



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**Síndrome de Ovario Poliquístico. Diagnóstico y  
Farmacoterapia**

Autora: Sara Peral García

Fecha: Junio 2020

Tutora: Sagrario Martín-Aragón

## ÍNDICE

|   | PÁGINA |
|---|--------|
| 1. RESUMEN .....                          | 3      |
| 2. INTRODUCCIÓN .....                     | 4      |
| 3. OBJETIVOS .....                        | 5      |
| 4. METODOLOGÍA .....                      | 5      |
| 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....           | 5      |
| 5.1. ETIOPATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA ..... | 5      |
| 5.2. DIAGNÓSTICO .....                    | 8      |
| 5.3. TRATAMIENTO.....                     | 12     |
| 6. CONCLUSIONES .....                     | 19     |
| 7. BIBLIOGRAFÍA .....                     | 19     |

## 1. RESUMEN

El Síndrome de Ovario Poliquístico es una disfunción endocrino-metabólica altamente prevalente en mujeres en edad reproductiva. Su etiopatogenia es compleja, multifactorial y heterogénea. El exceso de andrógenos es el mecanismo fisiopatológico principal del síndrome, que provoca un impacto negativo en la calidad de vida de la mujer, pues da lugar a alteraciones reproductivas, metabólicas y cosméticas. Los criterios establecidos en el año 2003 en Rotterdam constituyen la base del diagnóstico. El tratamiento tiene como objetivo mejorar los síntomas y signos clínicos derivados del hiperandrogenismo, de la disfunción ovárica y de las complicaciones metabólicas existentes y, por lo tanto, debe ser crónico e individualizado.

Este trabajo se ha realizado mediante una revisión sistemática de la literatura científica vigente para ahondar en la etiología y en el manejo del síndrome.

### Palabras clave:

Síndrome de ovario poliquístico, hiperandrogenismo, inducción de la ovulación.

### ❖ **Abstract**

Polycystic Ovary Syndrome is a highly prevalent endocrine-metabolic dysfunction in women of reproductive age. Its etiopathogenesis is complex, multifactorial and heterogeneous. Excess androgen is the main pathophysiological mechanism of the syndrome, which causes a negative impact on the quality of life of women, as it leads to reproductive, metabolic and cosmetic changes. The criteria established in 2003 in Rotterdam form the basis of the diagnosis. Treatment aims to improve the symptoms and clinical signs derived from hyperandrogenism, ovarian dysfunction and existing metabolic complications and, therefore, should be chronic and individualized.

This work has been carried out through a systematic review of the current scientific literature to deep into the etiology and management of the syndrome.

### Key words:

Polycystic ovary syndrome, hyperandrogenism, ovulation induction.

## 2. INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovario poliquístico (SOP), también denominado hiperandrogenismo ovárico funcional o anovulación crónica hiperandrogénica, es una disfunción endocrino-metabólica de alta prevalencia. Es la causa más común de hiperandrogenismo con una incidencia de un 3% tanto en mujeres adolescentes como adultas. Se estima que está presente en el 75% de las mujeres hirsutas y en el 10% de las mujeres premenopáusicas. En los últimos años se ha podido establecer que este trastorno no sólo está limitado a la mujer en etapa reproductiva, sino que puede manifestarse desde el período prepuberal y quizás antes (1).

Generalmente se manifiesta con ciclos oligo/anovulatorios, hirsutismo y ovarios poliquísticos, junto con una prevalencia considerable de resistencia a la insulina. Aunque la etiología del síndrome aún no se comprende completamente, el SOP se considera un trastorno multifactorial con diversas anomalías genéticas, endocrinas y ambientales. Además, en comparación con la población general, las pacientes con SOP tienen un mayor riesgo de morbilidad por enfermedades metabólicas y cardiovasculares (2).

Las características reproductivas del SOP fueron descritas por Hipócrates en el siglo V a.C. La observación de signos de exceso de andrógenos asociado con anomalías metabólicas, tales como incremento de la grasa visceral, se remonta al siglo XVIII. Morgagni reportó datos anatómicos detallados en 1765, cuando describió a una mujer de 74 años con obesidad severa y aspecto androide. Achard y Thiers publicaron por primera vez en 1921 la relación entre hiperandrogenismo y la resistencia a la insulina en una mujer postmenopáusica, con la descripción de «la diabetes de la mujer barbuda». Fue en 1935, cuando se describió por primera vez este síndrome en un artículo de Irving Stein y Michael Leventhal, titulado «Amenorrea asociada al ovario poliquístico bilateral». En él se describieron siete casos de mujeres con una triada clínica de trastornos menstruales, hirsutismo e infertilidad. Se explicaba que los ovarios de estas pacientes presentaban ciertas características morfológicas particulares tales como, aumento de tamaño, engrosamiento de la túnica albugínea y la presencia de múltiples microquistes situados periféricamente en la zona subcortical ovárica. Por otra parte, presentaban predisposición a la obesidad de distribución androide, que se relacionaba con expresiones de anovulación y de insulino-resistencia (3).

Kierland y colaboradores describieron en 1947 la *acantosis nigricans* que aparecía en mujeres con hiperandrogenismo y diabetes mellitus. A finales de la década de 1960 y principios de 1970 se describieron desajustes en el eje hipotálamo-hipofisario, lo que proporcionó un nuevo enfoque de diagnóstico basado en criterios endocrinos, tales como niveles elevados de LH sérica o la proporción entre los niveles séricos de LH y FSH (3).

### **3. OBJETIVOS**

Se plantea con este trabajo realizar una revisión sistemática y actualizada sobre el síndrome del ovario poliquístico para dar a conocer de forma detallada los factores involucrados en su etiología así como los diferentes criterios de diagnóstico y las posibilidades de tratamiento disponibles.

### **4. METODOLOGÍA**

En la ejecución de este trabajo, se ha realizado una revisión bibliográfica sobre los mecanismos fisiopatológicos del síndrome, la evaluación diagnóstica, su terapia general actual y su terapia más innovadora. Esta revisión se ha llevado a cabo fundamentalmente mediante la utilización de distintas plataformas de bases de datos tales como PubMed, Web of Science, Google Académico, SCiencie Direct, BUCea y la biblioteca electrónica SciELO. La búsqueda de artículos se focalizó en estudios y revisiones actualizadas de revistas de gran difusión e impacto, publicados entre los años 2015-2020.

Además, se han recopilado documentos e informes de páginas web de sociedades científicas y organismos oficiales como la OMS, la Agencia Europea del Medicamento (European Medicines Agency, EMA) o la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

### **5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

#### **5.1 Etiopatogenia y fisiopatología**

La etiología de este síndrome no está completamente clara actualmente debido a su complejidad y heterogeneidad. Se habla, por tanto, de una patología multifactorial.

El hiperandrogenismo es la anormalidad más común presente en las mujeres con SOP. El exceso de andrógenos, tanto ováricos como suprarrenales, es una de las características fundamentales de la fisiopatología del SOP. Entre los grandes factores que explican la etiopatogenia se encuentran: disfunción neuroendocrina, alteración en la foliculogénesis, alteración metabólica, estado inflamatorio crónico, obesidad y actividad simpática alterada (4).

#### **❖ Hiperandrogenismo (2)**

El hiperandrogenismo constituye la alteración hormonal principal del SOP. Tiene un origen multifactorial y es atribuido a los ovarios con la contribución de las glándulas suprarrenales. Se evalúa fundamentalmente por un aumento en la concentración sérica de la testosterona libre y en una disminución de la concentración de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHGB) que contribuye al exceso de andrógenos.

