

TRABAJO DE  
FIN DE GRADO

Fisiopatología y opciones  
terapéuticas en el síndrome  
de ovarios poliquísticos: una  
revisión sistemática

Fisiopatoloxía e opcións  
terapéuticas na síndrome de  
ovarios poliquísticos: unha  
revisión sistemática

Pathophysiology and  
therapeutic options in  
polycystic ovary syndrome: a  
systematic approach

Julio 2022

**Autora:** Sandra Loira Rodríguez

**Tutora:** M<sup>a</sup> Mercedes González Peteiro

**Cotutora:** Mireia López Cambeiro

**UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA**

**Grao en Enfermaria**

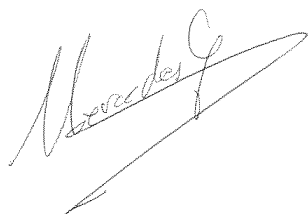
O Proxecto de Fin de Grao titulado *Fisiopatología y opciones terapéuticas en el síndrome de ovarios poliquísticos: una revisión sistemática* foi , realizado por o/a abaixo asinante.

Santiago de Compostela, 30 de xuño de 2022



A alumna

Fdo.: Sandra Loira Rodríguez



Vº Bº

O/A titor/a

Fdo.: María Mercedes González Peteiro

Vº Bº

O/Cotutor

Mireia López Cambeiro

## RESUMEN

El síndrome de ovarios poliquísticos es una patología endocrino-metabólica que constituye la primera causa de infertilidad anovulatoria. Se estima que alrededor de 1 de cada 12 mujeres en edad reproductiva lo padecen y está altamente infradiagnosticado. La relevancia de esta patología no radica únicamente en el aspecto reproductivo, sino en las numerosas consecuencias negativas para la salud general de la mujer a las que se asocia. **Objetivos:** definir la fisiopatología del síndrome de ovarios poliquísticos y sus consecuencias, así como los mecanismos causantes de infertilidad en las pacientes. Abordar los diferentes enfoques terapéuticos para el tratamiento de la enfermedad. **Metodología:** se ha realizado una revisión sistemática de las siguientes bases de datos: PubMed, Cochrane Library, Cinahl, Medline. De la búsqueda surgen un total de 925 estudios, entre los que se han seleccionado 20 para el análisis. **Resultados:** existen múltiples factores involucrados en la fisiopatología del SOP, entre ellos destacan la desregulación del eje HPO, el hiperandrogenismo, la resistencia insulínica y el estrés oxidativo e inflamación. En mayor o menor medida todos estos dan lugar a la infertilidad. La obesidad es un aspecto importante que agrava todos estos procesos y por ello empeora el cuadro clínico del SOP. En cuanto al tratamiento existen terapias enfocadas en lograr la reproducción y otras que se basan en paliar los síntomas del hiperandrogenismo. **Conclusión:** El SOP se origina por multitud de factores y tiene consecuencias determinantes en varios aspectos de la salud general de la mujer. No existe un único tratamiento específico, ni todo fármaco es eficaz en cualquier persona, por ello el enfoque terapéutico debe de individualizarse a las necesidades y características de cada paciente, siempre en base a la evidencia científica disponible.

**Palabras Clave:** síndrome de ovarios poliquísticos, SOP, infertilidad, hiperandrogenismo, anovulación, tratamiento.

## RESUMO

A síndrome de ovários poliquísticos é unha patoloxía endocrino-metabólica que constitúe a primeira causa de infertilidade anovulatoria. Estímase que arredor de 1 de cada 12 mulleres en idade reprodutiva a padecen e está altamente infradiagnosticada. A relevancia desta patoloxía non radica unicamente no aspecto reprodutivo, senón nas numerosas consecuencias negativas para a saúde xeral da muller ás que está asociada. **Obxectivos:** definir a fisiopatoloxía da síndrome de ovários poliquísticos e as súas consecuencias, así como os mecanismos causantes de infertilidade nas pacientes. Abordar os diferentes enfoques terapéuticos para o tratamento da enfermidade. **Metodoloxía:** realizouse unha revisión sistemática das seguintes bases de datos: PubMed, Cochrane Library, Cinahl, Medline. Da busca xorden un total de 925 estudos, entre os que se seleccionaron 20 para a análise. **Resultados:** existen múltiples factores involucrados na fisiopatoloxía do SOP, entre eles destacan a desregulación do eixe HPO, o hiperandroxenismo, a resistencia insulínica e o estrés oxidativo e inflamación. En maior ou menor medida todos estes dan lugar á infertilidade. A obesidade é un aspecto importante que agrava todos estes procesos e en consecuencia empeora o cadro clínico do SOP. En canto ao tratamento existen terapias enfocadas en lograr a reprodución e outras que se basean en paliar os síntomas do hiperandroxenismo. **Conclusión:** O SOP orixínase por multitude de factores e ten consecuencias determinantes en varios aspectos da saúde xeral da muller. Non existe un único tratamento específico, nin todo fármaco é eficaz en calquera persoa, por iso o enfoque terapéutico debe de individualizarse ás necesidades e características de cada paciente, sempre con base na evidencia científica dispoñible.

**Palabras Clave:** síndrome de ovários poliquísticos, SOP, infertilidade, hiperandroxenismo, anovulación, tratamento.

## ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome is an endocrine-metabolic pathology that is the leading cause of anovulatory infertility. It is estimated that about 1 in 12 women in reproductive age suffer from this condition and it is severely underdiagnosed. The relevance of this pathology not only concerns the reproductive aspect, but also the wide range of negative consequences for the overall health of women with this pathology. **Objectives:** to define the pathophysiology of polycystic ovary syndrome and its consequences, and the mechanisms that cause infertility in women. To analyze the different therapeutic approaches for the treatment of the disease. **Methodology:** a systematic review of the following databases was conducted: PubMed, Cochrane Library, Cinahl, Medline. The search revealed a total of 925 studies, 20 of which were selected for the analysis. **Results:** Multiple factors are involved in the pathophysiology of PCOS, including dysregulation of the HPO axis, hyperandrogenism, insulin resistance, oxidative stress and inflammation. To a greater or lesser extent all these lead to infertility. Obesity is an important aspect that aggravates all these processes and thus worsens the clinical picture of PCOS. Regarding treatment, there are therapies focused on achieving reproduction and others that are based on mitigating the symptoms of hyperandrogenism. **Conclusion:** PCOS is caused by multiple factors and has significant consequences on several aspects of women's overall health. There is no one specific treatment, and not all drugs are effective in any person, so the therapeutic approach must be individualized to the needs and characteristics of each patient, always based on the available scientific evidence.

