrgica.

Aunque el SOP es un trastorno metabólico reproductivo complejo, el eje hipotálamo-pituitario ha sido el objetivo de la terapia de inducción de la ovulación de primera línea. El citrato de clomifeno, un modulador selectivo del receptor de estrógeno que antagoniza la retroalimentación negativa de estrógenos en el hipotálamo con un consecuente aumento en la estimulación ovárica con gonadotropinas, se ha utilizado para esta indicación por décadas. Este antiestrógeno actúa bloqueando los receptores de estrógeno en la hipófisis, lo que conduce a un aumento de la producción de la FSH, que luego estimula el desarrollo de uno o más folículos dominantes. La inducción de la ovulación debe realizarse sólo en circunstancias que permitan el acceso a la monitorización del ultrasonido ovárico, debido al riesgo de desarrollo de folículos múltiples y al poco riesgo pero real de síndrome de hiperestimulación ovárica. El 70% de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico ovularán en respuesta al clomifeno, con una tasa de concepción del 40-60% a los seis meses. La incidencia de gemelos es de alrededor del 10% y los trillizos del 1%.⁹

Sin embargo el clomifeno tiene inconvenientes, incluida su poca eficacia general (solo una tasa de 22% de nacidos vivos con hasta seis ciclos de clomifeno reportado en algunos casos, una tasa de embarazo múltiple relativamente alta (3 a 8%) en comparación con la tasa asociada con una concepción no asistida (<1%) y un perfil de efectos secundarios indeseables, que

incluye cambios de humor y bochornos.⁴

El objetivo de la inducción de la ovulación es la maduración regular de un óvulo por ciclo para evitar el embarazo múltiple, se recomienda además que las mujeres no tomen clomifeno por más de seis meses.

Como manejo integral las mujeres con SOP y sobrepeso deben ser advertidas sobre tomar medidas dietéticas para bajar de peso con la finalidad de reducir la resistencia a la insulina y los niveles libres de testosterona, lo que mejora la regularidad menstrual, la ovulación y las tasas de embarazo. No se debe ofrecer ningún tratamiento de infertilidad hasta que su masa corporal haya regresado a los límites superiores de lo normal. Son cada vez más los estudios que informan que la metformina en dosis de 1500 mg al día (de forma similar a la pérdida de peso) puede mejorar la regularidad menstrual reduciendo la insulina y las concentraciones de testosterona libre en mujeres delgadas y obesas con SOP que no están ovulando.

El tratamiento con FSH se utiliza en mujeres con causas de anovulación hipotálamo-pituitaria y en mujeres con SOP que no respondieron con clomifeno. La hCG se usa ampliamente como sustituto de la LH para inducir la maduración final de los ovocitos en mujeres que están experimentando la inducción de la ovulación.¹⁰

El letrozol, inhibidor de la aromatasas de tercera generación, no esteroide, puede recomendarse como tratamiento de primera línea debido a su mayor respuesta en la ovulación, embarazo y tasa de nacidos vivos, así como a una menor tasa de embarazos múltiples, aunque la renuencia a adoptar este nuevo tratamiento es común en la práctica clínica debido a que el aborto espontáneo a menudo se discute en la literatura, especialmente en mujeres con SOP, y los datos en relación con esto son controvertidos y el potencial de teratogenicidad fetal sigue siendo una preocupación.

Un estudio realizado por Legro et al.⁴ demostró que el clomifeno se asoció con una incidencia significativamente mayor de bochornos pero el

letrozol se asoció con una incidencia significativamente mayor de fatiga y mareos. Durante el embarazo, la complicación más común fue la diabetes gestacional, seguida de preeclampsia o eclampsia, parto prematuro y ruptura prematura de membranas, sin diferencias significativas entre los grupos de tratamiento. Las complicaciones neonatales más frecuentes fueron la ictericia, el síndrome de dificultad respiratoria, una afección que requirió hospitalización durante más de 3 días y la restricción del crecimiento intrauterino, sin diferencias significativas entre los grupos de tratamiento.