La biosíntesis de andrógenos es mediada por el citocromo P450 17A1 (CYP17), localizado en el retículo endoplásmico, con actividades tanto 17 $\alpha$ -hidroxilasa como 17,20 liasa. Las mujeres con SOP presentan alteraciones transcripcionales y postranccripcionales a este nivel que se traducen en una inhibición relativa de la actividad de 17,20 liasa con respecto a la 17 $\alpha$ -hidroxilasa. Esto conduce a la reducción de la actividad aromatasa, la enzima de las células de la granulosa que convierte los andrógenos en estrógenos.

### ❖ **Disfunción neuroendocrina (2,5,6)**

Las mujeres con SOP presentan una disfunción en el eje hipotálamo-hipofisario. Este eje controla la liberación pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRh) por parte del hipotálamo, la cual actúa sobre las células gonadotropas de la hipófisis para que liberen las gonadotropinas LH y FSH. Ambas gonadotropinas se unen a los receptores situados en las células foliculares. La FSH se une a las células granulosas mientras que la LH lo hace en las células tecales. Las células tecales son las responsables de la producción de andrógenos, que son cedidos a las células granulosas que contienen la enzima aromatasa capaz de sintetizar estradiol. Todo ello depende del estado estrogénico-andrógeno, pues si estos últimos se encuentran en exceso se produce atresia folicular generando inhibina que ejerce una retroalimentación negativa sobre la FSH.

En el SOP, el cociente LH/FSH se encuentra descompensado a favor de la LH debido a un aumento de la amplitud de frecuencia del pulso de liberación de la GnRh por parte del hipotálamo. Esto conlleva una mayor producción de andrógenos por parte de las células tecales. Además, la disminución de FSH provoca una menor actividad de la aromatasa y como consecuencia un aumento en la concentración de andrógenos (hiperandrogenismo). Esta hipersecreción de LH se hace más evidente en pacientes delgadas respecto a las obesas, pues en las obesas parece jugar un papel fundamental el hiperinsulinismo en el aumento de andrógenos y en la anovulación.

### ❖ **Alteración de la foliculogénesis y disfunción ovárica (7)**

En la foliculogénesis de las mujeres con SOP se ve alterado el equilibrio entre los andrógenos, la hormona anti-Mülleriana (AMH) y la FSH, lo que conduce a un paro folicular. La hipersecreción de LH en las células de la teca conduce a producir andrógenos, pero las concentraciones de FSH y la conversión de andrógenos a estradiol son insuficientes, lo que resulta en la falta de selección de un folículo dominante y conduce a la anovulación crónica.

La AMH es secretada por las células de la granulosa y por los folículos pre-antral y antrales. Es una glucoproteína dimérica que actúa sobre el crecimiento y diferenciación de los tejidos e inhibe el reclutamiento folicular inicial y el crecimiento folicular estimulado por FSH. Mujeres con SOP presentan niveles circulantes de esta hormona dos o tres veces mayores a los de mujeres control que no presentan la patología. Las mujeres con SOP presentan un mayor desarrollo de los folículos antrales en comparación con mujeres sanas, y la detención del crecimiento posterior desencadena los ovarios poliquísticos.

### ❖ **Alteración metabólica (6,8,9)**

El trastorno metabólico más frecuente en mujeres con SOP es la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria. Se estima que alrededor del 70% de las pacientes lo sufren. La resistencia a la insulina es la condición patológica por la cual se necesitan mayores cantidades de insulina para que la célula o tejido pueda responder correctamente. Esto conlleva una sobreproducción de insulina por parte de las células  $\beta$  pancreáticas y una hiperinsulinemia compensatoria. Cuando la respuesta de las células  $\beta$  pancreáticas disminuye, la paciente desarrolla intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

La insulina actúa a diversos niveles contribuyendo directamente al hiperandrogenismo. Posee acción co-gonadotropa y estimula la producción de andrógenos por parte de las células tecales del ovario. El exceso de insulina se une al receptor del factor de crecimiento insulinoide tipo 1 (IGF-1), lo que provoca un incremento del efecto de la LH en las células de la teca. Similar parece ser su efecto en las glándulas suprarrenales que aumentan

la secreción de andrógenos inducida por la ACTH. Además, la insulina actúa en el hígado inhibiendo la síntesis de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) y proteína ligadora del factor de crecimiento insulinoide 1 (IGFBP-1) que se traduce en un aumento de la disponibilidad de testosterona y de IGF-1. La sobreexpresión de IGF-1 induce la mayor producción de andrógenos y modula la expresión de aromatasa en las células de la granulosa. La insulina también estimula la actividad del citocromo P450 17A1 (CYP17) y puede producir aumento de andrógenos a nivel ovárico y suprarrenal.

Por otra parte, recientes estudios han demostrado que el SOP produce una alteración en la vía de señalización PI3-quinasa de la insulina que conduce a una menor expresión del transportador GLUT-4 y, por tanto, a una menor captación de la glucosa plasmática por parte del músculo esquelético.

#### ❖ Estado inflamatorio crónico (2,10,11)

Las mujeres con SOP presentan mayor concentración en mediadores inflamatorios, como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ).

La hiperglucemia en mujeres con SOP conduce a un aumento en el estrés oxidativo y a una menor capacidad antioxidante que derivan en un estado inflamatorio con aumento en la liberación de TNF- $\alpha$  y del factor de transcripción NF-kappa B. El TNF- $\alpha$  actúa favoreciendo la resistencia a la insulina al inducir la fosforilación de serina del sustrato receptor de insulina-1 (IRS-1) que provoca una menor expresión del transportador de glucosa GLUT-4. Por tanto, el ambiente inflamatorio favorece la resistencia a la insulina y de esa manera favorece también el exceso de andrógenos.

El TNF- $\alpha$ , además, participa en la regulación ovárica y se expresa en las células del ovario participando en procesos de diferenciación, proliferación y maduración folicular. El incremento de TNF- $\alpha$  contribuye también a una peor calidad de los ovocitos y embriones.

#### ❖ Obesidad (2,12,13)

La obesidad presenta una gran prevalencia en las mujeres con SOP. Ciertos autores proponen que no se trata sólo de una consecuencia debido a la alteración metabólica sino que participa en el origen y etiología del mismo. Los adipocitos actúan como sistemas endocrinos liberando adipocinas que regulan los factores reproductivos y aumentan el riesgo cardiovascular y la resistencia a la insulina.

La leptina es una adipocina que participa en eje hipotálamo-hipófisis-ovario, cuyos niveles se encuentran alterados en el SOP. Determinados estudios han demostrado que participa en la patología del SOP pues reduce los niveles de estradiol e interfiere en el desarrollo folicular.

La adiponectina es también una adipocina, y participa en el mantenimiento de la sensibilidad a la insulina, en la captación de glucosa y en la oxidación de ácidos grasos. Niveles bajos de esta hormona se asocian con la obesidad y la resistencia a la insulina, por lo que podría estar implicada en el proceso del SOP.

#### ❖ Actividad simpática alterada (4)

Se ha propuesto que el incremento de la actividad neuronal simpática podría contribuir a la etiopatogenia del SOP. Dado que, tanto la obesidad como la resistencia a la insulina provocan un aumento del tono simpático, parece razonable pensar que esa excitación neuronal esté involucrada en el origen y desarrollo del síndrome.