**Key words:** polycystic ovary syndrome, PCOS, infertility, hyperandrogenism, anovulation, treatment.

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
<b>2. JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>2</b>
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>2</b>
3.1. OBJETIVOS PRINCIPALES .....	2
3.2. OBJETIVO SECUNDARIO.....	2
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>3</b>
4.1. FUENTES DE OBTENCIÓN DE DATOS .....	3
4.2. CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION.....	3
4.3. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA.....	4
4.4. SELECCIÓN DE ARTÍCULOS.....	5
<b>5. RESULTADOS</b> .....	<b>6</b>
5.1. EN RELACIÓN CON EL OBJETIVO PRINCIPAL I: DEFINIR LA FISIOPATOLOGÍA DEL SOP Y SUS CONSECUENCIAS .....	6
5.2. EN RELACIÓN CON EL OBJETIVO PRINCIPAL II: ANALIZAR LOS MECANISMOS CAUSANTES DE INFERTILIDAD EN EL SOP .....	14
5.3. EN RELACIÓN CON EL OBJETIVO SECUNDARIO: ABORDAR LOS DIFERENTES ENFOQUES TERAPÉUTICOS EN EL TRATAMIENTO DEL SOP .....	15
<b>6. DISCUSIÓN</b> .....	<b>19</b>
<b>7. CONCLUSIÓN</b> .....	<b>20</b>
<b>8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>21</b>
<b>ANEXO I</b> .....	<b>24</b>

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ACTH: Hormona adenocorticotropa o corticotropina	GLUT: Glucotransportador
ACV: Accidente cerebrovascular	GnRH: Hormona liberadora de gonadotropinas
ALA: Ácido alfa-lipoico	HA: Hiperandrogenismo
AMH: Hormona antimülleriana	HFN: Factor hepático nuclear
AOS: Apnea obstructiva del sueño	HPO: Hipotalámico-Hipofisario-Ovárico
ASRM: Sociedad Americana de Medicina Reproductiva	HTA: Hipertensión arterial
ATP: Adenosín trifosfato	IGT: Intolerancia a la glucosa
CC: Citrato de clomifeno	IL: Interleucina
CG: Células de la granulosa	IMC: Índice de masa corporal
COC: <i>Combined Oral Contraceptives</i> o anticonceptivos orales combinados	LH: Hormona luteinizante
CRH: Hormona liberadora de corticotropina	LHR: Receptor de LH
CT: Células de la teca	LHCGR: Receptor de LH y gonadotropina coriónica humana (hCG)
c-HDL: Colesterol HDL o de lipoproteínas de alta densidad	LOP: <i>Laparoscopic Ovarian Drilling</i> o perforación ovárica laparoscópica
c-LDL: Colesterol LDL o de lipoproteínas de baja densidad	MESH: Medical Subject Headings
c-no-HDL: Colesterol no HDL	MI: Mioinositol
DCI: D-chiro-inositol	NAFLD: <i>Non-Alcoholic Fatty Liver Disease</i> o enfermedad de hígado graso no alcohólico
DHEA-S: Dehidroepiandrosterona sulfato	NIH: US National Institutes of Health
DHT: Dihidrotestosterona	NLM: National Library of Medicine
DMF: Dilatación mediada por flujo	OS: Estrés oxidativo
ESHRE: Sociedad Europea de Reproducción y Embriología	PCR: Proteína C reactiva
FSH: Hormona foliculoestimulante	POM: Morfología poliquística de los ovarios
FSHR: Receptor de FSH	RI: Resistencia insulínica
GDM: Diabetes Mellitus Gestacional	ROS: Especies reactivas de oxígeno
GIMc: Grosor íntima-media carotídeo	SHBG: Globulina fijadora de hormonas sexuales
GLP-1: Péptido similar al glucagón - 1	SOP: Síndrome de ovarios poliquísticos
	TNF- $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral alfa
	3/17 $\beta$ -HSD: 3/17 beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa
	17-OHP: 17-hidroxiprogesterona

## 1. INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) es una patología endocrino-metabólica de origen multifactorial que conlleva asociados una serie de riesgo reproductivos, metabólicos e incluso oncológicos y constituye la primera causa de infertilidad anovulatoria.<sup>1-3</sup>

A modo de definición, la Sociedad Europea de Reproducción y Embriología (ESHRE) y la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) propusieron en una conferencia llevada a cabo en Rotterdam en 2003 una serie de características definitorias del SOP. Estas son: presencia de hiperandrogenismo (HA) clínico o bioquímico, irregularidades menstruales tales como oligoovulación o anovulación y presencia de ovarios de morfología poliquística (POM) observados en ecografía transvaginal. Posteriormente en 2012, el NIH perfeccionó los criterios de Rotterdam modificando el segundo criterio, expresándolo como disfunción ovulatoria crónica. Dada la definición propuesta por estas sociedades, y siendo esta la más aceptada en la actualidad, el SOP podrá ser diagnosticados en pacientes que presenten al menos dos de las tres características mencionadas.<sup>1,4-6</sup>

A su vez, no todas las formas de SOP se manifiestan de la misma manera. Así, en base a los criterios anteriores se clasifica el síndrome en cuatro subfenotipos. El subfenotipo A, aúna los tres criterios diagnósticos; subfenotipo B, conlleva disfunción ovulatoria e HA químico y/o bioquímico; subfenotipo C, reúne el HA como en los casos anteriores y la POM; subfenotipo D, se caracteriza por oligoovulación o anovulación y POM. Esta división implica que la apariencia poliquística no es un requisito indispensable para el diagnóstico de la patología y del mismo modo, su presencia por sí solos tampoco es constitutivo de enfermedad.<sup>1,4</sup>

En cuanto a la anatomía del ovario poliquístico, para ser diagnosticado como tal es necesario que al menos uno de los dos ovarios cumpla una serie de requisitos. El ovario debe mostrar 12 o más folículos de entre 2-9mm de diámetro y/o un volumen ovárico mayor o igual a 10cc. En una situación de normalidad, el ovario alcanzaría un volumen de 6cc, pudiendo llegar a los 8cc en presencia de un cuerpo lúteo o un folículo dominante. Dada esta comparativa, podemos observar que en la ecografía de un ovario poliquístico este se mostrará agrandado con respecto a un ovario normal y con múltiples microquistes foliculares situados en la zona subcortical. A su vez, podemos hallar alguna otra particularidad morfológica como es el engrosamiento de la túnica albugínea, reflejándose en una capsula blanca y dura.<sup>1,5</sup>

Las manifestaciones clínicas del SOP comienzan a aparecer en el periodo perimenárquico, siendo los primeros síntomas las alteraciones menstruales tales como oligomenorrea, alternada con periodos de amenorrea secundaria. También puede darse en ocasiones algún

episodio de metrorragia disfuncional y raramente ciertas pacientes presentan amenorrea primaria. El aumento en la producción de andrógenos puede relacionarse de manera temprana con una pubarquia precoz, que en ocasiones se verá asociada a hiperandrogenismo y disfunción ovárica en la posterior adolescencia. Asimismo, los signos clínicos de HA son principalmente tres: el hirsutismo (la manifestación más habitual) el acné y/o la alopecia.<sup>1,5</sup> Por otro lado, como se mencionaba en un principio, las mujeres con SOP están expuestas a una serie de riesgos metabólicos, reproductivos, e incluso oncológicos. Los mecanismos que originan esta disfunción serán objeto de estudio en la presente revisión.<sup>1,4-5</sup>

## **2. JUSTIFICACIÓN**

El SOP es una patología endocrino-metabólica muy prevalente en las mujeres en edad reproductiva y es, a su vez, una de las principales causas de infertilidad femenina. Con todo, exceptuando las propias pacientes o personas con formación en ciencias de la salud, existe muy poco conocimiento de la enfermedad y de sus consecuencias por parte de la población.<sup>4</sup> Pese a que el porcentaje exacto difiere entre los múltiples estudios al respecto, todos concuerdan en que la prevalencia del SOP es alta. Poniendo como referencia, aproximadamente 1 de cada 12 mujeres padecen esta enfermedad y, es más, está altamente infradiagnosticada dado que algunos de sus síntomas se camuflan como acontecimientos habituales durante la adolescencia (véase el acné o las irregularidades menstruales).<sup>7-8</sup> Si bien es cierto que es necesario crear conciencia de la enfermedad para así llegar a un diagnóstico precoz y evitar los problemas de salud consecuentes, mi principal motivación a la hora de realizar esta revisión sistemática ha sido el hecho de pertenecer a ese grupo de pacientes. Recientemente he sido diagnosticada de SOP y tratada farmacológicamente, lo que me ha suscitado muchas dudas acerca de mi salud, mi capacidad reproductiva y los posibles enfoques terapéuticos. Son todas ellas cuestiones que trataré de abordar en este trabajo mediante la revisión sistemática de la literatura disponible.