En conclusión, este estudio demostró que el letrozol es superior al clomifeno como tratamiento para la infertilidad anovulatoria en mujeres con el SOP. El letrozol se asoció con mayores tasas de nacidos vivos y de ovulación. No obstante se necesitan más estudios con un mayor número de nacidos vivos para aclarar los riesgos de seguridad y teratogénicos con letrozol en comparación con aquellos con otras terapias de infertilidad.⁴

En cuanto a la Inducción quirúrgica la diatermia ovárica laparoscópica o "perforación" ha reemplazado a la resección en cuña de los ovarios en mujeres con SOP. La perforación ovárica laparoscópica es un tratamiento quirúrgico que puede desencadenar la ovulación en mujeres que tienen el SOP. Se usa electrocauterización o un láser para destruir partes de los ovarios. Esta cirugía no se usa comúnmente. Pero puede ser una opción para mujeres que siguen sin ovular después de bajar de peso y probar medicamentos para la fecundidad. Durante este procedimiento, se realizan de cinco a seis punciones con diatermia o láser en el ovario. Las tasas de éxito son comparables con la administración de FSH, con menores riesgos de embarazo múltiple o síndrome de hiperestimulación ovárica, pero pueden surgir complicaciones de la cirugía y la formación de adherencias. Si se destruye demasiado tejido ovárico, existe un riesgo potencial de insuficiencia ovárica prematura en el futuro, aunque este riesgo aún se está evaluando.¹¹

III.2 Hiperandrogenismo

El tratamiento del HAO es un paso clave en el tratamiento de mujeres con SOP. En la actualidad, el tratamiento de la HAA y el hirsutismo se basa en protocolos terapéuticos destinados a reducir la producción endógena de andrógenos y en la utilización de procedimientos no hormonales (cosméticos-depilatorios).

Las medidas cosméticas pueden ser efectivas como tratamientos individuales para controlar el hirsutismo leve y localizado, y en casos moderados a severos pueden asociarse con un tratamiento farmacológico en casos de hirsutismo clínicamente moderado a severo.

Dentro de las medidas cosméticas, los métodos químicos depilatorios a menudo requieren tratamientos múltiples y pueden tener efectos secundarios, como la estimulación del crecimiento del vello o la pigmentación. Los métodos depilatorios disponibles en los últimos años incluyen depilación por electrólisis, termólisis y, sobre todo, tratamiento con láser con respuestas variables.¹²

Los anticonceptivos orales combinados (ACO) se han utilizado durante muchos años como tratamiento de primera línea para reducir las manifestaciones del hiperandrogenismo, así como para regular los ciclos menstruales en mujeres con SOP, están diseñados para inhibir la ovulación mediante la supresión de la secreción hipotalámica de la Hormona Liberadora de Gonadotropina (GnRH) y la supresión de la secreción de gonadotropina hipofisaria; por lo tanto, la supresión de la LH. El componente estrogénico de los ACO aumenta los niveles circulantes de Globulina Transportadora de Hormonas Sexuales que puede disminuir la concentración sérica de Testosterona Libre (TL); el componente de progestina de los ACO inhibe la secreción de LH y por lo tanto resulta en una disminución en la producción de andrógenos ováricos. Además, las progestinas antiandrogénicas suprimen la actividad de la 5α -reductasa, reduciendo así la conversión de testosterona a dihidrotestosterona (DHT). Los actuales productos que contienen progestinas con un bajo potencial androgénico o efectos

antiandrogénicos parecen ser beneficiosos para los síntomas bioquímicos y clínicos.

La mejoría del hirsutismo generalmente comienza después de un tratamiento de al menos tres a seis meses, ya que los folículos capilares tienen una vida media de hasta 6 meses y puede ser necesaria una terapia de por vida para prevenir la recurrencia (Tabla 2).¹

Los compuestos de estrógeno-progestina (EP) pueden conducir a una mejora aceptable del estado hiperandrógeno, y además, son seguros y tienen un aspecto positivo de costo-efectividad. Su eficacia se justifica principalmente por la capacidad de la progestina para suprimir los niveles de LH, la producción de andrógenos ováricos y por la capacidad del estrógeno (específicamente etinilestradiol) de aumentar los niveles de la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG), reduciendo así los andrógenos libres biodisponibles.

Al mismo tiempo, algunas progestinas tienen propiedades antiandrogénicas, debido a sus efectos antagonistas sobre el receptor de andrógenos y la inhibición de la actividad de la 5 α -reductasa. Esta clase de compuestos incluyen al acetato de ciproterona, drospirenona, dienogest, acetato de clormadinona y progestinas de "tercera generación" como desogestrel, gestodeno y norgestimato. Se muestra una eficacia de estos compuestos para reducir el hirsutismo con una respuesta del 60%-100%.