En determinados estudios se ha podido observar que las pacientes con SOP, respecto a los controles, presentaban una mayor excreción de normetanefrina y una menor concentración de dihidroxifenilglicol (DHPG), principal metabolito presináptico de noradrenalina. Se sugiere que podría producirse una alteración de la recaptación de noradrenalina en el terminal presináptico o la desaminación a DHPG en el SOP.

#### ❖ Aspectos genéticos (5,14)

Existe un conjunto de factores genéticos que pueden predecir el riesgo de una mujer a padecer el SOP. Las evidencias de los últimos años apuntan a una agregación familiar de mujeres con SOP y la mayoría de los investigadores consideran el SOP como una enfermedad poligénica.

El SOP es una enfermedad que involucra a un alto número de vías bioquímicas que interfieren en la patología. Se están investigando los genes involucrados en la síntesis o transporte de andrógenos, en la acción de gonadotropinas o en los factores implicados en el metabolismo de la insulina, entre otros.

Entre los polimorfismos más destacados se encuentran: a) los de la proteína StAR, que regula el transporte de colesterol participando en la biosíntesis de andrógenos; b) los del receptor GnRHR, que se expresa principalmente en la membrana de las células gonadotropas de la hipófisis anterior; y c) los del gen *PPAR-γ*, el cual participa en la regulación de la sensibilidad a la insulina y en el metabolismo de los lípidos.

Se ha investigado, por tanto, una serie de genes candidatos que podrían intervenir en el desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, los estudios aún se encuentran en una fase inicial.

## 5.2 Diagnóstico

#### ❖ Criterios diagnósticos (6,15,16)

El National Institute of Health (NIH) de los Estados Unidos de Norteamérica llegó en 1990 a un primer consenso para la definición y criterio diagnóstico del SOP. Se estableció que para el diagnóstico del SOP se requería la presencia simultánea de un hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico, más una disfunción ovulatoria, excluyendo siempre otras patologías asociadas que pudieran ser la causa de los síntomas.

En el año 2003 se volvieron a revisar estos criterios con el fin de establecer una definición más inclusiva para aquellas mujeres que, sin presentar hiperandrogenismo, sí presentaban disfunción ovulatoria y morfología de ovario poliquístico. Se establecieron así los criterios de Rotterdam publicados por la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología y la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva. Según este nuevo consenso, la definición del SOP incluye la presencia de al menos dos de los siguientes criterios: hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico, disfunción ovulatoria con oligo-anovulación, y morfología de ovario poliquístico.

Posteriormente, en el año 2006, la Sociedad de Exceso de Andrógenos difiere del consenso anterior y publica que el hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico es una condición *sine qua non* para definir el SOP y, por tanto, para poder diagnosticar el síndrome éste debe incluir los siguientes criterios: hirsutismo y/o hiperandrogenemia, oligo-anovulación y/o ovarios poliquísticos, así como una previa exclusión de patologías asociadas.

Aunque puede diferir según las guías clínicas, es el consenso de Rotterdam el que se toma como base para el diagnóstico del SOP, siendo el recomendado a seguir por la Endocrine Society. Los criterios de este consenso han facilitado la identificación de cuatro fenotipos clínicos de la enfermedad:

Fenotipo I (clásico): Hiperandrogenismo + Oligo-ovulación + MOP\*

Fenotipo II (clásico): Hiperandrogenismo + Oligo-ovulación

Fenotipo III (ovulatorio): Hiperandrogenismo + MOP

Fenotipo IV (no androgénico): Oligo-ovulación + MOP

\*MOP: morfología de ovario poliquístico

#### ❖ Diagnóstico diferencial (17,18)

El diagnóstico diferencial del SOP es amplio y debe incluir todas aquellas patologías endocrinas y cuadros clínicos que puedan ser causa de la presencia de hirsutismo, trastornos menstruales y manifestaciones clínicas similares al SOP tales como la disfunción tiroidea, la hiperprolactinemia, hiperplasia suprarrenal congénita no clásica, amenorrea hipotalámica, tumores virilizantes, síndrome de Cushing o acromegalia. También se debe descartar el embarazo y el consumo de esteroides anabólicos y ácido valproico. En relación a éste último, se incluye en el diagnóstico diferencial pues, se ha informado de una mayor incidencia de hiperandrogenismo y ovarios poliquísticos en mujeres epilépticas. El ácido valproico (VPA) es un fármaco antiepiléptico de amplio espectro considerado como primera opción de tratamiento para la epilepsia generalizada. El VPA se ha asociado con la aparición de trastornos endocrinos reproductivos ya que ejerce un efecto directo en la producción de andrógenos ováricos, en la inhibición del metabolismo de las hormonas sexuales y en la secreción aumentada de LH. Por tanto, contribuye al aumento de los niveles de andrógenos libres en plasma, lo que provoca hiperandrogenismo y trastornos menstruales.

#### ❖ Hiperandrogenismo clínico (1,19)

El hiperandrogenismo se corresponde a la manifestación clínica por el exceso de andrógenos, que puede deberse por un aumento de los niveles circulantes de los mismos, o bien, por un incremento de la sensibilidad de los receptores androgénicos. Entre las manifestaciones se incluye el hirsutismo, la seborrea, el acné y la alopecia androgénica. En los consensos de NIH y Rotterdam se aceptaron como criterios diagnósticos del hiperandrogenismo clínico el hirsutismo, acné y alopecia, mientras que la Sociedad de Exceso de Andrógenos sólo contempla la presencia de hirsutismo.

Así pues, el signo más específico es el hirsutismo, el cual se define como el exceso de vello terminal en las zonas dependientes de andrógenos, tales como abdomen, brazos y muslos, labio superior, mentón o espalda. Para poder evaluar el grado de hirsutismo se sigue la escala de Ferriman-Gallwey modificada que establece que una puntuación superior a 8 indicaría hirsutismo, bajando el punto de corte a 6 para adolescentes y poblaciones con una menor actividad de la 5 $\alpha$ -reductasa cutánea.

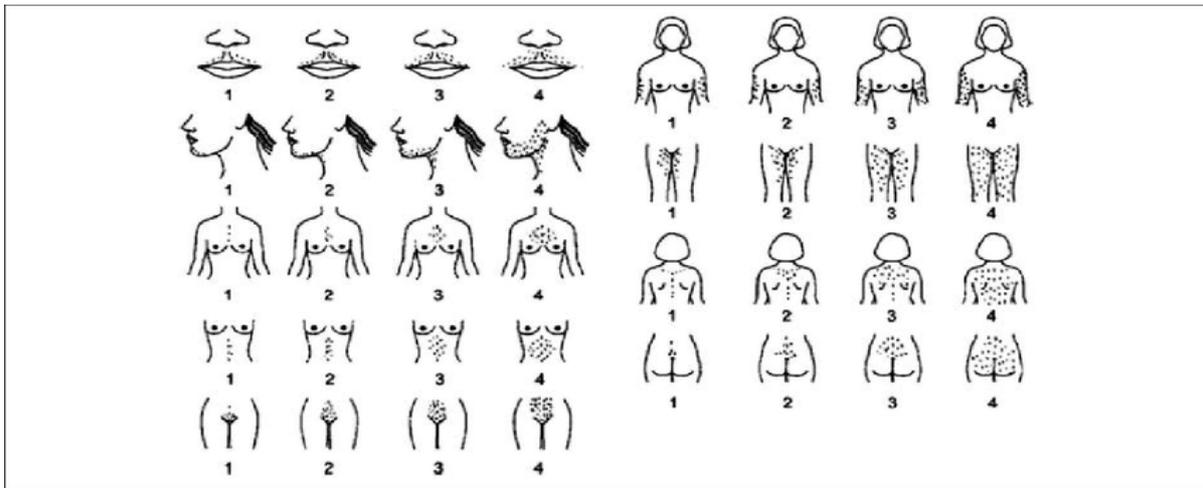


Figura 1: Escala de Ferriman-Gallwey del consenso de Rotterdam: A cada una de las áreas corporales se le asigna una escala de 0 (sin vello) a 4 (francamente virilizado). El grado de hirsutismo se indica mediante la puntuación final que es el resultado de la suma de cada uno de los puntajes correspondiente a cada área corporal (1).

