

Actualización sobre el tratamiento de la infertilidad en el síndrome de ovario poliquístico SOP

Update on the treatment of infertility in polycystic ovary syndrome PCOS

Aillón-Maroto, Iveth^{a,c} , Recalde-Navarrete, Ricardo^b ,

- a. Universidad Técnica de Ambato, Tungurahua, Ecuador. ivethaillon789@gmail.com
- b. Universidad Técnica de Ambato Tungurahua, Ecuador. rj.recalde@uta.edu.ec
- c. Correspondencia: Iveth Aillón-Maroto, ivethaillon789@gmail.com

Resumen

Introducción: El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una endocrinopatología con etiología multifactorial, presenta diferentes manifestaciones entre ellas el hirsutismo, obesidad, trastornos menstruales, infertilidad, ocasionada por la anovulación. **Metodología:** Se efectuó una revisión de la literatura médica descriptiva y retrospectiva de artículos científicos publicados hasta enero de 2021. Se realizó la búsqueda de artículos en las bases de datos como: PubMed, Scielo, Cochrane y Scopus. **Resultados :** A lo largo del tiempo se han creado diferentes criterios diagnósticos, los más usados actualmente son los criterios de Rotterdam y el tratamiento se lo realiza de manera individualizada, de acuerdo a la necesidad o requerimiento de la paciente. Existen distintos tratamientos para el SOP que corrigen distintas alteraciones de la enfermedad y suelen ser usados solos o en combinación. Si la necesidad de la paciente es concebir no solo recibirá un tratamiento farmacológico, sino un manejo con base en mejorar el estilo de vida y disminuir su peso ya que ello junto con otros factores influye significativamente en la anovulación femenina. **Conclusión:** En el escenario actual gran parte de los pacientes son obesas por lo que se necesita promover cambios en el estilo de vida. El tratamiento de primera línea para los trastornos de la ovulación se basa en los anticonceptivos orales, andrógenos en hirsutismo, los antidiabéticos orales en casos de resistencia a la insulina e infertilidad. Cabe destacar, que

Citation: Aillón-Maroto I., Recalde-Navarrete, R. Actualización sobre el tratamiento de la infertilidad en el síndrome de ovario poliquístico SOP. *Revista Ciencia Ecuador* 2023, 5, 22. <http://dx.doi.org/10.23936/rce>

Received: 30/01/2023
 Accepted: 05/04/2023
 Published: 05/04/2023

Publisher's Note: Ciencia Ecuador stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2023 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

solo la metformina se acepta como tratamiento de infertilidad en pacientes que suelen ser resistentes a la insulina.

Palabras claves: Ovario Poliquístico, Infertilidad, Hiperandrogenismo, Obesidad, Resistencia a la Insulina.

Abstract

Introduction: Polycystic ovarian syndrome (PCOS) is an endocrinopathy with multifactorial etiology, it presents different manifestations, including hirsutism, obesity, menstrual disorders, infertility, caused by anovulation. **Methodology:** A review of the descriptive and retrospective medical literature of scientific articles published up to January 2021 was carried out. The search for articles was carried out in databases such as: Pub-Med, Scielo, Cochrane and Scopus. **Results:** Different diagnostic criteria have been created over time, the most currently used are the Rottman criteria and the treatment is carried out individually, according to the patient's need or requirement. There are different treatments for PCOS that correct different alterations of the disease and are usually used alone or in combination. If the patient needs to conceive, she will not only receive pharmacological treatment, but management based on improving lifestyle and reducing her weight, since this, together with other factors, significantly influenced female anovulation. **Conclusion:** In the current scenario, a large part of the patients are obese, so it is necessary to promote changes in lifestyle. The first-line treatment for ovulation disorders is based on oral contraceptives, androgens in hirsutism, oral antidiabetics in cases of insulin resistance and infertility. It should be noted that only met-formin is accepted as infertility treatment in insulin resistant patients.

Keywords: Polycystic ovary, Infertility, Hyperandrogenism, Obesity, Insulin resistance.

Introducción

El síndrome de ovario poliquístico se considera una alteración patológica ocasionada en el sistema endocrino en pacientes de sexo femenino. En efecto, esta patología en la etapa reproductiva de la mujer presenta alta prevalencia, aproximadamente hasta el 15% a nivel mundial. De hecho, la prevalencia del síndrome de ovario poliquístico no presenta gran variabilidad a nivel de los diferentes países europeos, aproximadamente entre el 6.8 % al 8 % de casos (1,2).

En América del Norte presenta similar prevalencia y en Estados Unidos se ha evidenciado aproximadamente hasta el 6 %. Mientras que en América Latina presenta mayor prevalencia, del 5 % al 15% en la etapa reproductiva. En Chile, se ha descrito una prevalencia del 12 %. Cabe recalcar, que en Ecuador no registra datos sobre la prevalencia del SOP, a pesar de ello, al presentar características étnicas similares a países de América Latina, puede estimarse similar prevalencia (3). En efecto, un estudio realizado en Ecuador, Ambato, a 250 pacientes durante cuatro años en el Hospital Regional Docente Ambato detalló que 178 pacientes presentaron diagnóstico definitivo de SOP. En particular, se observó mayor incidencia en edades comprendidas desde los 20 a los 39 años, y en mujeres de 40 a 60 años de edad (1).