## **3. OBJETIVOS**

### **3.1. Objetivos principales**

- I. Definir la fisiopatología del SOP y sus consecuencias.
- II. Analizar los mecanismos causantes de infertilidad en el SOP.

### **3.2. Objetivo secundario**

- I. Abordar los diferentes enfoques terapéuticos en el tratamiento del SOP.

## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

Con la finalidad de resolver las cuestiones fruto de los objetivos principales y secundarios, se ha llevado a cabo una revisión sistemática de la literatura existente publicada entre enero de 2017 y mayo de 2022. Para llevar a cabo este tipo de diseño metodológico es primordial realizar una búsqueda ordenada y estructurada de la información. Para ello se ha comenzado identificando los temas principales a tratar en esta revisión: el síndrome de ovarios poliquísticos, su fisiopatología, la relación de esta con la infertilidad y los diferentes enfoques terapéuticos y opciones de tratamiento disponibles hasta la fecha.

### 4.1. FUENTES DE OBTENCIÓN DE DATOS

Para el desarrollo de esta revisión sistemática se han extraído artículos de las siguientes bases de datos biomédicas: PubMed, Cochrane Library, Cinahl, Medline. A su vez, para recabar los rasgos generales del tema de investigación se han utilizado fuentes como: Google Académico, MSD Manuals y manuales de ginecología y obstetricia (Smith R, 2005) <sup>5</sup>.

Con el fin de llegar a unos resultados de búsqueda más concretos, se emplearon términos “MeSH”, vocablos oficiales de la National Library of Medicine que se utilizan para etiquetar artículos de una misma temática en PubMed y MEDLINE. Utilizando estos tesauros evitaremos resultados en los que el término de búsqueda aparezca en el texto solo de manera casual. Del mismo modo, dado que el inglés es hoy en día la lengua vehicular de la ciencia y la investigación, la búsqueda bibliográfica se realizó utilizando términos en este idioma. Así, las palabras clave seleccionadas han sido: *polycystic ovary syndrome, PCOS, infertility, hyperandrogenism, anovulation, treatment*.

### 4.2. CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

Los criterios de inclusión y exclusión se utilizan para establecer los límites de esta revisión sistemática y acotar la búsqueda, desplazando artículos no relevantes para el objeto de estudio y eliminando en la medida de lo posible el ruido documental. Se han incluido artículos que cumplan con los siguientes requisitos:

- Estudios, revisiones y guías de práctica clínica referentes al SOP.
- Artículos en inglés y español.
- Publicados en los últimos 5 años (enero 2017 – mayo 2022).
- Acceso al texto completo.

Se han excluido artículos dados los siguientes criterios:

- Artículos referentes al SOP centrados en epigenética, prevalencia u otras subcategorías fuera del ámbito de estudio de esta revisión.
- Artículos que se centran en patologías ovulatorias o endocrinas diferentes del SOP
- Estudios realizados en animales.
- Estudios llevados a cabo con un tamaño muestral pequeño.
- Artículos carentes de resumen.

### **4.3.METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA**

En primer lugar, se realizó una búsqueda general en Google Académico y PubMed para delimitar las evidencias existentes y enumerar las cuestiones que precisaban una discusión más elaborada. A su vez, la información recabada se completó con materia disponible en páginas relacionadas con la salud: MSD Manuals, OMS, MedlinePLUS y con el libro Netter. Obstetricia, Ginecología y Salud de la Mujer <sup>5</sup>.

A partir de este momento y ya con una idea general de la materia se han acordado una serie de palabras clave y se han establecido los criterios de inclusión y exclusión mencionados en el apartado anterior. La búsqueda se realizó en diversas bases de datos utilizando una serie de términos determinados en función de la cantidad de bibliografía disponible en cada fuente consultada.

En PubMed, al tratarse de la base de datos con más volumen de artículos se llevó a cabo la búsqueda empleando los tesauros MeSH, sus subcategorías y los operadores booleanos “AND” y “OR”. Se han relacionado las palabras clave con estos conectores para así limitar los resultados a aquellos artículos que abarquen ambos temas a estudiar (ejemplo: SOP AND tratamiento) y aunar en una misma búsqueda todos los objetivos a resolver (ejemplo: complicaciones OR fisiopatología) así como términos que designan realidades similares (ejemplo: infertilidad OR subfertilidad).

Finalmente, la sintaxis empleada en PubMed ha sido la siguiente: “Polycystic Ovary Syndrome / Pathophysiology” [MeSH] OR (“Polycystic Ovary Syndrome” [MeSH] AND “Infertility” [MeSH]). Posteriormente, se han seleccionado los artículos más relevantes en base a su calidad, los criterios de inclusión y exclusión y su actualidad.