#### ❖ Hiperandrogenismo bioquímico (1,20)

La presencia de hiperandrogenismo bioquímico es aceptada por los tres consensos como un elemento central para el diagnóstico del SOP, con una prevalencia del 60-80%. Se trata de un estudio a nivel de laboratorio de los niveles circulantes de andrógenos en las mujeres sospechosas de SOP.

La testosterona es el andrógeno circulante más importante en la mujer y el de mayor responsabilidad en el hirsutismo por lo que la determinación de esta hormona es uno de los puntos clave para evaluar el hiperandrogenismo. El método estándar para ello es la cromatografía líquida con espectrometría de masas en tándem (LCMS / MS), ya que los inmunoensayos directos no son lo suficientemente precisos. En los resultados hay que tener en cuenta que las concentraciones totales de testosterona están muy influenciadas por la concentración de SHBG, ya que solo en torno al 1-2% de la testosterona se encuentra libre en la circulación. El 65% está unido a SHBG y el resto a la albúmina. Por lo tanto, las mujeres con niveles bajos de SHBG pueden tener niveles normales de testosterona total pero niveles elevados de testosterona libre y biodisponible, que no se advertiría en el diagnóstico.

Por ello, el consenso de Rotterdam sugiere utilizar el índice de andrógenos libres que consiste en la relación entre la testosterona total y su proteína transportadora (SHBG) de acuerdo a la siguiente fórmula:  $\text{Testosterona (nmol)} / \text{SHBG (nmol)} \times 100$  (Valor normal < 4,5).

La terapia anticonceptiva influye en la precisión del diagnóstico pues altera la producción de testosterona y aumenta la de SHBG, reduciendo los niveles de testosterona libre y biodisponible. Por tanto, no se debe realizar el diagnóstico mientras la mujer se encuentre tomando anticonceptivos.

Las mujeres que presentan SOP también pueden presentar niveles elevados de androstenodiona y de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S). La primera es producida por las glándulas suprarrenales y los ovarios, y el segundo por las glándulas suprarrenales por lo que se utiliza como marcador de hiperandrogenismo suprarrenal. Entre las mujeres con SOP con niveles normales de testosterona, aproximadamente un 10-20% pueden tener una

elevación aislada de androstenediona o DHEA-S y se suelen determinar, por tanto, en caso de duda diagnóstica.

También se estudia la concentración de 17 hidroxiprogesterona (17-OHP) pues es el mejor metabolito cuya presencia significativa ayuda a descartar un déficit del enzima 21-hidroxilasa que indicaría una hiperplasia suprarrenal congénita.

#### ❖ **Disfunción ovulatoria (16,21)**

La disfunción de la ovulación ocurre fundamentalmente después de la menarquia y se manifiesta principalmente como una oligomenorrea, definida como la presencia de ciclos menstruales que duran más de 35 días en al menos 6 ciclos por año o menos de 8 ciclos al año, o amenorrea, que es la ausencia de menstruación sin embarazo en al menos 90 días. Se recomienda esperar dos años posteriores a la menarquia para poder usar la disfunción ovulatoria como criterio diagnóstico del SOP.

Menos frecuente es la aparición de polimenorrea, que hace referencia a ciclos menstruales con una duración menor a 21 días, e incluso, la disfunción ovulatoria puede ocurrir en mujeres con periodos menstruales de duración normal, de entre 26 y 35 días. De tal modo que los ciclos menstruales regulares en mujeres que presentan hiperandrogenismo no indican una correcta ovulación, ya que el 40% de las mismas sufren oligoanovulación como revelan los estudios de laboratorio.

Debido a que no hay correlación entre regularidad menstrual y ovulación en pacientes con exceso de andrógenos, el consenso de Rotterdam determina que esta oligoanovulación debe ser estudiada con la determinación de los niveles circulantes de progesterona, requiriéndose <4 ng/ml para la fase lútea teórica del ciclo menstrual para el diagnóstico.

#### ❖ **Morfología de ovario poliquístico (1,16)**

La morfología de ovario poliquístico (MOP) está presente en la gran mayoría de mujeres con SOP, pero no es una característica exclusiva de estas pacientes pues puede presentarse en el 10-20% de mujeres sanas sin hiperandrogenismo y hasta un 30% de adolescentes sanas. Esto hace que el estudio aislado de esta morfología sin evaluar otros criterios clínicos no deba emplearse para el diagnóstico del SOP.

La ultrasonografía, principalmente la transvaginal, es el método empleado para evaluar la presencia de MOP. El diagnóstico se basa en el recuento de folículos antrales (entre 2 y 9 mm de diámetro) y el volumen ovárico en el ultrasonido, realizado durante la fase folicular. Para definir el ovario poliquístico se necesita la presencia de al menos 12 folículos en cada ovario y/o un volumen ovárico aumentado (> 10 ml).

Se debe prestar atención a la terminología empleada, pues los ovarios multiquísticos o multifoliculares, caracterizados por más de 5 folículos y estroma normal, no tienen que ser confundidos con MOP.

#### ❖ **Evaluación del componente metabólico (1,20)**

Las pacientes con SOP presentan determinados trastornos metabólicos como resistencia a la insulina e hiperinsulinemia compensatoria, dislipemia y obesidad, que aumentan el riesgo cardiometabólico y hace necesario realizar una evaluación clínica y antropométrica. Se deben tener en cuenta los hábitos alimenticios y la actividad física de las pacientes así como realizar

un examen físico para detectar signos clínicos de resistencia a la insulina, como la *acantosis nigricans*.

Para el diagnóstico del SOP se debe obtener el perfil bioquímico completo, incluido el perfil hepático y lipídico. Para evaluar la tolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina se realiza el test de sobrecarga oral de glucosa de 75g. Se recomienda que el test se repita cada dos años a no ser que haya otro tipo de comorbilidades y antecedentes que obliguen a realizarlo de manera anual.

Para realizar un control glucémico a largo plazo se opta por la prueba de la determinación de la hemoglobina glicosilada (HbA1c), ya que refleja el promedio de glucosa en sangre durante las 8-12 semanas anteriores.

### 5.3 Tratamiento

El SOP se caracteriza por ser un síndrome multifacético que afecta a múltiples sistemas y que provoca fundamentalmente manifestaciones metabólicas y reproductivas. Es importante a la hora de ajustar el tratamiento, individualizarlo a la paciente, según sus características y deseo de embarazo. El enfoque del tratamiento está orientado al control de las manifestaciones hiperandrogénicas, los trastornos menstruales, las alteraciones metabólicas asociadas y la ovulación para tratar la infertilidad en los casos de mujeres con deseo de embarazo (1,17).