La infertilidad anovulatoria representa el 30 % de la infertilidad y el 90 % de casos se relacionan al SOP. Estas pacientes presentan predisposición de alteraciones ováricas que generan infertilidad o resultados negativos en el embarazo. Además, se han evidenciado factores que dificultan la fertilidad en la mujer como el sobrepeso, hiperandrogenismo, y presentar una elevada concentración de hormona leutinizante. En consecuencia, se recomienda a las mujeres que presentan SOP realizarse una prueba de fertilidad en el caso que luego de seis meses de planificación no alcancen un embarazo (4,5).

El SOP evidencia heterogénea presentación clínica. Entre los signos y síntomas destacan las alteraciones de la menstruación, obesidad, hirsutismo e infertilidad. Cabe

mencionar, que su etiología es de carácter multifactorial relacionado a una inadecuada secreción de insulina, insulinoresistencia e hiperandrogenismo (1,2,3).

Debido a la etiología multifactorial del SOP se dificulta el diagnóstico. Asimismo, se asocia a enfermedades de tipo metabólico. Considerando los criterios usados para su diagnóstico, los más comunes son los criterios de Rotterdam, entre los que sobresale la ecografía de ovarios (2,6). El tratamiento se administra de forma individualizada con base en la corrección de las alteraciones menstruales y el deseo de embarazo. Es decir, el tratamiento se basa en la necesidad de la paciente (6).

Para el tratamiento de la infertilidad a causa del SOP se han estudiado tratamientos conductuales, médicos y quirúrgicos (7). En efecto, el manejo de fertilidad se basa principalmente en el tratamiento de la anovulación. A pesar de ello, las mujeres con SOP presentan otras comorbilidades, como por ejemplo un incremento del índice de masa corporal, síndrome cardiometabólico y trastornos de salud mental (7).

Materiales y métodos

Se efectuó una revisión de la literatura médica descriptiva y retrospectiva de artículos científicos y documentos publicados por sociedades científicas dedicadas al diagnóstico y tratamiento del SOP, publicadas hasta enero de 2021. Se excluyeron aquellos artículos cuya fecha de publicación fuera anterior a 2017. Como parte de una revisión sistemática, se incluyeron 29 artículos que detallan la etiología, la epidemiología, el diagnóstico y el tratamiento enfocado a la infertilidad en síndrome de ovario poliquístico. Se realizó la búsqueda de artículos en las bases de datos como: PubMed, Scielo, Cochrane y Scopus. Se excluyeron resúmenes, estudios no publicados, estudios con muestras pequeñas y estudios con escasa validez interna y externa.

Resultados

Definición

El síndrome de ovario poliquístico se considera una alteración relacionada al trastorno endócrino-metabólico. Asimismo, se caracteriza por ocasionar sintomatología

variada que afecta a la mujer durante su etapa reproductiva. De hecho suele presentarse desde la pubertad (6).

Etiología

La etiología del SOP, se considera multifactorial y compleja. En efecto, abarca procesos ambientales, neurológicos, metabólicos, suprarrenales y ováricos; existiendo una correlación entre ellos. De hecho, la insulinoresistencia guarda una estrecha relación con el desarrollo del SOP. Se ha descrito también para su aparición factores genéticos, pero aún se requiere sustentar pruebas genéticas para obtener su diagnóstico (8).

Fisiopatología

El SOP circumscribe factores ambientales y genéticos desencadenantes de alteraciones neuroendocrinas, metabólicas y a nivel de la esteroidogénesis (8). En particular, la obesidad se considera un factor ambiental que sustenta una gran relación con el SOP, genera mayor predisponibilidad al presentar elevados niveles séricos de andrógenos, favoreciendo el almacenamiento de tejido adiposo. En efecto, se ocasiona una sobre estimulación y secreción de andrógenos ováricos y suprarrenales. Asimismo, el hiperandrogenismo (HA) ovárico favorece al trastorno de la secreción pulsátil de la hormona gonadotropina GnRH, presentando una liberación anormal de esta hormona, ocasionando una alteración neuroendocrina caracterizada por el incremento de la producción de la hormona luteinizante (LH) y una reducida producción de la hormona folículo estimulante (FSH) por lo que sus niveles se encuentran normales o reducidos (6,8).

El HA representa la excesiva actividad de las células de la teca a causa de la combinación de la insulina y la LH. Estas células presentan un defecto genético de la enzima P450c17 en las pacientes que presentan SOP. Dicha enzima se encuentra implicada en la síntesis de andrógenos y en el metabolismo de la glucosa, lo que desencadena el incremento de la actividad de las células tecaes en relación al HA y la insulinoresistencia asociada. El HA resultado del incremento excesivo de andrógenos colabora a la prolongación de la insulinoresistencia con la progresión de hiperinsulinemia e incremento de peso, debido a la inhibición de la acción de la insulina a nivel hepático (8,10).

Al presentarse varios eventos vinculados con el incremento de insulina se genera empeoramiento del HA ocasionando mayor producción en los ovarios de andrógenos y disminuyendo la producción de globulina transportadora de las hormonas sexuales a nivel hepático. En consecuencia, se incrementan los niveles de testosterona, causando el incremento de la fracción circulante de andrógenos (6,9,10).