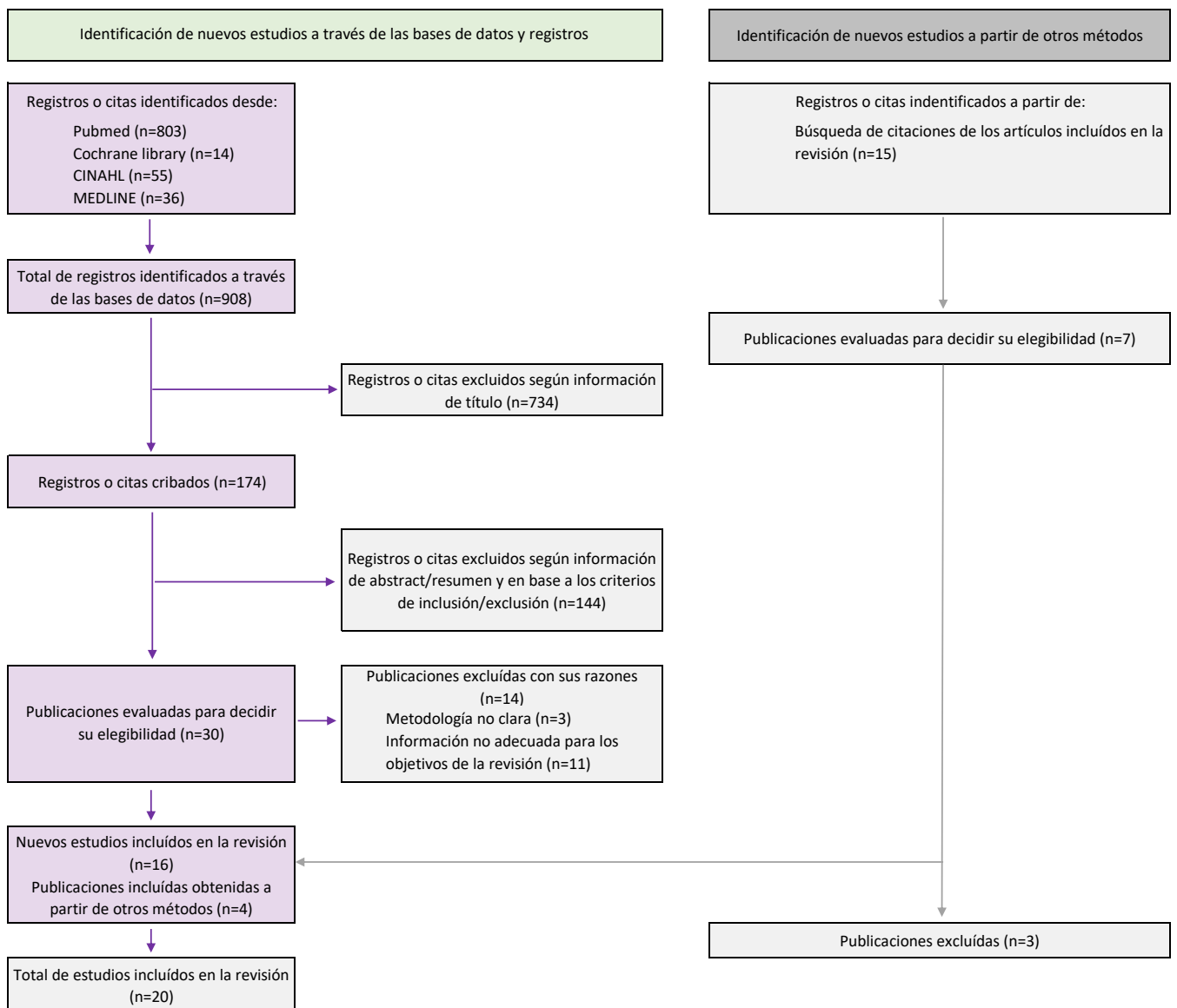
En cuanto a las siguientes bases de datos, dado que la cantidad de bibliografía era bastante más reducida, la búsqueda se realizó únicamente con los términos “Polycystic Ovary Syndrome” AND “Pathophysiology” y aplicando el filtro temporal de publicación en los últimos cinco años. En este caso, las publicaciones disponibles fueron seleccionados utilizando el mismo método que en PubMed

#### 4.4. SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

Tras realizar las búsquedas pertinentes en las diferentes bases de datos, los estudios fueron sometidos a diferentes cribados concatenados en los que se valoró la información del título, su resumen y posteriormente se procedió a la lectura completa de los artículos, estimando la aptitud de estos para ser incluidos en esta revisión. Paralelamente, estas fuentes consultadas han conducido mediante sus referencias bibliográficas a otros artículos igualmente interesantes y de alta calidad científica, que han sido también incluidos en esta revisión. Todo este proceso de selección se ha recogido en el siguiente diagrama de flujo, elaborado a partir de la Declaración PRISMA 2020, que guía la publicación de revisiones sistemáticas.

**Figura 1.**

*Diagrama de flujo.*



Fuente: elaboración propia.

## 5. RESULTADOS

### 5.1. EN RELACIÓN CON EL OBJETIVO PRINCIPAL I: DEFINIR LA FISIOPATOLOGÍA DEL SOP Y SUS CONSECUENCIAS

#### 5.1.1. Fisiopatología

##### Regulación del eje Hipotalámico-Hipofisario-Ovárico

De los 20 artículos revisados, 6 incluyen una disfunción del eje Hipotalámico-Hipofisario-Ovárico en los mecanismos causantes de SOP.

El SOP se relaciona con una disregulación del eje Hipotalámico-Hipofisario-Ovárico (HPO *Hypothalamic-Pituitary-Ovarian Axis*)<sup>4,7,9-10</sup> esto es una amplia red de conexiones estrechamente sincronizadas que recibe señales y responde a las mismas con el fin de mantener la homeostasis en el sistema reproductivo<sup>10</sup>. Esta disfunción se refleja como una alteración en balance LH/FSH<sup>11</sup>. Existen 4 tipos de alteraciones en el eje HPO, el aumento de los pulsos de GnRH, hiperactividad de las células tecaes (CT), incremento en la secreción hipofisaria de LH e hipofunción de la actividad FSH – células de la granulosa<sup>9</sup>.

Para poder entender las irregularidades hormonales implicadas en el desarrollo del SOP, es necesario conocer el mecanismo por el cual se produce la síntesis normal de los esteroides sexuales (**Anexo I**). La cadena comienza con el estímulo de la GnRH, que desencadena la liberación hipofisaria de gonadotropinas (LH y FSH)<sup>10,12</sup>. En el ovario, la LH estimula a las células de la teca para convertir colesterol en androstenediona, el principal precursor de los andrógenos y estrógenos<sup>6</sup>. De una manera similar se producen los esteroides en la corteza suprarrenal, pero en este caso mediados por la acción de la CRH y ACTH<sup>6,13</sup>. Pese a que estas dos son las principales vías para la producción de esteroides sexuales, cabe destacar que también se sintetizan en otros tejidos como la piel, el hígado y el tejido adiposo<sup>6</sup>. Este último cobrara una mayor importancia ante la presencia de sobrepeso y/u obesidad<sup>9</sup>.

Dado el ya mencionado incremento en los pulsos de GnRH también cobra importancia una sobreexpresión de los receptores de LH (LHR) y una mayor presencia de enzimas esteroideogénicas (P450c17, 3 $\beta$ -HSD, 17 $\beta$ -HSD) en las células de la teca de las mujeres con SOP. Esto sería otro factor implicado en la alta concentración de 17-OHP y testosterona<sup>6,10</sup>. El estradiol y la progesterona son participes en la secreción de GnRH por medio de un mecanismo de feedback negativo. El exceso de andrógenos característico del SOP daña este mecanismo, resultando así en pulsos elevados de LH<sup>7,11,14-15</sup>.

### Componente hereditario y genético

Este factor se menciona en 6 de los artículos incluidos en la revisión como parte de la fisiopatología del SOP.

Se ha descrito un cierto nivel de agregación familiar y origen transgeneracional en el desarrollo del SOP <sup>16</sup>. De hecho, las hijas de madres diagnosticadas de SOP tienen 5 veces más riesgo de heredar la enfermedad <sup>7</sup>, ya sea debido a la propia heredabilidad (aproximadamente un 70%)<sup>10</sup> o bien a un exceso de andrógenos intrauterinos que alterarán la regulación de gonadotropinas en el feto <sup>15</sup>. Todo esto implica la existencia de factores genéticos en el desarrollo de la enfermedad <sup>16</sup>.