#### ❖ Intervención del estilo de vida (4,22)

La correlación existente entre la obesidad y el SOP hace que una de las medidas de primera línea más importante sea la modificación del estilo de vida. Como norma general, se recomiendan medidas higiénico-dietéticas a todas las pacientes para tratar y prevenir el exceso de peso y evitar un estilo de vida sedentario. Se debe, por tanto, fomentar una dieta hipocalórica y el ejercicio físico pues se ha demostrado que la combinación de la pérdida de peso junto con un ejercicio intenso disminuyen los niveles de andrógenos, aumenta la concentración de SHBG, se normaliza la resistencia a la insulina, así como el metabolismo de gonadotropinas y se favorece la restauración de los ciclos ovulatorios.

#### ❖ Tratamiento de exceso de andrógenos

Anticonceptivos orales (AO). Los preparados con estrógenos y progesterona son considerados la primera línea de acción terapéutica en mujeres de edad reproductiva. Los AO actúan disminuyendo los niveles de andrógenos por diferentes mecanismos. Suprimen la secreción de andrógenos ováricos inhibiendo la secreción de LH; aumentan la concentración plasmática de SHBG disminuyendo los andrógenos libres; y producen una supresión de la síntesis suprarrenal de andrógenos disminuyendo los niveles de DHEA-S alrededor del 30-60%. Además, los AO permiten una descamación regular del endometrio, lo que ayuda a evitar el riesgo de hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio. Los efectos clínicos se hacen notar a partir de los 3 meses de tratamiento. A la hora de elegir el progestágeno a utilizar hay que evitar aquellos con actividad androgénica, como el norgestrel y levonorgestrel, pues exacerbaban las manifestaciones clínicas asociadas al exceso de andrógenos. Se opta, por tanto, por progestinas de actividad antiandrogénica como son la drospirenona o el acetato de ciproterona (1,16,22).

Antiandrógenos. Son un grupo de fármacos que actúan bloqueando el receptor de andrógenos en el folículo piloso y la glándula sebácea. Para la elección del fármaco más adecuado habrá que estudiar cada caso teniendo en cuenta el mecanismo de acción y las reacciones adversas de cada uno. Se pueden clasificar como esteroideos o no esteroideos. Entre los primeros se encuentran el acetato de ciproterona y la espironolactona. Entre los segundos, la flutamida y finasterida. Se utilizan en combinación con AO en caso de hirsutismo moderado-severo después de 6-12 meses de tratamiento con AO, debiéndose usar siempre con terapia anticonceptiva debido a sus efectos teratogénicos y de potenciación de feminización del feto masculino. Los antiandrógenos también se pueden combinar entre sí o con inhibidores de 5 $\alpha$ -reductasa, como la espironolactona con flutamida y el acetato de ciproterona con finasterida, respectivamente (1,22,23).

- *Acetato de ciproterona.* Es un potente antiandrógeno con actividad como progestágeno, pudiendo ser parte de los AO. Posee actividad antigonadotropa y capacidad para inhibir la 5 $\alpha$ -reductasa. Entre sus efectos adversos destacan la disminución de la libido, aumento de peso, hepatotoxicidad o incremento del riesgo de tromboembolismo venoso. Se encuentra comercializado en forma de anticonceptivo asociado al etinilestradiol Diane 35<sup>®</sup> (2 mg de acetato de ciproterona y 35 mg de etinilestradiol).
- *Espironolactona.* Antagonista de la aldosterona que compete con los andrógenos por su receptor. Para el tratamiento del hirsutismo se utilizan dosis de 25-400 mg. Como efecto adverso pueden aparecer síntomas gastrointestinales e irregularidades menstruales.
- *Flutamida.* Antagonista androgénico periférico que a dosis bajas (125 mg/día) presenta un buen perfil de seguridad aunque la función hepática debe controlarse mientras dure el tratamiento.
- *Finasterida.* Inhibidor competitivo de la 5  $\alpha$ -reductasa, impide el paso de la testosterona a dihidrotestosterona, más potente. La dosis de 5 mg/día es la recomendada para el tratamiento en las mujeres hirsutas.

Tratamiento cosmético (16). En términos generales, es aconsejable utilizar medidas dermocosméticas, asociadas o no con el tratamiento farmacológico, dependiendo de la gravedad de los síntomas y la respuesta psicológica de la paciente.

En el tratamiento dermocosmético para el hirsutismo podemos incluir métodos destinados a eliminar el exceso de vello terminal mediante el blanqueamiento o la eliminación con pinzas, afeitado, depilación con cera, fotodepilación con láser o electrólisis. Para el control del acné se pueden usar retinoides o antibióticos. En el caso de alopecia androgenética se puede usar minoxidil tópico y eflornitina para el control del hirsutismo facial.

#### ❖ **Tratamiento de alteraciones metabólicas (16,22,24)**

Obesidad. En muchas ocasiones los cambios en el estilo de vida no son efectivos a largo plazo y las mujeres con SOP con un índice de masa corporal (IMC) por encima de 35 necesitan recurrir a cirugía bariátrica para conseguir los beneficios de la reducción de peso. Para la pérdida de peso también se puede recurrir al tratamiento farmacológico como el uso de agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1RA), aunque los medicamentos contra la obesidad debido a su eficacia, coste y necesidad de administración a largo plazo, generalmente no se recomiendan.

Resistencia a la insulina. Se utilizan fármacos que producen insulino-sensibilización ya que favorecen la normalización de parámetros endocrinos y restauran una correcta foliculogénesis y ovulación, con la consiguiente mejora de las manifestaciones clínicas de las pacientes. Entre los fármacos insulino-sensibilizantes de elección se encuentran:

- *Metformina.* Hipoglucemiante oral del grupo de las biguanidas, tratamiento de primera línea para la diabetes mellitus tipo 2 (DM2).
- *Rosiglitazona.* Fármaco del grupo de las tiazolidindionas usado para el tratamiento de la DM2 cuya función principal consiste en aumentar la tasa de glucosa disponible por el músculo y el tejido adiposo, así como disminuir la producción endógena de glucosa.
- *Pioglitazona.* Fármaco del grupo de las tiazolidindionas, aprobado su uso en combinación con metformina en caso de resistencia severa a la insulina.

El resveratrol, la berberina o el inositol son otros fármacos sensibilizadores de la insulina pero cuya evidencia de eficacia en mujeres con SOP es muy limitada. Los agonistas del receptor GLP-1 sí pueden representar una alternativa atractiva para aquellas pacientes con DM2 y obesidad.

Dislipemia. Las estatinas son los fármacos que se utilizan para tratar las dislipemias al reducir la biosíntesis del colesterol mediante la inhibición competitiva de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA). A pesar de que las estatinas sí mejoran el perfil lipídico de las pacientes y disminuyen los niveles de testosterona en mujeres con SOP, no hay evidencias de que las estatinas mejoren la regularidad menstrual, la tasa de ovulación o el hirsutismo y no hay datos sobre la seguridad a largo plazo en mujeres con SOP.

#### ❖ **Inductores de la ovulación**

Entre las mujeres que presentan oligomenorrea y amenorrea, el síndrome del ovario poliquístico es la causa más común siendo responsable del 30-37% de las amenorreas. El SOP produce manifestaciones de carácter ginecológico y alrededor del 60% de las pacientes tienen problemas de esterilidad, debido sobre todo a la anovulación, por lo que inducir la ovulación es el principal objetivo para las mujeres con deseo de embarazo. Para ello es necesario estimular la formación y ovulación de un solo folículo teniendo en cuenta que para el desarrollo folicular normal es esencial alcanzar un nivel umbral de FSH, por debajo del cual no hay maduración adecuada, y si se sobrepasa de manera excesiva se puede provocar una maduración folicular múltiple. La inducción de la ovulación se consigue mediante dos mecanismos, o bien por acción directa sobre el eje hipotálamo-hipofisario aumentando la secreción endógena de gonadotropinas o por la propia administración de gonadotropinas exógenas que actúan directamente sobre el ovario (22).