Las píldoras de drospirenona / etinilestradiol parecen ser más eficaces para reducir el hirsutismo en comparación a otros compuestos hormonales.

Los antiandrógenos pueden representar una forma alternativa de mejorar tanto la HAA como el hirsutismo. Los antiandrógenos más comúnmente utilizados son los bloqueadores del receptor de andrógenos (flutamida, espirolactona) y los inhibidores de la 5 α -reductasa (finasterida)

Sin embargo hay que considerar que estos pueden estar asociados con un mayor riesgo de tromboembolismo y otros efectos adversos.¹

III.3 Tratamiento enfocado a Síndrome Metabólico

Los pacientes con SOP e hipertensión u obesidad central agregada pueden usar cualquier preparación de ACO, sin embargo, se sugiere que se puedan elegir preparados que contengan progestina antiandrogénica / antimineralocorticoide. Con respecto a los cambios en el metabolismo de carbohidratos en pacientes con SOP, los datos publicados indican que los ACO no empeoran ni aumentan significativamente las concentraciones basales en sangre de los mismos. Aparte de eso, los ACO con drospirenona y desogestrel (DSG) pueden disminuir el índice HOMA-IR y mejorar la sensibilidad a la insulina en los tejidos. Sin embargo niveles de Colesterol Total, Triglicéridos y HDL-C son consistentemente aumentados por los ACO, aun así las implicaciones clínicas de estos cambios aún necesitan investigación a largo plazo.¹³ La hipercolesterolemia leve no afecta el perfil hormonal de los pacientes con SOP; por lo tanto, hasta la fecha, no hay evidencia que sugiera su tratamiento para la corrección de las anomalías menstruales y hormonales en esta población específica.¹⁴

Consistentemente, la pérdida de peso mediante modificación del estilo de vida (que incluye guía dietética, actividad física y / o cambio de comportamiento), medicamentos (metformina, orlistat, incretinomiméticos) o cirugía bariátrica mejora la resistencia a la insulina, reduciendo el HAA y alivia la gravedad clínica.¹⁵ Se ha comprobado que la cirugía bariátrica produce una pérdida de peso significativa y permanente en los obesos mórbidos y, por lo tanto, puede ser una modalidad de tratamiento eficaz para el SOP.

Efectos de diferentes ACO en parámetros clínicos y bioquímicos en pacientes con SOP

Parámetro	EE + CA	EE + DRSP	EE + CMA	EE + DSG
Puntuación FG				
3 meses	↓	No	No	-
6 meses	↓	↓	↓	↓
12 meses	↓	↓	No	No
TT				
3 meses	↓	↓	No	↓
6 meses	↓	↓	↓	↓
12 meses	↓	↓	↓	No
SHBG				
3 meses	↑	↑	↑	↑
6 meses	↑	↑	No	↑
12 meses	↑	↑	↑	↑
TL				
3 meses	↓ -	↓	↓	↓
6 meses	No	↓	-	No
12 meses	↓	↓	-	↓
A4				
3 meses	↓	↓	↓	↓
6 meses	↓	No	↓	-
12 meses	↓	↓	-	↓
DHEAS				
3 meses	↓	No	↓	↓
6 meses	No	No	No	↓
12 meses	No	↓	No	No

Tabla 2. Efectos de diferentes ACO en parámetros clínicos y bioquímicos en pacientes con SOP. CA: Acetato de ciproterona; DRSP: Drospirenona; CMA: Acetato de clormadinona; DSG: Desogestrel; FG: Ferriman-Gallwey; TT: Testosterona Total; TL: Testosterona libre; A4: Androstenediona; DHEAS: Sulfato de Dehidroepiandrosterona; NO: No efecto Significante, - : Sin datos

La incidencia de SOP puede llegar a disminuir en casi un 40%, con casi un 50% de mejora en la irregularidad menstrual y un 30% de mejoría en el hirsutismo. Por ello se pueden hacer argumentos válidos a favor y en contra de la inclusión del SOP como una indicación para la cirugía bariátrica. En Canadá, las indicaciones actuales para cirugía bariátrica incluyen pacientes con $IMC \geq 40 \text{ kg / m}^2$ o $IMC \geq 35 \text{ kg / m}^2$ con condiciones comórbidas en combinación con una evaluación adecuada del estado de salud mental del candidato quirúrgico, historial de pérdida de peso y comprensión del proce-

dimiento. Teniendo en cuenta los efectos del SOP sobre la resistencia a la insulina y la similitud con el síndrome metabólico, el SOP podría considerarse una comorbilidad de la obesidad. Esto permitiría a cualquier persona con un IMC 35 y SOP ser un candidata quirúrgica legítima.¹⁶