Diversos artículos afirman la existencia de más de 100 genes implicados en la patogenia del SOP, principalmente genes que afectan a la biosíntesis y función de esteroides sexuales, al metabolismo celular y a los mecanismos inflamatorios <sup>6</sup>. Mutaciones dichos genes suponen alteraciones en la cadena respiratoria que, como resultado, disminuyen la producción de ATP e incrementan las especies reactivas de oxígeno (ROS *Reactive Oxygen Species*) <sup>16</sup>. En algunos casos, genes hipo o hipermetilados pueden dar lugar a alteraciones y facilitar la expresión de hormonas esteroideas <sup>9</sup>. En el caso del receptor LHCGR, su hipometilación lleva a una mayor expresión de LH y un incremento en la sensibilidad a dicha hormona <sup>11</sup>.

### Hiperandrogenismo

Partiendo de la bibliografía revisada, 8 artículos mencionan el hiperandrogenismo como uno de los principales mecanismos en la fisiopatología del SOP.

Como ya se mencionó anteriormente, el hiperandrogenismo se puede valorar tanto de manera clínica como bioquímica <sup>17</sup>. La medición de parámetros bioquímicos comprende los niveles de testosterona libre calculada, el índice de andrógenos libres o la testosterona biodisponible calculada <sup>4,8,10</sup>. Si estas cifras están en rango pero se mantiene la sospecha de HA, se podrán valorar los niveles de androstenediona y dehidroepiandrosterona-sulfato (DHEA-S) <sup>8,10</sup>.

Este HA toma la forma de un ciclo vicioso en el cual el exceso de andrógenos daña el desarrollo folicular y promueve la acumulación de tejido adiposo en la zona abdominal, favoreciendo la resistencia insulínica (RI) <sup>7,16</sup>. Por otra parte, el acúmulo de testosterona en exceso puede convertirse a estrona en el tejido adiposo, aumentando así los niveles de esta hormona y alterando el ratio estrona/estradiol <sup>9,11</sup>. El estradiol es uno de los reguladores de los pulsos de GnRH, por ello ante este desequilibrio la regulación de feedback negativo que lleva a cabo esta hormona se verá mermada <sup>9</sup>. La progesterona, la otra participante de este proceso, también verá afectado su mecanismo de feedback por el aumento de andrógenos <sup>11</sup>.

El HA aumenta la cantidad de fibras del musculo esquelético con baja sensibilidad a la insulina <sup>9,11</sup>, disminuye la expresión de la proteína transportadora de glucosa GLUT-4 <sup>9,12</sup> e inhibe la degradación hepática de insulina <sup>9,11</sup>.

### Resistencia insulínica e hiperinsulinismo

En 7 de los 20 artículos revisados se definen la resistencia insulínica y el hiperinsulinismo como factores causantes del SOP en la mujer.

El SOP se conforma también de una disfunción metabólica representada principalmente por una resistencia a la insulina y la consecuente hiperinsulinemia (HI) <sup>10-12</sup>. Algunos artículos afirman que la sensibilidad a la insulina está reducida en un 27% en las mujeres con SOP, en comparación a los grupos de control <sup>8</sup>. Esta RI se muestra en la mayoría de las pacientes, independientemente de su adiposidad <sup>11</sup>. Pese a no ser un factor causal, un IMC elevado supone un incremento del 15% en la RI en las mujeres con SOP <sup>4,6,8</sup>, de hecho, se estima una prevalencia del 70% en pacientes obesas y de un 30% en las pacientes con normopeso <sup>12</sup>.

La insulina juega un papel importante en la regulación de la síntesis androgénica <sup>6</sup>, actuando principalmente en tres ámbitos: la hipófisis, los ovarios y el hígado <sup>16</sup>. En los tejidos del eje HPO están presentes numerosos receptores de insulina <sup>15</sup>; en una situación de HI, esta hormona estimula dichos receptores generando un incremento en la frecuencia y amplitud de los pulsos de GnRH y LH <sup>6,9</sup>. Además, impulsa la producción LH-mediada de andrógenos en las CT actuando como co-gonadotropina, <sup>11-12</sup> e impulsado la actividad de las enzimas esteroideogénicas P450c17 y P450sc <sup>9,11</sup>. En las CG favorece la acción de la aromatasa que transforma la estrona en estradiol <sup>6,9</sup>. A nivel hepático, la insulina suprime la síntesis de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG)<sup>6,12,18</sup>, disminuyendo su concentración en plasma y consecuentemente aumentando los andrógenos libres circulantes <sup>6,9,11-12,15-16</sup>.

Resulta paradójico que pese a la RI generalizada, los ovarios y la glándula suprarrenal permanecen sensibles a la actividad de la insulina <sup>6,11,15</sup>. De hecho, esta hormona promueve la secreción adrenal de andrógenos en respuesta a la ACTH <sup>16</sup>.

### Obesidad

Entre todos los artículos revisados, 7 incluyen la obesidad como un factor relevante en la fisiopatología del SOP.

La obesidad es otro de los factores altamente relevantes en la fisiopatología del SOP. Alrededor de un 50% de las mujeres con SOP padecen también sobrepeso u obesidad <sup>6,16</sup>, y a la inversa, el SOP es más prevalente en mujeres con IMCs altos <sup>7</sup>. La obesidad puede exacerbar los síntomas y alteraciones presentes en el SOP, véanse la IR, HA, HI e

inflamación <sup>11,16</sup>. Se relaciona con una anovulación más intensa, anormalidades menstruales y disfunciones sexuales más graves y frecuentes <sup>6,12,15</sup>, así como con un riesgo aumentado de padecer DMII, enfermedad cardiovascular, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*) y síndrome metabólico <sup>6,10,15</sup>. Todo esto se traduce en que la obesidad contribuye a una mayor severidad del síndrome <sup>2,6,16</sup>.

El HA y la obesidad conforman un patrón cíclico en el cual el exceso de andrógenos <sup>9</sup> redistribuye la grasa, resultando en la deposición de la misma en el tejido abdominal <sup>9,12</sup> y favoreciendo la RI. Este mecanismo estimula la síntesis de una mayor cantidad de andrógenos por parte de los ovarios, así como por las glándulas suprarrenales <sup>12</sup>. El exceso de grasa puede contribuir al aumento en la producción de andrógenos por medio de las enzimas esteroideogénicas presentes en el tejido adiposo <sup>6,11,12</sup>. Por otra parte, la obesidad aumenta la sensibilidad de las células tecales a la estimulación por la LH <sup>16</sup>. La acumulación de lípidos en el tejido hepático disminuye el factor hepático nuclear HFN-4  $\alpha$ , relacionado con la síntesis de SHBG, promoviendo así un incremento en la concentración de andrógenos libres circulantes <sup>11</sup>. Los adipocitos producen leptina, una hormona que en altas concentraciones inhibe la acción de la aromatasa en las CG, disminuyendo la síntesis de estrona <sup>11</sup>.

La acumulación de adipocitos y su hipertrofia conlleva una situación de hipoxia y la consecuente necrosis. Esto genera un estado inflamatorio con producción de citoquinas <sup>10-11,16</sup> y liberación en plasma de ácidos grasos libres <sup>10</sup>. Niveles altos de ácidos grasos libres circulantes se relacionan con un aumento en la síntesis de andrógenos, tanto en mujeres sanas como en estados patológicos <sup>9</sup>.