#### ➤ Citrato de clomifeno (25-28)

El citrato de clomifeno se ha considerado tradicionalmente como el fármaco de primera línea para tratar la infertilidad en mujeres con SOP anovulatorio. Se trata de un modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM) que posee acción antiestrógena en el hipotálamo induciendo un cambio en la frecuencia del pulso de liberación de la GnRh, incrementando la secreción por parte de la hipófisis de FSH, la cual ejerce su efecto sobre la maduración del ovocito. El metabolismo del clomifeno es complejo, siendo una mezcla racémica de dos isómeros que pueden ejercer efectos variables, teniendo una vida media larga (5-7 días), de

modo que los metabolitos se pueden acumular con el tiempo y repercutir en los efectos de ciclos consecutivos.

La ovulación se consigue aproximadamente en el 80% de los casos, sin embargo, el éxito de embarazo se alcanza en el 30-40% de las ocasiones. Esta discrepancia entre tasas de ovulación y de embarazo puede ser debido al mecanismo de acción antiestrogénico que implica la depleción de receptores estrogénicos, de tal manera que el efecto antiestrogénico prolongado, puede ejercer un efecto perjudicial sobre la calidad y cantidad del moco cervical y el desarrollo endometrial.

Los efectos secundarios del citrato de clomifeno incluyen sofocos, náuseas, mareos y, además, existe una preocupación teórica sobre la aparición de síntomas visuales debido al posible aumento de tamaño de la hipófisis, en cuyo caso el tratamiento debería ser suspendido de inmediato.

Las dosis iniciales de tratamiento son de 50 mg/día durante 5 días desde el segundo hasta el quinto día del ciclo. Si no hay respuesta, la dosis debe aumentarse ya que solo dos tercios de las pacientes responden a 50 mg/día en el primer ciclo. Según el consenso de Rotterdam, la dosis máxima no debe exceder los 150 mg/día, ya que no hay evidencia de eficacia a dosis mayores.

Se ha visto que el tratamiento con este fármaco tiene una tasa elevada (11%) de embarazo múltiple, siendo la probabilidad 10 veces mayor que en una concepción espontánea. Este hecho hace recomendable someter a una monitorización con ultrasonido para evaluar la respuesta ovárica y detectar el desarrollo multifolicular.

➤ Letrozol (26-29)

El letrozol es un inhibidor de la aromatasa que se administra a mujeres con SOP para inducir la ovulación como una alternativa terapéutica para evitar el efecto antiestrogénico del citrato de clomifeno en el endometrio. Al inhibir la aromatasa, se reduce la conversión periférica de andrógenos a estrógenos en la célula de la granulosa ovárica, lo que genera una reducción de las concentraciones séricas de estrógenos, que provoca un efecto *feedback* sobre el eje hipotálamo-hipofisario, aumentando la secreción de gonadotropinas que da lugar a la maduración folicular. El tratamiento con letrozol además tiene un menor riesgo de desarrollo de múltiples folículos en comparación con el citrato de clomifeno.

Entre sus efectos adversos podemos encontrar los sofocos, aunque en menor grado que con el SERM debido a una menor vida media, astenia, trastornos gastrointestinales, dolor de cabeza y dolor de espalda. Se ha asociado el letrozol a un mayor riesgo de malformaciones congénitas, como cardíacas y esqueléticas fetales, aunque los estudios que lo reflejan no han sido publicados en su totalidad y no parecen tener una suficiente significación estadística. La dosis recomendada es de 5 ó 7,5 mg/día durante 5 a 10 días, comenzando 3-7 días después de la menstruación.

El letrozol es propuesto como una terapia farmacológica de segunda línea en mujeres resistentes al citrato de clomifeno, y como una terapia de primera línea para la inducción de la ovulación en mujeres con SOP y un IMC mayor de 30 kg/m<sup>2</sup> dada la mayor tasa de nacimientos vivos en comparación a lo logrado con citrato de clomifeno.

➤ Gonadotropinas (6,26,27)

El tratamiento con gonadotropinas, FSH o gonadotropina menopáusica humana (HMG) se usa como tratamiento farmacológico alternativo en mujeres con SOP en las que ni el citrato de clomifeno ni el letrozol han resultado ser efectivos.

Existen diferentes esquemas del manejo del tratamiento con gonadotropinas y de monitorización del ciclo que están orientadas fundamentalmente a lograr ciclos mono-ovulatorios. Debido a que las mujeres con SOP tienen un mayor riesgo de eventos adversos por el uso de gonadotropinas, como el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) y el embarazo múltiple, ya que presentan una población de folículos antrales dos veces más sensibles a FSH que las mujeres sanas, se deben seguir regímenes de dosis bajas.

La dosis inicial habitual es de 50 a 75 UI durante 2 semanas con un aumento de 25 a 37,5 UI por semana en caso de no haber respuesta. Si se produce el desarrollo del folículo, se mantiene la misma dosis hasta que el tamaño del folículo alcanza los 18-20 mm, seguido de la inducción de la maduración folicular final con gonadotropina coriónica humana o LH.

➤ Metformina (6,26,28)

El uso de la metformina como tratamiento de la esterilidad se ha discutido muy ampliamente por los expertos en los últimos años. Como consecuencia de la relación de la insulino-resistencia y la anovulación se sugiere que la reducción de los niveles de insulina tiene gran relevancia para el tratamiento de mujeres con SOP. La metformina actúa como un agente sensibilizador de la insulina disminuyendo los niveles de glucosa plasmática, favoreciendo la captación de glucosa en hígado, tejido adiposo, músculo esquelético y ovarios.

Determinados estudios establecieron una asociación entre el uso de metformina y una reducción de andrógenos circulantes y una mejora de las tasas de ovulación en comparación con las del placebo. Aun así, los estudios comparativos entre la metformina y el citrato de clomifeno han demostrado que las tasas de embarazos son significativamente más bajas con el tratamiento de metformina. Por lo tanto, no se recomienda como fármaco de primera línea para la infertilidad ovulatoria aunque sí puede estar indicada como terapia adyuvante en combinación con el citrato de clomifeno, sobre todo, mostrando una mejora de las tasas de nacimientos vivos en las mujeres obesas.

❖ **Tratamiento quirúrgico** (6,27)

La cirugía ha sido históricamente el primer tratamiento conocido para la infertilidad de mujeres con SOP, aunque estas intervenciones se abandonaron gradualmente en favor de la terapia farmacológica. La aparición de la diatermia ovárica laparoscópica (LOD) en sustitución a la tradicional resección de cuña ovárica, ha vuelto a situar a la opción quirúrgica como una alternativa eficaz para aquellas mujeres resistentes al tratamiento farmacológico. La técnica consiste en una punción selectiva de los ovarios y ha demostrado que con la restauración de la actividad ovárica se produce un descenso de las concentraciones de testosterona y LH. Se considera una opción rentable en comparación con otros métodos de inducción de la ovulación y además presenta bajo riesgo de embarazo múltiple.