La LH estimula de manera directa la secreción de andrógenos ováricos, que puede encontrarse elevada a causa de una alteración de retroalimentación negativa del eje hipotálamo hipofisiario a causa del incremento excesivo de andrógenos, ocasionando el incremento de la secreción pulsátil de la GnRH. Por otra parte, la insulina participa en el incremento de la secreción de la LH al generar estímulos en las células gonadotropas adenohipofisarias (9).

La obesidad se presenta en aproximadamente el 50 % de pacientes que padecen de SOP. La insulinoresistencia por su parte afecta a un tercio de mujeres delgadas con SOP. También se ubica entre los factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, dislipidemias y diabetes mellitus. En particular, la disfunción de la esteroidogénesis y foliculogénesis ovárica se caracteriza por un trastorno en la síntesis de andrógenos, determinado por el citocromo P450C17 a nivel del ovario, así como en la suprarrenal. El incremento de esta hormona ocasiona aumento de los andrógenos ováricos y adrenales. Los andrógenos ováricos ocasionan alteración en el desarrollo folicular, deteniendo su crecimiento y ocasionando la incapacidad de seleccionar un folículo dominante (8,9).

El incremento androgénico, favorece el crecimiento folicular ovárico. La FSH en presencia de la insulina, incrementa la acción de los receptores de la LH, interviene en la acción de los transportadores de glucosa y de la división celular ocasionando arresto folicular, luteinización precoz, y HA. De hecho, con la luteinización precoz los folículos no se multiplican, deteniendo el crecimiento folicular, alterando la selección del folículo dominante, lo que ocasiona anovulación (9).

Las células de la granulosa secretan hormona antimulleriana (HAM) en los ovarios, lo que es primordial para tener un desarrollo folicular e inhibe el reclutamiento de los folículos primordiales. La HAM genera impedimento de la secreción de FSH y la actividad de la aromatasa ocasiona que no se presente una ovulación multifolículo-

lar. En mujeres con SOP, la cantidad de folículos primordiales es la misma en comparación a mujeres sin SOP. A pesar de ello en las mujeres con SOP se evidencia un incremento en la cantidad de folículos primarios y secundarios detenidos en su desarrollo y presentan respuesta al estímulo de las gonadotropinas. En la edad temprana de mujeres con SOP se encuentra la producción de HAM reducida, fomentando el acumulo de folículos en crecimiento (7-9).

A nivel lipídico las alteraciones que presentan serían ocasionadas por la testosterona, debido a que estimula la lipólisis, incrementando la acumulación de ácidos grasos libres móviles, los que reprimen la acción de la insulina e imposibilitan la obtención en el músculo esquelético de glucosa (9). Así mismo, en pacientes con SOP que presentan sobrepeso u obesidad pueden evidenciarse niveles férricos diferentes, a causa del estrés oxidativo e incremento de marcadores inflamatorios. En particular, se produce un incremento de hepcidina, impidiendo que los enterocitos absorban hierro, ocasionando anemia y déficit de hierro. De hecho, en algunas pacientes se observa un exceso de hierro evidenciado en los valores de hepcidina y ferritina, incrementando el riesgo de insulinoresistencia y enfermedades cardiovasculares. En consecuencia al minimizar el uso de quelantes (de zinc y hierro) y reducir el consumo de carnes rojas se puede equilibrar los valores de hierro (9).

Manifestaciones clínicas

El SOP se considera una enfermedad heterogénea con manifestaciones clínicas que puede afectar a la mujer en la adolescencia, edad fértil o postmenopáusicas presentando diversas manifestaciones entre ellas trastornos menstruales, alteraciones metabólicas y ovarios polifoliculares. Además puede presentar signos propios del exceso de andrógenos como el hirsutismo. El hirsutismo incluye un crecimiento anormal de vellosidades de gran grosor y pigmentación en sitios corporales como labio superior, mejillas, mentón, tórax posterior y abdomen a nivel de la línea alba, seborrea, acné, alopecia, en casos de severidad que no es tan frecuente puede ocurrir clitoromegalia, cambios de la tonalidad de la voz, hipoplasia mamaria. Suele presentarse con mayor frecuencia en neoplasia de ovarios y suprarrenal (9-11).

En cuanto a los trastornos menstruales, aproximadamente el 85 % o más de mujeres con SOP puede iniciar con un leve retraso en la manera los mismos que posteriormente serán acompañados con ciclos menstruales irregulares (8).

La oligoamenorrea es el patrón que representa de manera típica las alteraciones menstruales. Así mismo, circunscribe los ciclos menstruales con una duración superior a 35 días, por lo menos 6 ciclos al año o menos de 8 periodos menstruales en el año. Sin embargo, en ocasiones las pacientes acuden a consulta por presentar una ausencia del periodo menstrual en 90 días o incluso más (6). De igual forma puede presentarse la amenorrea que se describe como ciclos menstruales superiores a los 3 meses (90 días) o más y en ocasiones puede haber polimenorrea que son los periodos menstruales inferiores a 25 días. Los niveles hormonales de LH en pacientes con ovario poliquístico se encuentran incrementados, sin embargo, encontrar estos niveles en valores normales no descarta este diagnóstico (10).