#### Inflamación crónica y estrés oxidativo

Sólo 3 de los 20 artículos revisados mencionan el estrés oxidativo y la inflamación como causantes del SOP.

Estudios recientes han sugerido un rol de la inflamación crónica en la patogénesis del SOP. A esta conclusión se llega puesto que un alto número de marcadores pro-inflamatorios se encuentran elevados en las mujeres que lo padecen <sup>12,16</sup>. Los principales marcadores inflamatorios son la proteína C reactiva (PCR), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), y las interleucinas IL-6 IL-8. <sup>12,16</sup>. La inflamación, en condiciones apropiadas, es una parte fundamental en el crecimiento de los oocitos y la ovulación <sup>11</sup>. Sin embargo, en exceso, impulsa el HA y aumenta el riesgo de padecer determinadas enfermedades <sup>11,16</sup>.

El SOP es considerado un estado pro-inflamatorio <sup>12,16</sup> que puede explicarse parcialmente por la coexistencia de RI y obesidad, a lo que se suma el HA característico de la patología <sup>11,16</sup>.

Las citoquinas pro-inflamatorias regulan la función ovárica tanto de manera autocrina como endocrina <sup>12</sup> y conllevan una estimulación de la actividad esteroideogénica, la proliferación de células tecales <sup>11</sup> y la fosforilación de su receptor, cerrando un ciclo en el que se incrementa aún más el exceso de andrógenos y la RI <sup>16</sup>.

La dieta también cobra importancia en este proceso. La ingesta de ácidos grasos saturados, así como las situaciones de hiperglucemia pueden llevar a procesos inflamatorios al desencadenar la producción de TNF- $\alpha$  por las células mononucleares <sup>11</sup>. Esta citoquina es la principal en la RI asociada a obesidad, bloquea la fosforilación de la tirosina quinasa en los receptores insulínicos, lo que reduce la actividad de la proteína GLUT-4 y afecta al transporte de glucosa <sup>12</sup>. La acumulación de lípidos fuera del tejido adiposo causa lipotoxicidad, que genera estrés oxidativo, inflamación y resistencia insulínica en los tejidos afectados<sup>4,11</sup>.

Por otra parte, el estrés oxidativo (OS) está estrechamente relacionado con la inflamación crónica y la patogénesis del SOP <sup>16</sup>. En este mecanismo tiene un papel fundamental la mitocondria, encargada de transformar los nutrientes en energía, liberando en el proceso ROS que en exceso generan estrés oxidativo <sup>11,16</sup>. En niveles adecuados, las ROS se equilibran con enzimas antioxidantes y tienen un rol importante en las funciones biológicas (multiplicación celular, expresión de genes, respuesta inmune...), sin embargo, una desregulación en este balance lleva a efectos perjudiciales para el organismo <sup>16</sup>. El estrés oxidativo, al igual que la inflamación, estimula la síntesis ovárica de andrógenos, y los antioxidantes inhiben la actividad de las enzimas esteroideogénicas <sup>16</sup>. El OS puede también incrementar la obesidad al promover la proliferación de adipocitos maduros. También estimula las neuronas hipotalámicas generando una sensación de hambre y disminuyendo la saciedad <sup>11,16</sup>.

### 5.1.2. CONSECUENCIAS

#### Metabólicas

Entre los artículos revisados, 7 establecen una relación entre el SOP y una serie de consecuencias metabólicas. La enfermedad de hígado graso no-alcohólico es quizás la comorbilidad menos mencionada en la bibliografía disponible, en 3 de los 20 artículos se hace referencia a ella.

El SOP relaciona con intolerancia a la glucosa (IGT) hasta en un 30% de las pacientes <sup>8</sup>. Estas mujeres presentan incluso 3 veces más riesgo de padecer la disfunción que las mujeres sanas <sup>7,19</sup>. A su vez, una parte significativa de las mujeres con intolerancia a la glucosa desarrollarán DMII, a una tasa anual del 5,7% <sup>19</sup>, alcanzando un 10% de diabéticas entre las mujeres con SOP <sup>8</sup>. Esta mayor prevalencia que los controles no es significativa en las

mujeres jóvenes, pero se hace muy notoria entre los 38 y 50 años <sup>19</sup>. El riesgo de padecer tanto IGT como DMII aumenta con la coexistencia de obesidad <sup>19</sup>.

La dislipidemia es la comorbilidad metabólica más común <sup>7</sup>, esta se refleja en una elevación de las concentraciones séricas de c-LDL, c-no-HDL y triglicéridos, así como un decremento en los niveles de c-HDL <sup>7-8,19</sup>. Esta alteración en los valores normales de lípidos se relaciona con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular <sup>7</sup>. También es necesario recordar la implicación de las citoquinas en la patología. En este caso se ha demostrado que unos niveles especialmente elevados de PCR suponen un incremento todavía mayor en el riesgo de sufrir dislipidemia, así como DMII, debido a su poder pro-inflamatorio <sup>12</sup>.

En cuanto a la HTA su prevalencia en mujeres con SOP difiere notoriamente entre estudios <sup>7,19</sup>, por lo que no se ha llegado a un consenso que afirme si es una posible consecuencia del SOP. Sin embargo, sí se ha demostrado un incremento en los valores medios de TA incluso en mujeres delgadas con el síndrome <sup>7-8</sup>. Por el contrario, se han descrito mutaciones en ARNt relacionadas con el SOP que se asocian a HTA y DMII <sup>16</sup>.

El Síndrome metabólico abarca un conjunto de manifestaciones que incluyen obesidad de tipo central, hiperglucemia, RI, dislipidemia e hipertensión <sup>19</sup>. Dada la aumentada prevalencia de las anteriores en las mujeres con SOP <sup>7-8,19</sup>, no es difícil deducir que también existe un alto riesgo de que padezcan síndrome metabólico <sup>4</sup>. De hecho, esta posibilidad es entre 2 y 3 veces superior que en el grupo de control <sup>7,10</sup>. A su vez, dado el componente de agregación familiar, los familiares de mujeres con SOP presentan una mayor prevalencia de Síndrome Metabólico que los de mujeres sanas y lo mismo sucede con la dislipemia y con la HTA <sup>19</sup>.

La última comorbilidad que se engloba dentro del agregado de consecuencias metabólicas es la enfermedad del hígado graso no alcohólico <sup>4,10,19</sup>. Se produce por la acumulación de grasa en el hígado (esteatosis hepática) y es potencialmente precursora de cirrosis <sup>19</sup>. Varios metaanálisis han demostrado una prevalencia aumentada de NAFLD en pacientes con SOP en comparación a mujeres sanas, que se hace todavía mayor al sumarle el factor de la obesidad <sup>19</sup>. A su vez esta patología se relaciona con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, DMII y carcinoma hepatocelular <sup>4</sup>.

### Psicológicas

En 3 de los estudios incluidos en esta revisión se establece una conexión entre el SOP y varios trastornos psicológicos.