Sin embargo, la modificación del estilo de vida es la terapia de primera línea para las mujeres con sobrepeso y/o obesidad junto con el ejercicio ya que promueve varios beneficios en el estado de salud de las mujeres con SOP.¹⁷ Aunado a esto, la pérdida de peso inducida

por la restricción calórica dietética puede promover percepciones positivas, particularmente para una mayor mejora de la vida y un esfuerzo físico reducido.¹⁸

Las mejoras en el pico de Volumen de Oxígeno (VO₂) pueden proporcionar un efecto cardioprotector para las mujeres con SOP. Además el entrenamiento con ejercicio aeróbico aumenta la modulación vagal y disminuye la modulación simpática en mujeres con sobrepeso u obesidad con SOP. Esto resalta la importancia de la sostenibilidad del ejercicio más allá de la intervención inicial, y que las respuestas afectivas positivas al ejercicio pueden ser clave para su uso exitoso en la terapia a largo plazo en mujeres con sobrepeso con SOP y más ampliamente en la obesidad.¹⁷ Puede ser más beneficioso enfocarse en abordar las barreras para hacer ejercicio al comienzo de una intervención en el estilo de vida, con un cambio en el enfoque a los beneficios y el disfrute durante la última mitad del programa para promover la adherencia continua.¹⁸

Sin embargo, como en la población general, la eficacia del manejo del estilo de vida para la obesidad establecida ha sido limitada en SOP, con nuevos enfoques terapéuticos necesarios pues si bien las directrices basadas en la evidencia recomiendan la modificación del estilo de vida como tratamiento de primera línea, el compromiso, el cumplimiento y la sostenibilidad siguen siendo un reto. El papel de la metformina en el del control de peso inducido por el el cambio en el estilo de vida es, por lo tanto, muy relevante.

Dentro del enfoque farmacológico, según las pautas actuales, la metformina está indicada en pacientes con SOP en algunos escenarios para mejorar la fertilidad, así como para el control de la irregularidad menstrual si las mujeres no pueden tomar ACO y en la prediabetes coexistente o DM2, donde la modificación del estilo de vida falla.

La metformina aumenta la sensibilidad a la insulina al disminuir la gluconeogénesis, la lipogénesis y mejora la captación de glucosa en el hígado, el músculo esquelético, el tejido adiposo y los ovarios. En el SOP, la metformina reduce la resistencia a la insulina e inhibe la producción de andrógenos ováricos a través de los efectos sobre la proteína reguladora de la esteroidogénesis aguda y la 17 α -hidroxilasa.

Mientras que la mayoría de los fármacos aprobados contra la obesidad están contraindicados en mujeres en edad reproductiva, la metformina tiene relativamente pocos efectos secundarios, tiene datos de seguridad a largo plazo y es de bajo costo.¹⁵ En general, los datos respaldan que la terapia temprana con metformina puede mejorar el estado de la inflamación crónica en mujeres con SOP al mostrar una disminución significativa de los niveles séricos de PCR-u, especialmente en mujeres obesas.¹⁹

Un objetivo prometedor de una terapia novedosa es relacionado con el tejido adiposo marrón (TAM) que desacopla la fosforilación oxidativa y en el proceso libera energía calórica almacenada en forma de calor. Su potencial terapéutico se planea como una “panacea metabólica” antiglicémica, antilipémica e inductora de la pérdida de peso, sin embargo se necesita mucha investigación antes de que las terapias relacionadas con el TAM estén disponibles.²⁰

III.4 Conclusión

En conclusión, el abordaje y manejo de la paciente con SOP debe de efectuarse de forma integral detectando factores asociados que incrementen riesgo de enfermedades cardiovasculares y metabólicas, y enfocando el tratamiento a los factores clínicos prevaecientes en la manifestación de la enfermedad y a la etapa de vida reproductiva de la mujer.

