

Enrique Reyes-Muñoz, Lidia Arce-Sánchez y Nayeli Martínez-Cruz

Ovarios poliquísticos: una batalla hormonal desde la vida intrauterina

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es el trastorno endócrino más frecuentemente detectado en la mujer en edad reproductiva. Diferentes científicos han aportado pruebas sobre el impacto del entorno intrauterino en el origen del síndrome y de la resistencia a la insulina (RI) en la vida posnatal, como el desarrollo del síndrome metabólico, prediabetes, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular —por ejemplo, hipertensión arterial crónica en mujeres con SOP—. El objetivo del presente artículo es explicar el papel de la programación fetal y la RI en el origen del SOP, así como los riesgos asociados e intervenciones efectivas para disminuirlos.

¿Qué es el síndrome de ovario poliquístico?

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una forma común de infertilidad anovulatoria con un fuerte componente hereditario, que se expresa en forma de ciclos menstruales ausentes o infrecuentes, formación de múltiples quistes en el ovario que pueden ocasionar un exceso de hormonas sexuales masculinas. El SOP afecta entre un 10 y 20 % de las mujeres en edad reproductiva, lo que constituye una carga sanitaria y económica importante a nivel mundial. Su presentación clínica varía ampliamente y en la actualidad no existe consenso sobre los criterios para su diagnóstico. En 2003 un consenso de expertos en Rotterdam postuló que el diagnóstico se sustenta en la presencia de al menos dos de las siguientes tres características clínicas: morfología ovárica poliquística (más de 20 folículos ováricos con diámetro mayor a 2 mm y menor a 9 mm, o volumen ovárico > 10 centímetros cúbicos en al menos un ovario), oligo-amenorrea (menos de 8 ciclos por año o ciclos menstruales menores de 21 días o mayores de 35 días), o hiperandrogenismo clínico (hirsutismo, acné o alopecia con distribución androgénica) o bioquímico (elevación de testosterona total y libre). Aunque se considera



Modificaciones epigenéticas

Se refiere a los cambios en la función de los genes que son hereditarios y que no se pueden atribuir a alteraciones de la secuencia de los genes.

un trastorno de capital importancia en las mujeres en edad reproductiva, este síndrome puede afectar en cualquier momento de la vida, elevando el riesgo de hiperplasia endometrial y el riesgo cardiometabólico a largo plazo.

¿Cuál es el posible origen del síndrome de ovario poliquístico?

Su origen es incierto; sin embargo, las pruebas actuales sugieren que se trata de una enfermedad multifactorial, con la participación de diferentes genes candidatos. Dentro de los múltiples genes implicados en la disfunción neuroendócrina del SOP, destacan aquellos que codifican para las hormonas proteínicas y sus receptores implicados en la regulación de la esteroidogénesis ovárica-suprarrenal, la ovulación y el ciclo menstrual, así como aquellos genes que participan en la expresión metabólica del síndrome (gen del receptor de insulina, genes que modulan la homeostasis de energía y la inflamación sistémica). La evidencia experimental apoya la hipótesis de que la expresión fenotípica del SOP está fuertemente

influenciada por el ambiente intrauterino, el cual puede apagar o sobreexpresar genes (**modificaciones epigenéticas**), tanto en células somáticas (páncreas, tejido adiposo, hígado) como en células germinales (óvulos y espermatozoides), que puede transmitirse a las futuras generaciones. Las hipótesis basadas en el impacto del entorno intrauterino sobre el desarrollo del SOP se pueden agrupar en dos categorías. La primera es la hipótesis del fenotipo “ahorrador”, que establece que la restricción nutricional intrauterina genera RI por una reducción de su secreción desde la etapa fetal por el apagamiento de algunos genes específicos (metilación). La segunda hipótesis postula que la exposición fetal al exceso de andrógenos representa el principal factor capaz de inducir modificaciones epigenéticas que pueden afectar el desarrollo del eje hipotálamo-hipófisis-ovario y predisponer al desarrollo del SOP en la vida posnatal, aumentar las concentraciones de insulina en sangre (hiperinsulinemia) y potenciar el riesgo de desarrollar síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial crónica e hígado graso no alcohólico (**Figura 1**).