El SOP está asociado a una mayor prevalencia de trastornos del estado de ánimo <sup>8,19</sup>. Los factores subyacentes son todavía desconocidos, pero se cree que puede existir una relación

entre la patología psicológica y factores como la obesidad, RI, exceso de andrógenos y la disforia relacionada con manifestaciones como el acné, hirsutismo o alopecia <sup>8</sup>. Entre las comorbilidades psiquiátricas se encuentran la depresión, la ansiedad (ambas con un ratio 4 veces superior a las mujeres sin patología poliquística) <sup>4,8</sup> y los trastornos de conducta alimenticia, especialmente bulimia y trastorno por atracón <sup>4,19</sup>. Algunos estudios también engloban dentro de las consecuencias del SOP otras manifestaciones psicológicas como son la baja autoestima, una visión negativa de la imagen corporal, disfunciones psicosexuales y una disminución general en la calidad de vida <sup>4</sup>.

### Obstétricas

Partiendo de la bibliografía incluida en esta revisión, son varios los estudios que mencionan la existencia de patología obstétrica en el SOP, sin embargo, solo 3 de los 20 artículos definen exhaustivamente estas comorbilidades.

Numerosos estudios establecen una fuerte asociación entre el SOP y una serie de comorbilidades obstétricas. Además de ser una de las principales causas de infertilidad, se relaciona con un alto porcentaje de abortos, así como de bajas tasas de embarazo y de nacidos vivos tras someterse a técnicas de reproducción asistida <sup>8,15</sup>. Se ha observado una alta incidencia de diabetes gestacional (GDM) entre las mujeres con SOP, así como un riesgo entre 2 y 3 veces mayor de padecer hipertensión inducida por el embarazo y preeclampsia. Todas estas patologías están relacionadas a largo plazo con un alto riesgo cardio-metabólico y su padecimiento aumenta la probabilidad de sufrir DMII y HTA respectivamente <sup>15,19</sup>. También se ha hallado una cifra significativa de casos de hemorragia postparto e infección, parto pretérmino, aspiración de meconio y distocias del parto en las pacientes <sup>15</sup>.

### Dermatológicas

Únicamente 1 artículo hace hincapié en este campo.

Las consecuencias dermatológicas más habituales son el hirsutismo, acné y alopecia. Todas ellas tienen como causa principal el exceso de andrógenos característico del SOP. Aunque menos frecuente, también es común la acantosis nigricans o acantosis pigmentaria, un trastorno en la pigmentación de la piel que constituye un signo patognomónico de RI. Todos estos rasgos dermatológicos presentes en la patología poliquística repercuten con frecuencia en la autoestima de las pacientes y por ende contribuyen a las consecuencias psicológicas. <sup>4</sup>

### Apnea obstructiva del sueño

En 3 de los artículos revisados se hace referencia a la apnea obstructiva del sueño y sus consecuencias en mujeres con SOP.

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es una patología crónica que se caracteriza por una inestabilidad en las vías aéreas superiores mientras se duerme, que causa una obstrucción total o parcial de la vía respiratoria <sup>4,19</sup>. Esta alteración lleva a una hipoxia intermitente <sup>3,30</sup> y cambios en la FC, TA, presión intratorácica y actividad simpática <sup>4</sup>. Estudios recientes calculan que aproximadamente un 32% de las mujeres con SOP padecen esta condición <sup>19</sup>, y la prevalencia aumenta al sumar el factor de obesidad <sup>4</sup>. Algunos estudios teorizan sobre la posibilidad de que el SOP contribuya al desarrollo de AOS, sin embargo, también plantean el hecho paralelo en el que la apnea empeora las manifestaciones clínicas del SOP <sup>8</sup>. Esta patología del sueño debería ser evaluada ante la presencia de síntomas como ronquidos, múltiples despertares nocturnos y somnolencia diurna. Al igual que el SOP, se relaciona con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, HTA, dislipidemia, RI, IGT y depresión <sup>4,8</sup>.

#### Enfermedad cardiovascular

4 artículos relacionan la patología poliquística con un mayor riesgo cardiovascular.

Como ya se ha mencionado, el SOP se relaciona con una alta prevalencia de alteraciones metabólicas como la DMII, IGT, dislipidemia y obesidad. Todos estos son factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular y, por lo tanto, el SOP también lo es <sup>7-8,15,19</sup>.

Sumado a lo anterior, se ha demostrado un cierto grado de aterosclerosis subclínica que puede verse representada en dos marcadores, el grosor íntima-media carotídeo (GIMc) y la dilatación mediada por flujo (DMF). En las pacientes con SOP se ha observado un aumento del GIMc. Teniendo en cuenta que por cada 0,1mm superior al rango de la normalidad aumenta respectivamente en un 18% y en un 15% el riesgo de ACV y de infarto, el riesgo de enfermedad cardiovascular será también mayor en estas mujeres. La DMF refleja la relajación del conducto arterial ante el aumento de volumen del flujo sanguíneo. Valores reducidos en esta cifra predicen disfunción endotelial y enfermedad cardiovascular, y en las mujeres con SOP la DMF es alrededor de un 3,4% menor que en las mujeres sanas. <sup>19</sup>

#### Cáncer

En 5 de los 20 artículos revisados se trata una posible asociación entre el SOP y el desarrollo de cáncer en diversos puntos anatómicos.

Los largos periodos de anovulación <sup>19</sup>, la hiperinsulinemia <sup>2</sup>, la hiperplasia endometrial <sup>7</sup> y la alta prevalencia de obesidad hacen del SOP un entorno favorable al desarrollo de cáncer de endometrio <sup>19</sup>. Se ha demostrado un riesgo de padecer este tumor hasta 4 veces mayor que en las mujeres controles <sup>7-8</sup>. Este riesgo se fortalece especialmente cuando se suceden amenorreas prolongadas y sangrados vaginales anormales <sup>4,7</sup>, sin embargo, parece perder su

significancia en mujeres mayores de 50 años, lo que podría indicar que se atenúa tras la menopausia. A su vez, un estudio ha hallado una mayor incidencia de cáncer de colon, hígado y tumores cerebrales en las pacientes con SOP <sup>8</sup>.

## 5.2. EN RELACIÓN CON EL OBJETIVO PRINCIPAL II: ANALIZAR LOS MECANISMOS CAUSANTES DE INFERTILIDAD EN EL SOP

De los 20 estudios incluidos en la revisión bibliográfica, 11 definen los posibles mecanismos fisiopatológicos que llevan a la infertilidad característica del SOP.

El SOP es la primera causa de infertilidad anovulatoria <sup>17</sup>, siendo responsable de hasta el 75% de los casos <sup>16</sup>. De hecho, se ha observado en un 72% de las pacientes en comparación a la prevalencia de un 16% en mujeres sanas <sup>8</sup>. Esto se debe al HA ovárico, la RI, la HI consecuente y una serie de cambios en la señalización endocrina, que interfieren en la activación folicular, supervivencia, y maduración. La infertilidad se acompaña frecuentemente de la acumulación de múltiples folículos de reducido tamaño en el ovario, lo que da lugar a la morfología poliquística y se sucede habitualmente de anovulación <sup>4,6,11,16</sup>.

El HA característico del SOP frena el desarrollo y maduración folicular, produciendo atresia de los folículos antrales <sup>14</sup>, el ovario muestra una incapacidad para elegir un folículo dominante y en consecuencia se produce la anovulación <sup>4,9</sup>. Además el exceso de testosterona, puede ser transformado a estrona en el tejido adiposo alterando la ratio estrona/estradiol y causando así disfunciones a nivel folicular y ovulatorio <sup>9,11</sup>.