En cuanto a las alteraciones metabólicas produce: intolerancia a la glucosa ocasionando una diabetes mellitus tipo 2, obesidad, dislipidemias, hígado graso, hipertensión arterial e incluso enfermedades cardiovasculares y apneas obstructivas del sueño. De hecho, la obesidad y la acantosis nigricans se relacionan con la resistencia a la insulina. Además, la distribución del tejido adiposo se presenta con una distribución de patrón androgénico. Resulta característico el incremento de este tejido adiposo a nivel de tronco y muslo en aquellas pacientes obesas. En las pacientes delgadas este incremento de tejido adiposo se manifiesta en las vísceras abdominales (6,11).

Las pacientes pueden presentar infertilidad, debido al factor ovulatorio. Así mismo, se evidencia el incremento de la hormona LH a nivel del plasma, inversión del cociente LH/FSH y mediante un ultrasonido la presencia morfológica de ovarios poliquísticos. Cabe destacar, el incremento de la hormona FSH con la edad (10).

Para valorar el hirsutismo de pacientes con SOP se utiliza la escala de Ferriman-Gallwey estableciendo una puntuación igual o superior a 8 como punto de corte, evaluando 9 regiones: labio superior, mentón, tórax anterior y posterior, abdomen superior y a nivel de la línea alba, brazo, antebrazo, muslos y a nivel de la pierna en su parte inferior, de acuerdo a la cantidad del vello en dichas zonas se da una puntuación que va desde el 1 al 4 (8). No obstante, resulta evidente la subjetividad por lo que es

necesario obtener un diagnóstico basado en los valores de exámenes de laboratorio. En particular el examen más utilizado para determinar hiperandrogenemia es el de testosterona libre (6).

Fenotipos del SOP

Al establecer el diagnóstico utilizando los criterios de Rotterdam se requiere también considerar los cuatro subfenotipos basados en los hallazgos en el paciente, para así acceder a un mejor tratamiento de manera individualizada. Los fenotipos se clasifican en A, B, C y D. En el tipo A las mujeres presentan hiperandrogenismo, oligo o anovulación y morfología ultrasonografía de ovario poliquístico. El fenotipo B incluye hiperandrogenismo, disfunción ovárica (oligo o anovulación). El fenotipo C incluye pacientes que presentan hiperandrogenismo y una ultrasonografía de ovario poliquístico. El fenotipo D se presenta en mujeres que presentan disfunción ovárica (oligo o anovulación) y la morfología ultrasonografía de ovario poliquístico (6,12).

Diagnóstico

Los primeros criterios se detallaron en 1990, entre los que se menciona al hiperandrogenismo, trastornos menstruales y el descarte de ciertas endocrinopatías que presenten sintomatología similar. Luego se implementaron los criterios de Rotterdam en el 2003, dentro de los parámetros de este criterio tenemos la oligo-anovulación, presencia de signos clínicos y bioquímicos acerca del hiperandrogenismo, a nivel ecográfico un patrón poliquístico y la exclusión de endocrinopatías con similar presentación. Actualmente estos criterios sustentan significativa evidencia científica (9,10,13).

La Sociedad de Exceso de Andrógenos y Síndrome de Ovario Poliquístico, detalla en el año 2006 que el diagnóstico de SOP debe considerar parámetros como hiperandrogenismo, alteración ovárica y la exclusión de endocrinopatías con similar presentación. En efecto, consideró al hiperandrogenismo un parámetro de importancia por ser el causante de gran parte de las manifestaciones clínicas que representan este síndrome (10).

En cuanto a los signos clínicos del hiperandrogenismo tenemos la presencia de hirsutismo con un puntaje mayor de 6 a 8 de acuerdo a la escala de Ferriman Gallwey y

la presencia de acné clasificado de acuerdo a la cantidad de lesiones en leve, moderado y severo. Por otro lado, entre los signos bioquímicos del hiperandrogenismo destaca el índice de andrógenos, considerado positivo al observar valores iguales o mayores de $4,5 \text{ testosterona total} \times 3,47 / \text{SHBG} \times 100$. Además, a nivel ecográfico se debe evidenciar por lo menos en 1 de los ovarios un volumen mayor a 10 cm^3 o presentar 12 o más número de folículos con diámetro de 2 a 9 milímetros (8,13).

Evaluación de la infertilidad

En pacientes con diagnóstico de SOP y que evidencien un año sin presentar un embarazo a pesar de presentar relaciones sexuales de 2 a 3 veces por semana aproximadamente, se recomienda realizar una evaluación de la fertilidad debido a que es una de las principales que se presenta en el SOP. De hecho, el diagnóstico se realiza después de descartar otros diagnósticos causantes de infertilidad principalmente endocrino patologías como alteraciones de la tiroides, síndrome de Cushing, o debido a causas como endometriosis o enfermedad pélvica inflamatoria, también se debe descartar las causas iatrogénicas, a causa de quimioterapia y cirugía (18,27).