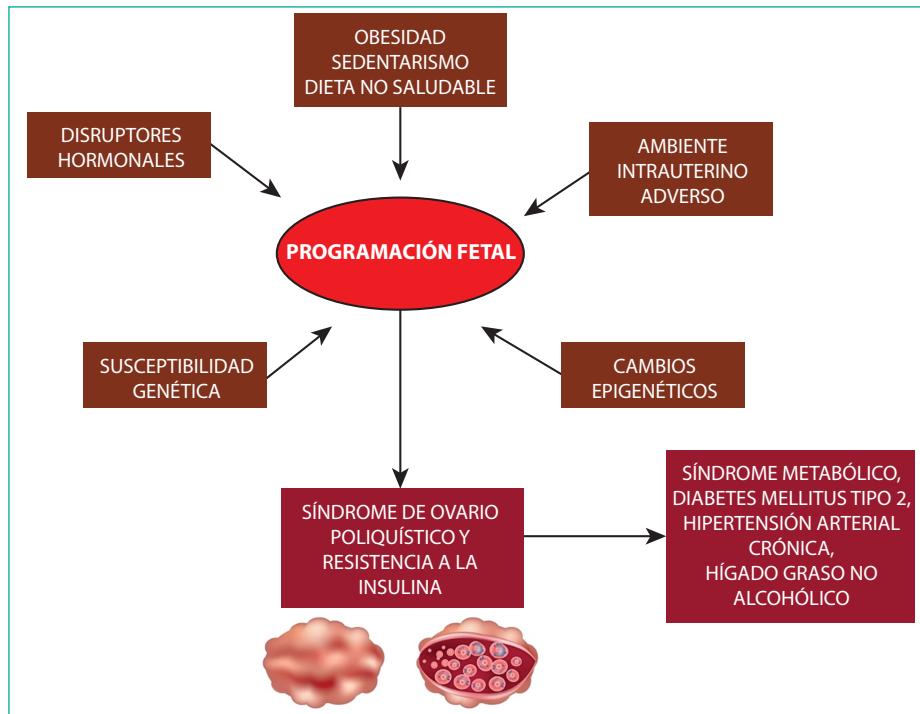


Figura 1. Factores asociados a la programación fetal del síndrome de ovario poliquístico y resistencia a la insulina, y sus posibles efectos a largo plazo.

■ El papel de la resistencia a la insulina en la emergencia del síndrome de ovario poliquístico

■ Entre las portadoras del SOP, la RI es capaz de promover un incremento en la producción de andrógenos. La RI se describe como una alteración metabólica en la que una célula o tejido (hígado, músculo o tejido adiposo) falla en su capacidad para almacenar la glucosa. Se estima que el 75 % de las mujeres afectadas por SOP nacen con un defecto intrínseco en la acción de la insulina, que no depende del peso o porcentaje de la grasa corporal total (65-95 % de las mujeres con SOP y obesidad versus 50 % de las mujeres con SOP y normopeso). La evidencia actual demuestra que el exceso de insulina a nivel del hipotálamo aumenta la secreción de una hormona gonadotrópica (hormona luteinizante, HL) que regula el ciclo reproductivo de hombres y mujeres (40-60 % comparada con la población sin SOP). La insulina y la HL en las mujeres con SOP promueven de manera sinérgica la síntesis de andrógenos ováricos.

De igual manera, a nivel hepático, la insulina afecta la producción de la proteína que regula los niveles de testosterona (globulina transportadora de hormonas sexuales), provocando un incremento significativo de la fracción de andrógenos con mayor actividad biológica (forma libre), que detonan el crecimiento excesivo de vello corporal, la alopecia y acné en las portadoras del síndrome.

Una observación experimental adicional relevante en los ovarios de las mujeres con SOP y marcada RI es la detección de un número mayor de folículos inmaduros menores de 5 milímetros, que expanden el número total de células productoras de andrógenos. También se ha descrito que la HL en presencia de insulina estimula la secreción de progesterona de manera temprana, lo cual impide el desarrollo folicular normal.

Aunque los ovarios son la fuente principal de hormonas masculinas en el SOP, hasta el 50 % de las portadoras muestra adicionalmente un exceso de andrógenos de origen suprarrenal (manifiesto por la elevación del sulfato de dehidroepiandrosterona). En este contexto, existen datos que señalan que el exceso de insulina amplifica la acción de la hormona producida por la hipófisis, que estimula las glándu-

las suprarrenales (hormona adrenocorticotrópica), debido a una alteración hereditaria en las enzimas productoras de andrógenos dentro de esta glándula. A lo largo de la vida reproductiva, el efecto conjunto del hiperandrogenismo ovárico-suprarrenal y la obesidad empeora la insulinoresistencia y crea un círculo vicioso que se estimula mutuamente (Figura 1).