### ❖ Reproducción asistida (30)

La fecundación *in vitro* (FIV) es una alternativa en mujeres con SOP anovulatorio cuando fracasan los tratamientos inductores de la ovulación o si hay otros factores adicionales como daño en las trompas o subfertilidad masculina. Las mujeres que requieren FIV tienen un riesgo elevado de síndrome de hiperestimulación ovárica, por lo que se hace necesario adoptar estrategias para disminuir el riesgo. Se opta por protocolos de administración de antagonistas de GnRh o el uso de metformina, que antes o durante la estimulación ovárica controlada para la FIV en mujeres con SOP, ha demostrado reducir el riesgo de hiperestimulación ovárica.

### ❖ Nuevas investigaciones y terapias

#### Citrato de clomifeno vs letrozol (28)

Tradicionalmente se ha considerado al citrato de clomifeno como primera opción de tratamiento de la infertilidad de mujeres con SOP, mientras que el letrozol se reservaba como segunda alternativa para aquellas pacientes resistentes a citrato de clomifeno. Sin embargo, recientemente se ha realizado un ensayo doble ciego y multicéntrico para evaluar la eficacia del letrozol en comparación con citrato de clomifeno, no solo para determinar la ovulación sino el embarazo. Se partió de una muestra grande de 1500 pacientes y se observó que las mujeres con SOP que recibieron como tratamiento letrozol tuvieron una mayor tasa de nacidos vivos que aquellas que recibían citrato de clomifeno (27.5 vs 19.1%,  $p = 0.007$ , RR 1.44, IC 95% 1.10–1.87), para todos los IMC y sin diferencia entre las tasas de aborto espontáneo. Por tanto, estos datos ponen sobre la mesa la posibilidad de considerar el letrozol como el tratamiento farmacológico de primera línea para la inducción de la ovulación en el SOP.

➤ *Efectos del letrozol y del clomifeno en la expresión de ligandos de Wnt3, Wnt7a y Wnt8b en el endometrio proliferativo de mujeres con SOP (31)*

En las pacientes con SOP, la vía Wnt que juega un papel importante en la homeostasis tisular, se encuentra alterada. En el endometrio, la activación de la vía de señalización Wnt/ $\beta$ -catenina desempeña funciones clave para la proliferación celular, la diferenciación, la motilidad, la supervivencia, la implantación del embrión, y el desarrollo de la placenta. Durante el ciclo menstrual, esta vía se encuentra activada por el estrógeno e inhibida por la progesterona. La expresión de ligandos Wnt3, Wnt7a, y Wnt8b activan la ruta durante el desarrollo endometrial.

El tratamiento con citrato de clomifeno ha demostrado presentar grandes diferencias entre las tasas de ovulación y las tasas de embarazo, explicada por su acción anti-estrogénica en el endometrio, dando lugar a una reducción en el grosor y desarrollo endometrial. Debido a la importancia del epitelio endometrial en la implantación embrionaria, y en los efectos de la ruta Wnt en el endometrio, se ha propuesto que estos efectos secundarios del citrato de clomifeno sean debidos a cambios en la expresión de los ligandos Wnt. Para ello se ha llevado a cabo un estudio que evalúa la expresión de estos ligandos en mujeres con SOP tratadas con citrato de clomifeno en comparación con las tratadas con letrozol. La resolución del estudio concluyó que hay diferencias significativas en la expresión de diferentes ligandos Wnt comparando los dos tratamientos. Con citrato de clomifeno se observa una menor expresión de Wnt3, Wnt7a, y Wnt8b, en comparación con letrozol, que puede estar asociado no sólo con un menor grosor y desarrollo endometrial sino también con bajas tasas de embarazos.

### Acupuntura (10,30)

Recientemente, el uso de la acupuntura en endocrinología reproductiva e infertilidad ha ganado popularidad en todo el mundo. La acupuntura puede suprimir la secreción suprarrenal de cortisol y modular la secreción central de  $\beta$ -endorfina, lo que influye en la liberación de GnRh. Un ensayo controlado aleatorizado demostró que la electroacupuntura de baja frecuencia ayuda a mejorar la frecuencia menstrual y reducir los niveles circulantes de testosterona, AMH y volumen ovárico en mujeres con SOP. Estudios experimentales en animales sugieren que esta técnica podría ser beneficiosa para mejorar la sensibilidad a la insulina. Otros estudios indican que hay discrepancias en los resultados lo que hace conveniente realizar ensayos adicionales.

### Omega-3 (32)

Estudios actuales muestran que los trastornos metabólicos en pacientes con SOP pueden mejorar mediante la intervención dietética con compuestos con carácter antiinflamatorio presentes en alimentos. Entre ellos se encuentran los ácidos grasos omega-3, que pueden jugar un papel importante en la regulación inmune, la sensibilidad a la insulina, la diferenciación celular y la ovulación. Se ha demostrado que reducen la síntesis de prostaglandinas mediante la inhibición competitiva de la COX-2 y aumentan la actividad de las enzimas antioxidantes, pudiendo mejorar el trastorno de foliculogénesis causada por el estrés oxidativo y la hiperinsulinemia en mujeres con SOP. Se necesitan ensayos con un tamaño de muestra mayor y de larga duración para confirmar estos efectos.

### Melatonina (10,33)

La melatonina puede participar en la fisiología reproductiva femenina mediante sus efectos mediados por sus receptores en hipotálamo, hipófisis y ovario. Es un potente captador de radicales libres que ejerce una acción protectora en los órganos reproductores femeninos, participando en la protección del ovocito frente al estrés oxidativo, particularmente en el momento de la ovulación. Estudios revelan que el tratamiento con melatonina durante 6 meses podría restaurar el ciclo menstrual en las pacientes con SOP. Así, la melatonina en estas mujeres puede mejorar la calidad del ovocito y el embrión, aumentar el número de ovocitos maduros, reducir la obesidad y mejorar el estado pro-inflamatorio en el desarrollo de insulino-resistencia.

### Maduración *in vitro* (22,30)

La maduración *in vitro* (MIV) implica la recuperación de ovocitos inmaduros de ovarios no estimulados o mínimamente estimulados. Las ventajas frente al FIV son el menor coste, la mayor simplicidad y la ausencia de riesgo de hiperestimulación ovárica. Sin embargo, la MIV en comparación con la FIV convencional produce significativamente menos ovocitos maduros y menor tasa de implantación, lo que hace que por ahora no haya datos suficientes para recomendar el uso de MIV en el manejo del SOP anovulatorio, aunque si se alberga como una alternativa de futuro, pues se está investigando para mejorar el protocolo y éxito de esta técnica.

## 6. CONCLUSIONES

El SOP se considera un trastorno multifactorial, en el que confluyen aspectos genéticos, metabólicos, endocrinos y ambientales. Las tres hipótesis centrales de su etiopatogenia son: a) disfunción de la secreción de las gonadotropinas con hipersecreción de la hormona luteinizante; b) resistencia a la insulina; y c) disfunción ovárica. Todas ellas conducen a un exceso de andrógenos característico de la enfermedad.

El diagnóstico del SOP se realiza atendiendo a los criterios de Rotterdam, por los que se requiere la presencia de al menos dos de los siguientes tres hallazgos: hiperandrogenismo, disfunción ovulatoria y ovarios poliquísticos. Este diagnóstico se basa en la combinación de características clínicas, bioquímicas y ultrasonográficas, y debe ser planteado clínicamente y confirmado bioquímicamente.