Resulta importante conocer el historial médico, quirúrgico y familiar. Asimismo, se requiere realizar un examen físico adecuado y ginecológico completo. Para el diagnóstico se puede utilizar tablas con factores de infertilidad con ayuda de datos complementarios. Además, se puede realizar pruebas complementarias mediante exámenes de laboratorio e imagenológico (ecografía e histeroscopia) debido a que permiten observar la cantidad total de folículos antrales, anchura endometrial y determinar ciertas anomalías como malformaciones congénitas, miomas y pólipos. Para evaluar la infertilidad es útil realizarse una prueba de la hormona antimülleriana, producida por células de la granulosa de los folículos tempranos (14).

En pacientes con SOP se requiere realizar un Screening de diabetes mellitus, intolerancia a los carbohidratos mediante la prueba de glucosa en ayunas y de tolerancia a la glucosa:

-Glicemia en ayunas mayor de 126 mg/d es DM (110- 125 mg/dl= intolerancia).

-Glucosa post carga 75g mayor de 200 mg/dl es DM (140- 199 mg/ dl= intolerancia).

Además se requiere efectuar un screening de enfermedades a nivel cardiovascular mediante la obtención del índice de masa corporal, el total de lípidos y lipoproteínas en ayunas y factores de riesgo (8).

Tratamiento de infertilidad

El tratamiento de la infertilidad incluye medidas farmacológicas y no farmacológicas. Las medidas no farmacológicas son las que se utiliza como primera línea en pacientes que presentan SOP. Estas medidas implican cambios en el estilo de vida como abandonar el hábito del tabaco, y fomentar una vida con mayor actividad física. Se recomienda la reducción de peso para mejorar la función endocrina, reducir la testosterona y los andrógenos libres. Asimismo, se incrementa la globulina transportadora de hormonas sexuales y se obtiene un adecuado perfil metabólico, de este modo se produce una ovulación espontánea y gran respuesta a los tratamientos farmacológicos que generan la inducción de la ovulación obteniendo un óptimo embarazo y recién nacidos vivos (15,16,18,19).

Ejercicio

La combinación de ejercicio y dieta son pilares fundamentales en el cambio de estilo de vida, a más de ello previene riesgos cardiovasculares, alteraciones reproductivas sobre todo la anovulación en las pacientes con SOP (18,19). Se recomienda realizar ejercicio como mínimo 150 minutos en la semana de una actividad moderada y aproximadamente la mitad de este tiempo si la actividad física realizada es alta. Sumado a estrategias en la conducta como determinar metas, tener autocontrol, resolver problemas y plantear estrategias para prevenir ciertas recaídas además se ha evidenciado que pacientes con SOP con sobrepeso, y presenten una reducción de aproximadamente el 5 % del peso corporal total genera beneficios psicológicos, metabólicos y reproductivos. (17,19).

Inducción de la ovulación

Debido a que aproximadamente el 70 % de pacientes que presentan SOP presentan anovulación u oligoovulación, debemos sobresaltar el enfoque a tratar en aquellos pacientes que presenten SOP con infertilidad (17, 20, 21).

El tratamiento farmacológico usado como primera línea es el citrato de clomifeno, utilizado para inducir la ovulación en pacientes que presentan infertilidad a causa del SOP. Se trata de una terapia antiestrogenos mediante el bloqueo de estrógenos a nivel del hipotálamo con una retroalimentación negativa, estimulando el desarrollo de los folículos. La aplicación de este medicamento debe controlarse por medio de una ecografía y examen de sangre para así determinar el día de ovulación y evitar un embarazo gemelar o múltiple. Se realiza un seguimiento a los 11 y 14 meses por medio de una ecografía para determinar el grosor del endometrio y crecimiento folicular. (17,18,19,21).

Otro agente de inducción de la ovulación es el letrozol, se trata de un inhibidor de la aromatasas, produce como resultado bajos niveles de E2 y disminuye el riesgo de un desarrollo folicular múltiple. Resalta su gran ventaja en relación al citrato de clomifeno. De hecho, no afecta el estrógeno endometrial evitando la reducción del grosor del endometrio y moco cervical. (19, 20, 23).

La opción farmacológica mediante gonadotropinas se utiliza como segunda línea y se relaciona a relaciones sexuales programadas. Se utilizan en mínimas dosis con la finalidad de prevenir el síndrome de hiperestimulación ovárica y embarazos múltiples la gran cantidad de folículos antrales en pacientes con SOP predispone a presentar un síndrome de hiperestimulación ovárica (18,23).

Dentro de los tratamientos alternativos resalta el inositol, se encuentran nueve estereoisómeros del inositol. El mioinositol se encuentra en tejidos de animales y en plantas; D-chiro inositol es el segundo isómero, puede desarrollarse en células humanas desde la glucosa y se encuentra involucrado en la señalización celular de la insulina. El mioinositol actúa como segundo mensajero intracelular con la finalidad de regular la FSH, TSH e insulina, desempeña diferentes funciones con los estereoisómeros, mejora el transporte de la glucosa celular por medio de la estimulación de la translocación de transporte de GLUT4 a la membrana celular. En consecuencia regula la reducción de liberación de ácidos grasos libres en el tejido adiposo e incrementa la enzima piruvato deshidrogenasa que genera la producción de trifosfato de adenosina que favorece la síntesis de glucógeno y regula la síntesis de andrógenos inducidos por la insulina a nivel de los ovarios (23).