■ Riesgos asociados en mujeres con síndrome de ovario poliquístico

■ La fisiopatología del SOP se relaciona principalmente con un desequilibrio hormonal en la insulina, los esteroides sexuales y un estado de inflamación crónica de bajo grado, los cuales originan múltiples comorbilidades. La coexistencia de RI en las portadoras de SOP (60-80 %), eleva significativamente el riesgo a largo plazo de síndrome metabólico, enfermedad del hígado graso no alcohólico, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal, ansiedad, depresión, trastornos de la alimentación, apnea obstructiva del sueño, demencia y cáncer de endometrio.

El SOP se asocia con un mayor riesgo de asistencia para el tratamiento de la fertilidad y de complicaciones perinatales. De acuerdo con varios estudios, los trastornos lipídicos están presentes en un 70 % de los casos confirmados en forma de un patrón aterogénico (reducción del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad con aumento de los triglicéridos y del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad). Entre las portadoras de SOP la frecuencia de sobrepeso y obesidad es alta comparada con mujeres de edad similar sanas, independientemente de la edad, de los criterios diagnósticos seleccionados y la región geográfica, lo cual se adjudica a una alteración intrínseca en la distribución de la grasa corporal. De igual forma, se han reportado trastornos en la coagulación debido al estado inflamatorio crónico de bajo grado.

Un estudio reciente ha confirmado un mayor riesgo de intolerancia a la glucosa (3 veces mayor) y de diabetes tipo 2 (4.4 veces mayor) en mujeres jóvenes con SOP, comparado con mujeres sanas delgadas u obesas. En consonancia con estas observa-



ciones, se ha demostrado que una concentración de testosterona genéticamente más alta es metabólicamente perjudicial en las mujeres. En la actualidad, un creciente cuerpo de evidencias indica un mayor riesgo (2.2 veces mayor) de enfermedad del hígado graso asociado a la disfunción metabólica del SOP. Las alteraciones en el patrón y calidad del sueño también son mayores en esta población (riesgo 3.8 veces mayor). Desde el punto de vista de la salud reproductiva, se estima que los periodos menstruales infrecuentes o irregulares (oligomenorrea) afectan al 75-85 % de las mujeres con SOP. La ausencia de ciclos ovulatorios de manera crónica puede exponer al endometrio a una estimulación estrogénica prolongada que potencialmente podría promover el riesgo de aborto espontáneo y cáncer endometrial. En la gestación, la preexistencia de SOP magnifica significativamente la probabilidad de diabetes mellitus gestacional (riesgo 2.9 mayor), hipertensión gestacional (riesgo 3.6 mayor), preeclampsia (riesgo 3.5 mayor), parto prematuro (riesgo 1.75 veces mayor) y mortalidad perinatal (riesgo 3.07 veces mayor).

Además de los riesgos de salud a largo plazo, el bienestar psicológico es una consideración importante en este síndrome. Un estudio encontró que el 40 % de las mujeres portadoras del SOP tienen depresión y trastornos del estado de ánimo (16.6%), los cuales pueden afectar otras áreas de la vida, como las relaciones interpersonales, el trabajo y la participación en la comunidad.

■ **Efectos transgeneracionales**

■ Estudios recientes han demostrado que los cambios genéticos y epigenéticos que incrementan el

riesgo de desarrollar el SOP y la RI, pueden transmitirse de una generación hasta a dos o tres generaciones subsecuentes, lo cual implica romper y modificar el riesgo con intervenciones preventivas, dado que aun con las medidas de intervención que pueden modificar los desenlaces en el corto plazo, la susceptibilidad a desarrollar SOP y RI persisten para las futuras generaciones en el corto plazo.

■ **Intervenciones efectivas para disminuir la resistencia a la insulina en el síndrome de ovario poliquístico**

■ Identificar y tratar oportunamente a las personas con SOP y RI podría contribuir a la prevención del desarrollo de enfermedades crónicas, entre las que se encuentran: el síndrome metabólico, la diabetes mellitus tipo 2, hígado graso no alcohólico, hipertensión arterial crónica y enfermedades cardiovasculares.

Las intervenciones en el estilo de vida constituyen el tratamiento de primera línea en el manejo del SOP, particularmente en personas con exceso de peso. Las reducciones modestas en el peso corporal total, de tan sólo un 5 a 7%, ofrecen beneficios metabólicos y posiblemente reproductivos. Asimismo, estas intervenciones en el estilo de vida mejoran parámetros como la circunferencia de la cintura, la relación cintura-cadera, insulina y glucosa en ayuno y el colesterol total. Cabe destacar que los estudios que involucran cambios en el estilo de vida que resultan en pérdida de peso demostraron que las mujeres con SOP logran mejoras de pérdida de peso similares a las que no lo padecen.