REFERENCIAS

1. Amiri M, Kabir A, Nahidi F, Shekofteh M, Ramezani Tehrani F. Effects of combined oral contraceptives on the clinical and biochemical parameters of hyperandrogenism in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Contracept Reprod Heal Care*. 2018;23(1):64-77. doi:10.1080/13625187.2018.1435779.
2. Fauser BCJM, Tarlatzis BC, Rebar RW, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): The Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. 2012;97(1):28-38.e25. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.09.024.
3. Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, Marshall JC, Laven JS, Legro RS. Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev*. 2015;36(5):487-525. doi:10.1210/er.2015-1018.
4. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, et al. Letrozole versus Clomiphene for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med*. 2014;371(2):119-129. doi:10.1056/NEJMoa1313517.
5. Möhlig M, Spranger J, Osterhoff M, et al. The polycystic ovary syndrome per se is not associated with increased chronic inflammation. *Eur J Endocrinol*. 2004;150(4):525-532. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17852421>.
6. McCartney CR, Marshall JC. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med*. 2016;375(1):54-64. doi:10.1056/NEJMcp1514916.
7. Rosenfield RL. Hirsutism. *N Engl J Med*. 2005;353(24):2578-2588. doi:10.1056/NEJMcp033496.
8. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS, AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY, AND ANDROGEN EXCESS AND PCOS SOCIETY DISEASE STATE CLINICAL REVIEW: GUIDE TO THE BEST PRACTICES IN THE EVALUATION AND TREATMENT OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME - PART 2 -. *Endocr Pract*. 2015;21(12):1415-1426. doi:10.4158/EP15748.DSCPT2.
9. Serour GI, Aboulghar M, Al Bahar A, Hugues J-N, Esmat K. Phase IV, open-label, randomized study of low-dose recombinant human follicle-stimulating hormone protocols for ovulation induction. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014;12(1):52. doi:10.1186/1477-7827-12-52.
10. Wang R, Kim B V, van Wely M, et al. Treatment strategies for women with WHO group II anovulation: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. January 2017;j138. doi:10.1136/bmj.j138.
11. Hamilton-Fairley D, Taylor A. Anovulation. *BMJ*. 2003;327(7414):546-549. doi:10.1136/bmj.327.7414.546.
12. Gisela Kobelt Glenn Phillips and Jenny Berg JE. The burden of multiple sclerosis 2015: Methods of data collection, assessment and analysis of costs, quality of life and symptoms. *Mult Scler J*. 2017;23(2s):153-156. doi:10.1177/https.
13. de Medeiros SF. Risks, benefits size and clinical implications of combined oral contraceptive use in women with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol*. 2017;15(1):93. doi:10.1186/s12958-017-0313-y.
14. Pergialiotis V, Trakakis E, Chrelias C, Papantoniou N, Hatzigelaki E. The impact of mild hypercholesterolemia on glycemic and hormonal profiles, menstrual characteristics and the ovarian morphology of women with polycystic ovarian syndrome. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2018;0(0):1-6. doi:10.1515/hmbci-2018-0002.
15. Naderpoor N, Shorakae S, De Courten B, Misso ML, Moran LJ, Teede HJ. Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2015;21(5):560-574. doi:10.1093/humupd/dmv025.
16. Skubleny D, Switzer NJ, Gill RS, et al. The Impact of Bariatric Surgery on Polycystic Ovary Syndrome: a Systematic Review and

- Meta-analysis. *Obes Surg.* 2016;26(1):169-176. doi:10.1007/s11695-015-1902-5.
17. Costa EC, de Sá JCF, Stepto NK, et al. Aerobic Training Improves Quality of Life in Women with Polycystic Ovary Syndrome.; 2018. doi:10.1249/MSS.0000000000001579.
18. Thomson RL, Buckley JD, Brinkworth GD. Perceived exercise barriers are reduced and benefits are improved with lifestyle modification in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: A randomised controlled trial. *BMC Womens Health.* 2016;16(1). doi:10.1186/s12905-016-0292-8.
19. Wang J, Zhu L, Hu K, et al. Effects of metformin treatment on serum levels of C-reactive protein and interleukin-6 in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis: A PRISMA-compliant article. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(39):e8183. doi:10.1097/MD.00000000000008183.
20. Barber TM, Dimitriadis GK, Andreou A, Franks S. Polycystic ovary syndrome: insight into pathogenesis and a common association with insulin resistance. *Clin Med (Northfield Il).* 2015;15(Suppl_6):s72-s76. doi:10.7861/clinmedicine.15-6-s72.