Se ha demostrado que la administración de D-chiro-inositol reduce la resistencia a la insulina. De hecho, el inositol mejora el perfil metabólico de los pacientes con SOP. Ciertos estudios informan que la dosis necesaria es de 1 g D-chiro-inositol, 400 mcg de ácido fólico cada día de este modo se podrá reducir el síndrome metabólico e incrementar la relación entre la glucemia e insulina. Resalta el tratamiento combinado con 2-2000 mg de mioinositol y 2-200 mcg de ácido fólico por día durante 2 y 3 meses. En efecto una terapia con mioinositol en mujeres con SOP indujo una mejor tasa de fertilización y una mejor calidad del embrión. Por lo tanto, se recomienda el uso de mioinositol como una mejora en los protocolos de FIV para pacientes con SOP con una dosis de 4000 mg por día. Los estudios también demostraron un papel del inositol en los trastornos metabólicos y la reproducción humana como en la ovulación. (23)

SOP y embarazo

Las complicaciones metabólicas relacionadas con el SOP afectan la vida de la mujer en cualquier etapa. En efecto, también se evidencian complicaciones en el embarazo. Entre las que destacan: la diabetes mellitus gestacional, hipertensión en el embarazo, pérdida temprana del embarazo y trastornos del peso del recién nacido (22-24).

Es una complicación obstétrica frecuente que incrementa los casos debido al incremento de la obesidad, tipo de vida sedentaria edad materna avanzada y gestaciones múltiples a causa de medicamentos para tratar la infertilidad. Se considera una intolerancia a los carbohidratos que se reconoce por primera ocasión durante el embarazo. Además, cabe considerar los antecedentes ginecológicos y factores de riesgo que desencadenen diabetes mellitus tipo 2. En particular, mujeres con SOP, IMC mayor de 25kg/m², acantosis nigricans o cualquier afección que esté relacionada con insulinoresistencia deben realizarse exámenes para detectar precozmente un embarazo con altas posibilidades de tener DM tipo 2 (23-24).

Cabe destacar, que las alteraciones hipertensivas en el embarazo se consideran una causa de muerte materna, incluye hipertensión crónica, gestacional, eclampsia o preclampsia o hipertensión crónica más eclampsia superpuesta. Las mujeres que padecen de diabetes presentan mayor predisponibilidad a macrosomía y las que padecen de

hipertensión arterial presentan recién nacidos con bajo peso para su edad gestacional a causa de una insuficiencia placentaria (21-26).

Aproximadamente un 40 % de pacientes con SOP presentan un aborto espontáneo, debido al uso de agentes inductores de ovulación como el citrato de clomifeno. Se ha observado que existe una tasa mayor de abortos espontáneos en pacientes que usan citrato de clomifeno en relación a las pacientes con embarazos espontáneos que experimentan subfertilidad, cabe recalcar que puede deberse al uso de dosis inadecuadas. El incremento de un aborto de manera temprana además se atribuye a la presencia elevada de LH, hiperandrogenismo, insulina resistencia y obesidad (25-27).

Discusión

Para el diagnóstico del SOP se evidencian criterios con base en el avance tecnológico que han permitido obtener un mejor entendimiento sobre el SOP, permitiendo así nuevas opciones de tratamiento (9,10,13). La finalidad del tratamiento es restablecer el ciclo ovárico, reducir el hiperandrogenismo para reducir el hirsutismo y corregir el síndrome metabólico. En primer lugar, cabe destacar la importancia de los cambios en el estilo de vida, ya que la pérdida de peso mejora todos los síntomas de SOP. Asimismo, se reducen las complicaciones metabólicas del SOP, incluso con una ligera pérdida de peso (17,19).

La obesidad se presenta en aproximadamente el 50 % de pacientes que padecen de SOP. Asimismo, la insulinoresistencia por su parte afecta a un tercio de mujeres delgadas con SOP. En consecuencia, destaca el riesgo en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, dislipidemias y diabetes mellitus. Así como también de sus complicaciones agudas y crónicas (9).

En particular, los antiandrógenos (acetato de ciproterona), se caracterizan por su bajo impacto en el metabolismo. Asimismo, se considera el tratamiento primordial para el tratamiento del hirsutismo ya que actúan como antagonistas competitivos de las hormonas transportadoras de esteroides. Su efecto se observa entre los 9 a 12 meses. Cabe destacar, que debe utilizarse junto con anticonceptivos orales debido a que pro-

vocan la virilización del feto. También destaca la espironolactona como el antagonista de la aldosterona espironolactona por la supresión de la producción suprarrenal y ovárica, el incremento de la eliminación de testosterona y la reducción de la actividad de 5 alfa reductasa. Asimismo, se administra junto con anticonceptivos orales (28).

El tratamiento anticonceptivo se considera primordial para el tratamiento del ciclo irregular. Se combina los estrógenos y los progestagenos como fármacos más utilizados para el tratamiento del hiperandrogenismo. El estrógeno actúa suprimiendo la LH, por lo que se reduce la producción de andrógenos. El efecto de esta terapia se observa a los tres meses y los efectos pueden persistir durante dos años después de cumplir el tratamiento (28).