El tratamiento debe ser personalizado y centrado en el perfil de cada paciente. Los anticonceptivos orales, antiandrógenos y metformina forman parte de los tratamientos más habituales para estas mujeres. En caso de deseo de embarazo, se opta por terapias para inducir la ovulación. En la mayoría de casos se escogen fármacos que se dirigen al eje hipotalámico-hipofisario-ovárico. Letrozol se encamina hacia la sustitución de citrato de clomifeno como la opción de primera elección para la mujer con deseo de quedar embarazada.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Sir P.T, Preisler R.J, Magendzo N.M. Síndrome de ovario poliquístico, diagnóstico y manejo. Revista Médica Clínica Las Condes. 2013; 24(5):818-826. [Online] En: Elsevier, disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-sindrome-ovario-poliquistico-diagnostico-manejo-S0716864013702293>
- (2) De Leo V, Musacchio M.C, Cappelli V et al. Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update. Reproductive Biology and Endocrinology. 2016; 38. [Online] En: PubMed, disponible en: <https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12958-016-0173-x>
- (3) Barba E. Síndrome de ovario poliquístico. Rev Mex Patol Clin Med Lab. 2019; 66 (2): 107-123.
- (4) Ibáñez L, Oberfiel S.E, Witchel S, Auchus R.J, Chang R.J et al. An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. Horm Res Paediatr. 2017; 88:371-395. [Online] En:PubMed, disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/479371>
- (5) Aibar L, Acevedo B, Bernabeu A, Bosch E, Calaf J, Callejo J et al. Sociedad Española de Fertilidad. Síndrome del ovario poliquístico. 2<sup>o</sup> edición. Editorial Médica Panamericana; 2012.
- (6) Silva R. Infertility and polycystic ovary syndrome. Revista Médica Clínica Las Condes. 2010; 21(3):387-396. [Online] En:BUcea, disponible en:<https://www-sciencedirect-com.bucm.idm.oclc.org/science/article/pii/S0716864010705496>
- (7) Sighinolfi G, Radi D, Argento C et al. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). Human Reproduction Update. 2010; 16(2): 113-130.

- (8) Rosenfiel R.L, Ehrmann D.A. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev.* 2016; 37(5):467-520. [Online] En: PubMed, disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5045492/>
- (9) Barber T.M, Dimitriades G.K, Andreou A, Franks S. Polycystic ovary syndrome: insight into pathogenesis and a common association with insulin resistance. *Clin Med (Lond).* 2016; 16(3): 262–266. [Online] en: PubMed, disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5922706/>
- (10) Patel S. Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 2018; 182:27-36.
- (11) González F. Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: Underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction. *Steroids.* 2012; 77(4):300-305. [Online] En: PubMed, disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3309040/>
- (12) Delitala A.P, Capobianco G, Delitala G, Cherchi P.L, Dessole S. Polycystic ovary syndrome, adipose tissue and metabolic syndrome. *Archives of Gynecology and Obstetrics.* 2017; 296:405-419. [Online] En: BUCea, disponible en: <https://link-springer-com.bucm.idm.oclc.org/article/10.1007%2Fs00404-017-4429-2>
- (13) Bustamante-Zuluaga C, Vergara-Quintero F, Díaz-Yúñez. Association between adiponectin and polycystic ovary syndrome: review of the literatura. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología.* 2013; 64(2):190-198. [Online] En: SciELO, disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcog/v64n2/v64n2a09.pdf>
- (14) Chen Y, Fang S-Y. Potential genetic polymorphisms predicting polycystic ovary syndrome. *Endocr Connect.* 2018; 7(5):187-195. [Online] En: PubMed, disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5937197/>
- (15) Merino P, Schulin-zeuthen C, Codner E. Current Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome: Expanding the phenotype but generating new questions. *Rev Méd Chile.* 2009; 137(8): 1071-1080. [Online] En: SciELO, disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872009000800012](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872009000800012)
- (16) Ortiz-Flores E, Luque-Ramírez M, Escobar-Morreale H. Polycystic ovary syndrome in adult women. *Medicina Clínica (english version).* 2019; 152(11):450-457. [Online] En: Science Direct, disponible en: <https://www.sciencedirect-com.bucm.idm.oclc.org/science/article/pii/S2387020619301214>
- (17) Williams T, Mortada R, Porter S. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. *Am Fam Physician.* 2016; 94(2):106-13. [Online] En: PubMed, disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27419327?dopt=Abstract>
- (18) Verrotti A, D'Egido C, Mohn A, Parisi P, Chiarelli F. Antiepileptic drugs, sex hormones, and PCOS. 2011; 55(2):199-211. [Online] En: PubMed, disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21204821>
- (19) Legro R.S, Arslanian S.A, Ehrmann D.A, Hoeger K.M, Murad M.H, Pasquali R, Welt C.K. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(12): 4565–4592.

- (20) Karakas S.E. New biomarkers for diagnosis and management of polycystic ovary syndrome. *Clínica Chimica Acta*. 2017; 471: 248-253. [Online] En: BUCea, disponible en: <https://www-sciencedirect-com.bucm.idm.oclc.org/science/article/pii/S0009898117302358>
- (21) Merino P.M, Schulin-Zeuthen C, Canonni B.G. Polycystic ovary syndrome: diagnosis during adolescence. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2015; 26(1):88-93. [Online] En: Science Direct, disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864015000140>
- (22) Checa M.A, Espinós J.J, Matorras R. Síndrome del ovario poliquístico. 2ª edición. Madrid. Editorial Médica Panamericana; 2006.
- (23) Pfeiffer M.L. Polycystic ovary síndrome: An update. *Nursing2019*. 2019; 49(8):34-40.
- (24) Raval AD, Hunter T, Stuckey B, Hart RJ. Statins for women with polycystic ovary syndrome not actively trying to conceive. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;10.
- (25) Clomifeno citrato. Ficha técnica del medicamento. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). 2016.
- (26) Richard S, Legro MD. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome: Current options. *Obstetrics and gynaecology*. 2016; 37:152-159. [Online] en BUCea, disponible en: <https://www-sciencedirect-com.bucm.idm.oclc.org/science/article/pii/S1521693416300736>
- (27) Tanbo T, Mellembakken J, Bjercke S, Ring E, Abyholm T, Fedorcsak P. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *AOGS*. 2018; 97(10): 1162-1164,47. [Online] en PubMed, disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/aogs.13395>
- (28) Bellver J, Rodríguez-Tabernero L, Robles A, Muñoz E et al. Polycystic ovary syndrome throughout a woman's life. *J Assist Reprod Genet*. 2018; 35(1): 25–39. [Online] en PubMed, disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5758469/>
- (29) Letrozol. Ficha Técnica del medicamento. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). 2019.
- (30) Balen A.H, Morley L.C, Misso M, Franks S, Legro R.S, Wijeyaratne C.N et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Human Reproduction Update*. 2016; 22(6):687-708. [Online] en PubMed, disponible en: <https://academic.oup.com/humupd/article/22/6/687/2420598>
- (31) Mehdinejadi S, Amidi F, Mehdizadeh M, Barati M, Safdarian L et al. The effects of letrozole and clomiphene citrate on ligands expression of Wnt3, Wnt7a, and Wnt8b in proliferative endometrium of women with Polycystic ovarian syndrome. *Gynecological Endocrinology*. 2018; 34(9):775-780.
- (32) Yang K, Zeng L, Bao T, Ge J. Effectiveness of Omega-3 fatty acid for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018; 16: 27.
- (33) Mojaverrostami S, Asghari N, Khamisabadi M, Khoei H.H. The role of melatonin in polycystic ovary syndrome: A review. *Int J Reprod Biomed (Yazd)*. 2019; 17(12): 865–882. [Online] en PubMed, disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6943797/>