Por lo tanto, la principal recomendación para disminuir la RI en mujeres con SOP son los cambios en el estilo de vida que consisten en realizar una dieta saludable, balanceada, con disminución de alimentos ultraprocesados y bebidas azucaradas. Asimismo, se recomienda dedicar entre 150 y 300 minutos a la semana a realizar ejercicio; entre los ejercicios más recomendables se pueden señalar: la caminata (11 000 pasos por día), natación (30 a 45 minutos 3 a 4 veces por semana), una hora de yoga 3 días a la semana o un entrenamiento formal 3 a 5 veces por semana.

Entre los fármacos más utilizados para disminuir

la RI podemos mencionar la metformina, medicamento que ha demostrado ser efectivo; sin embargo, un 30% a 40% de las pacientes abandonan el tratamiento debido a efectos adversos como molestias gastrointestinales, náuseas y diarrea. En la mayoría de las personas con RI, inicialmente es recomendable, además de los cambios en el estilo de vida, agregar suplementos o fármacos sensibilizadores de la insulina; entre los suplementos más utilizados está el Mioinositol con alfa-lactoalbúmina, que ha demostrado ser tan efectivo como la metformina para disminuir la RI y que tiene entre las principales ventajas que no causa efectos adversos y en general es bien tolerado.

En mujeres embarazadas con el antecedente de SOP, la suplementación con Mioinositol ha demostrado una disminución en el desarrollo de diabetes mellitus gestacional, preeclampsia y nacimiento prematuro.

■ Conclusiones

■ El SOP es una enfermedad que afecta a una o dos de cada 10 mujeres en edad reproductiva. Si bien se desconoce el origen del SOP, los estudios actuales han

demostrado que tiene un componente multifactorial en el que se incluyen factores genéticos y epigenéticos influenciados por el ambiente, la alimentación, disruptores endócrinos, el microbioma intestinal, el sobrepeso y la obesidad. La RI y la elevación de andrógenos constituyen un ambiente intrauterino adverso que favorece la programación fetal para una mayor probabilidad de desarrollar SOP en la descendencia. El tratamiento inicial en mujeres con SOP y RI debe hacerse mediante intervenciones enfocadas a cambios en el estilo de vida.

Enrique Reyes-Muñoz

Dirección de Investigación, Instituto Nacional de Perinatología.
dr.enriquereyes@gmail.com

Lidia Arce-Sánchez

Coordinación de Endocrinología, Instituto Nacional de Perinatología.
li_arce@yahoo.com.mx

Nayeli Martínez-Cruz

Coordinación de Endocrinología, Instituto Nacional de Perinatología.
nayemc_21@hotmail.com

Lecturas recomendadas

Hernández-Valencia, M., M. Hernández-Rosas y A. Zárate (2010), "Atención de la resistencia a la insulina en el síndrome de ovarios poliquísticos", *Ginecología y Obstetricia en México*, 78(11):612-616.

Reyes-Muñoz, E., T. Sathyapalan, P. Rossetti, M. Shah, M. Long, M. Buscema *et al.* (2018), "Polycystic Ovary Syndrome: Implication for Drug Metabolism on Assisted Reproductive Techniques-A Literature Review", *Advances in Therapy*, 35(11):1805-1815.

Reyes-Muñoz, E., C. Ortega-González, N. Martínez-Cruz, L. Arce-Sánchez, G. Estrada-Gutiérrez, C. Moran *et al.* (2016), "Association of obesity and overweight with the prevalence of insulin resistance, pre-diabetes and clinical-biochemical characteristics among infertile Mexican women with polycystic ovary syndrome: a cross-sectional study", *BMJ Open*, 6(7):e012107.

Stener-Victorin, E., H. Teede, R. J. Norman, R. Legro, M. O. Goodarzi *et al.* (2024), "Polycystic ovary syndrome", *Nature Reviews Disease Primers*, 10(1):27.

Teede, H. J., C. T. Tay, J. Laven, A. Dokras, L. J. Moran, T. T. Piltonen *et al.* (2023), "Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome", *Fertility and Sterility*, 120(4):767-793.

Topete-Camarena, V. M., J. Balandra-Ortiz, C. Ortega-González y E. Reyes-Muñoz (2011), "Resultados obstétricos y perinatales de mujeres mexicanas con síndrome de ovarios poliquísticos", *Perinatología y Reproducción Humana*, 25(2):88-93.

Vázquez-Martínez, E. R., Y. I. Gómez-Viais, E. García-Gómez, C. Reyes-Mayoral, E. Reyes-Muñoz, I. Camacho-Arroyo *et al.* (2019), "DNA methylation in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome", *Reproduction*, 158(1):R27-R40.