Con respecto al tratamiento de la infertilidad, destaca el citrato de clomifeno con un seguimiento y administración de dosis bajas de gonadotropinas o cirugía ovárica laparoscópica. Las gonadotropinas se han asociado con embarazos múltiples y, por lo tanto, es necesario vigilar la respuesta ovárica. La cirugía laparoscópica es menor al 50 %. En particular, la metformina debe usarse en pacientes con resistencia a la insulina. Según los datos en la literatura no recomienda el uso regular de estos fármacos. El fármaco más utilizado y estudiado es la metformina, cuyo efecto inhibe la liberación de glucógeno hepático y aumenta la sensibilidad de los tejidos periféricos a la insulina. Se ha descrito que los anticonceptivos orales mejoran el ciclo menstrual y niveles de andrógenos en comparación con la metformina (29-30).

Conclusiones

Las pacientes con SOP presentan mayor predisposición a presentar infertilidad a causa de la anovulación. Las diversas alteraciones hormonales que presenta la mujer que padece de SOP representan factores fundamentales que intervienen en la fertilidad de la mujer. En particular, el objetivo de tratamiento en pacientes con SOP es mejorar la salud antes de tener una concepción, para obtener un embarazo optimo y reducir complicaciones obstétricas.

En definitiva, debe considerarse en el tratamiento del SOP las características individuales de cada paciente. En el escenario actual gran parte de los pacientes son obesas por lo que se necesita promover cambios en el estilo de vida. Aún la reducción de peso pequeña resulta beneficiosa para mejorar todos los aspectos clínicos del

SOP. El tratamiento de primera línea para los trastornos de la ovulación se basa en los anticonceptivos orales, andrógenos en hirsutismo, los antidiabéticos orales en casos de resistencia a la insulina e infertilidad. Cabe destacar, que solo la metformina se acepta como tratamiento infertilidad en pacientes resistentes a la insulina. Aún se requiere mayor investigación y revisión del tema con base en ensayos clínicos aleatorizados doble ciego para sustentar los beneficios del tratamiento con respecto a la prevención de complicaciones del SOP.

Identificación de la responsabilidad y contribución de los autores: Los autores declaran haber contribuido en idea original (IA), parte metodológica (IA, RR), redacción del borrador (IA, RR) y redacción del artículo (IA, RR).

Revisión por pares

El manuscrito fue revisado por pares ciegos y fue aprobado oportunamente por el Equipo Editorial de la revista CIENCIA ECUADOR.

Fuente de financiamiento

Este estudio fue autofinanciado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos en la publicación del presente manuscrito.

Referencias

1. Zhang J, Si q, Li j. Efectos terapéuticos de la metformina y el clomifeno en combinación con una intervención en el estilo de vida sobre la infertilidad en mujeres con síndrome de ovario poliquístico obeso. PUBMED. (2017) [citado 2022 Ene 20] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5368334/>.
2. García M, Viteri J. Síndrome de ovario poliquístico. REV EXP MED. (2021) Vol. 7 No 1. [citado 2022 Ene 20] Disponible en: <http://rem.hrlamb.gob.pe/index.php/REM/article/view/442/290>.
3. Becerra K, Garcés B, Contento B, Reyes M, Cantillo M. Prevalencia de obesidad en mujeres de edad fértil que presentan síndrome de ovario poliquístico. CEDAMAZ Revista del Centro de Estudio y Desarrollo de la Amazonia (2019) Vol. 09, No. 01. [citado 2022 Ene 20] Disponible en: file:///C:/Users/HP/Downloads/rodrigo_abad,+CEDAMAZ_2019_1_4.pdf.
4. LENTSCHER J, Slocum B, Torrealday S. Ovario poliquístico Síndrome y Fertilidad. CLÍNICA DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA. (2020) Volumen 64, Número 1. [citado 2022 Ene 20] Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/347821121_Polycystic_Ovarian_Syndrome_and_Fertility.
5. Li M, Ruan M, MueckA Management strategy of infertility in polycystic ovary syndrome, Global Health Journal, (2022) Volume 6, Issue 2, [citado 2022 Ene 20] Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2414644722000240>.
6. Pereira J. Pereira Y, Quiros L. Manejo de ovario poliquístico. Revista médica de Sinergia. (2020). Vol. 5 No 4. [citado 2022 Ene 20] Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/438/799>.
7. Sawant M, Bhide P. Opción de tratamiento de fertilidad para mujeres con síndrome de ovario poliquístico. (2019) [citado 2022 Ene 20] Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1179558119890867>.
8. Orias M. Actualización del síndrome de ovario poliquístico. Revista médica de Sinergia (2021). Vol.6 Num.2, [citado 2022 Ene 20] Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/648/1143>.
9. Criterios de diagnósticos y tratamiento integral terapéutico. Revista médica de Sinergia (2021). Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/748/1360>.
10. Alfaro G, Salas Barbara, Zuñiga A. Evaluación del síndrome de ovario poliquístico: herramientas diagnósticas y nuevas terapias. Revista médica de Sinergia (2021). Vol.6 Num.1. [citado 2022 Ene 20] Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/sinergia/rms-2021/rms211k.pdf>.
11. Kriebel M, Morún D, Rodríguez A, Zuñiga A. SÍNDROMEgularidad menstrual, resistencia a la insulina.DE OVARIO POLI-QUÍSTICO. RevistaCiencia Y Salud,(2021). Vol.5 Num.2. . [citado 2022 Ene 20] Disponible en: <https://revistacienciaysalud.ac.cr/ojs/index.php/cienciaysalud/article/view/275/379>.
12. Orrego A. Acercamiento actualizado a la fisiopatología, clasificación y genética del síndrome de ovarios poliquísticos. Revista endocrino. (2019). [citado 2022 Ene 20] Disponible en: <https://revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/view/484/632>.

13. Fonseca C. SINDROME DE OVARIO POLIQUISTICO, . Revista médica de Sinergia (2018). Vol.3 Num.6. . [citado 2022 Ene 20] Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/130/299>.
14. Collée J, Mawet M, Tebache L, Nisolle M, G Brichant. Síndrome de ovario poliquístico e infertilidad: descripción general y conocimientos de los tratamientos putativos. PubMed. (2021). Vol.37 Num.10. . [citado 2022 Ene 20] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34338572/file:///C:/Users/IVETH/Downloads/748-Texto%20del%20art%C3%ADculo-4417-1-10-20211230.pdf>.
15. Sawant S, Bhide P. Fertility Treatment Options for Women With Polycystic Ovary Syndrome. PubMed. (2019). Vol.37 Num.10. . [citado 2022 Ene 20] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6935873/>.
16. Cunha A, Póvoa A. Infertility management in women with polycystic ovary syndrome: a review. (2021) Vol.6 Num.1. . [citado 2022 Ene 20] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7846416/>.
17. [Opciones de tratamiento de fertilidad mujeres con síndrome de ovario poliquístico Sawant de mierday Priya Bhide. Disponible en: https://hellocue.com/es/articulos/sop/el-sindrome-de-ovario-poliquistico-sop-y-el-embarazo.](#)
18. Sharpe A, Morley L, Tang T, Norman R, Balen A. Metformina para la inducción de la ovulación en pacientes con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico y subfertilidad. (2019). [citado 2022 Ene 20] Disponible en: https://www.cochrane.org/es/CD013505/MENSTR_metformina-para-la-induccion-de-la-ovulacion-en-pacientes-con-diagnostico-de-sindrome-de-ovario.
19. CunhaA, Póvoa A. Infertility management in women with polycystic ovary syndrome: a review. PUBMED. (2021) [citado 2022 Ene 20] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7846416/>.
20. Lentscher J, Torrealday S. Polycystic Ovarian Syndrome and Fertility. (2020) [citado 2022 Ene 20] Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/marzo/16.pdf>.
21. Julie C, Marie M, Tebache L, Nisolle M, Brichant G. Polycystic ovarian syndrome and infertility: overview and insights of the putative treatments. Gynecological Endocrinology (2021) [citado 2022 Ene 20] Disponible en: <https://sci-hub.se/10.1080/09513590.2021.1958310>.
22. Costello M, Garad R, Hart R, Homer H, Johnson L, Jordan C, Mocanu E, Qiao J, Rombauts L, Teede, Vanky E, Venetis C, Ledger W. Una revisión de los tratamientos de infertilidad de primera línea y evidencia de apoyo en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. (2019) [citado 2022 Ene 20] Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-3271/7/9/95/htm>.
23. Costello M, Garad R, Hart R, Homer H, Johnson L, Jordan C, Mocanu E, Qiao J, Rombauts L, Teede, Vanky E, Venetis C, Ledger W. Una revisión de los tratamientos de infertilidad de segunda y tercera línea y la evidencia de apoyo en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. (2019) [citado 2022 Ene 20] Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-3271/7/7/75>.
24. Costello M, Misso M, Balen A, Boyle J, Devoto L, Garad R, Hart R, Johnson L, Jordan C, Legro R, Norman R. Una breve actualización sobre la evidencia que respalda el tratamiento de la infertilidad

- en el síndrome de ovario poliquístico. Revista de Obstetricia y Ginecología. (2019) [citado 2022 Ene 20] Disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ajo.13051>.
25. María Aguilar-Mora, TREVIÑO J, Castañeda M, Gaytan M, Perez L. Efecto y tolerancia gastrointestinal de mioinositol vs metformina en el control metabólico y hormonal de pacientes con síndrome de ovario poliquístico (2021) [citado 2022 Ene 20] Disponible en: <https://www.medigraphics.com/pdfs/ginobsmex/gom-2021/gom213f.pdf>.
26. Tamayo R, Betancourt E, Urquiza Yisell, Betancourt M. Infertilidad por síndrome de ovario poliquístico en mujeres del municipio LasTunas (2019) [citado 2022 Ene 20] Disponible en: https://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/1926/pdf_618.
27. Costello MF, Shrestha B, Eden J, Sjoblom P, Johnson N, Moran L. Insulin-sensitising drugs versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism, acne and risk of diabetes, cardiovascular disease, and endometrial cancer in polycystic ovary syndrome. The Cochrane Library 2019, issue 1. [citado 2022 Ene 20] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17253562/>.
28. Nestler E. Metformin in the treatment of infertility in polycystic ovarian syndrome: an alternative perspective. Fertil Steril 2018;90:1-5. [citado 2022 Ene 20] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18550055/>.
29. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. Ann Intern Med 2018; 137: 25–33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12093242/#:~:text=Metformin%20is%20an%20insulin%20sensitizing,with%20a%20single%20hypoglycemic%20agent>.