Las hormonas son las principales reguladoras de la función ovulatoria <sup>12</sup>. El equilibrio entre folículos en estado de latencia y en maduración se logra por la correcta interacción de LH, FSH, AMH y los andrógenos <sup>4</sup>. Cuando estos niveles se alteran, como se da en el SOP, se perturba el correcto funcionamiento de los ovarios y se forman múltiples quistes que dan lugar a anovulación y a irregularidades menstruales <sup>4,12</sup>.

El HA se relaciona con un aumento en los niveles de Hormona Antimülleriana (AMH) <sup>8,11</sup>. Esta Hormona se expresa en las CG de los folículos antrales y preantrales y su síntesis es independiente de las gonadotropinas, por ello se mantiene uniforme durante el ciclo menstrual. Debido a la gran cantidad de folículos inmaduros en la morfología poliquística, la AMH será 2 o 3 veces superior en las pacientes con SOP en comparación a los controles <sup>14,17,20</sup>. Por medio de una serie de funciones específicas, como son la reducción de la actividad aromatasas y del número de LHR en las CG FSH-estimuladas, o la regulación de la síntesis de testosterona en las CT, esta hormona inhibe la ovulación y el crecimiento folicular <sup>2,8,11,20</sup>.

Los oocitos contienen un gran número de mitocondrias, que llevan a cabo un papel importante en su maduración, fertilización, y desarrollo embrionario previo a la implantación. Un prerrequisito para un correcto desarrollo folicular es disponer de un número de copias de ADN mitocondrial y unos niveles de ATP adecuados. Se ha observado que las pacientes con SOP presentan unos oocitos con menor número de estos, lo que repercutirá en una formación de blastocitos disminuida y por ende una mayor tasa de infertilidad. <sup>16</sup>

Por otra parte, el desequilibrio entre los factores antioxidantes y las ROS, con el consecuente aumento de los factores oxidantes puede causar un empeoramiento de la calidad oocitaria, la fertilización y el desarrollo embrionario, así como inducir la mitofagia de las células de la granulosa <sup>16</sup>. De manera similar, la inflamación y la segregación de citocinas causan disfunción endotelial, todo ello contribuyendo a la anovulación e infertilidad. Las citocinas proinflamatorias inhiben la expresión de FSHR y LHR perjudicando el mecanismo de acción de estas hormonas. Asimismo, inhiben también la secreción FSH-mediada de progesterona y  $17\beta$ -estradiol por las CG y estimulan la producción de testosterona en las CT, alimentando así el complejo mecanismo causante de infertilidad en el SOP <sup>15</sup>.

Como se menciona en la sección anterior, la obesidad es una comorbilidad de alta prevalencia entre las pacientes con SOP y también cobra especial importancia en la disfunción reproductiva <sup>12,14</sup>. La acumulación de grandes cantidades de lípidos y ácidos grasos en los ovarios se refleja en un metabolismo oocitario errático y un entorpecimiento de la función mitocondrial. La estructura correcta de las mitocondrias en el espacio celular es necesaria para señalar fenómenos relacionados con la fertilización. Al estar alterada en las mujeres obesas, estas serán más vulnerables a la anovulación e infertilidad que las pacientes no obesas con SOP <sup>16</sup>. A su vez, la producción de leptina por parte de los adipocitos y altas concentraciones de dicha proteína se relacionan con una ausencia de foliculogénesis <sup>11</sup>.

### 5.3.EN RELACIÓN CON EL OBJETIVO SECUNDARIO: ABORDAR LOS DIFERENTES ENFOQUES TERAPÉUTICOS EN EL TRATAMIENTO DEL SOP

Partiendo de los 20 artículos incluidos en esta revisión, 16 de ellos describen posibles opciones de tratamiento del SOP. De estos 16, la mayoría (9 estudios) dan una gran importancia a las intervenciones en el estilo de vida. En cuanto al ámbito farmacológico, 8 artículos mencionan la utilidad de los anticonceptivos combinados, 9 el uso de la metformina y 3 el tratamiento con agonistas de GLP-1. Continuando por la misma línea, pero con fines reproductivos, el empleo de los fármacos citrato de clomifeno y letrozol se discute en 7 y 5 artículos respectivamente y 3 artículos hacen referencia a las gonadotropinas como segunda

opción terapéutica. También se mencionan opciones de tratamiento basadas en la cirugía en 6 de los estudios incluidos en la revisión. Por último, 5 de los estudios afirman un efecto beneficioso de los nutracéuticos en el tratamiento del SOP y se plantean la eficacia de ciertas prácticas de medicina alternativa en 3 de los artículos incluidos en la bibliografía revisada.

En primer lugar, debemos reconocer que el SOP es una patología multifactorial que cursa con sintomatología diversa. No existe un tratamiento específico para este síndrome, sino que las diferentes terapias se centran en paliar los síntomas y sus consecuencias <sup>12</sup>. Para llevar a cabo la elección de un tipo de tratamiento u otro es necesario contar con las prioridades de la paciente y definir qué síntomas son los que le perturban en mayor medida. Como ejemplo, algunas mujeres precisarán una terapia basada en revertir la infertilidad y otras sólo buscarán mejorar los signos clínicos de HA <sup>11</sup>.

La primera opción terapéutica en todo caso (sea esta con o sin finalidad reproductiva) será una intervención en el estilo de vida que consistirá en el cese del hábito tabáquico si fuera el caso <sup>17</sup>, cambios en la dieta <sup>6,11,16,18</sup>, realización de ejercicio físico <sup>8,10,16,18</sup> e intervenciones en la conducta <sup>8,10,16</sup>. Como hemos revisado anteriormente, la obesidad agrava la presentación del SOP <sup>18</sup> y es una comorbilidad muy prevalente entre las pacientes, por ello mejorar el IMC conforma una estrategia importante para el tratamiento de la patología <sup>14,16</sup>. De hecho, algunos artículos demuestran que una pérdida de peso de un 5-10% en pacientes con sobrepeso u obesidad podría ser suficiente para restaurar una ovulación normal <sup>17-18</sup>. Esto se debe a que la pérdida de peso relacionada con la modificación del estilo de vida modula el eje HPO disminuyendo los niveles de insulina y andrógenos libres, restaurando así el ciclo menstrual <sup>11,16</sup>. A su vez, las intervenciones en este ámbito regulan los niveles de glucosa en ayunas, mejoran el perfil lipídico y la función cardiovascular, reducen el GIMc e incluso favorecen la salud mental de las pacientes reduciendo los estados depresivos y ansiosos <sup>6,8,16</sup>. Todo ello se traduce en una mejoría en la calidad de vida de las mujeres con SOP <sup>16</sup>.

En cuanto a los enfoques terapéuticos con fines no reproductivos, el uso de anticonceptivos orales combinados (COCs) constituye la primera opción terapéutica para el tratamiento de las irregularidades menstruales y el HA <sup>15</sup>, así como sus signos clínicos acné e hirsutismo <sup>7-8,10</sup>. Los COCs contienen un estrógeno y un progestágeno <sup>6</sup>. El primero actúa aumentando los niveles de SHBG, lo que disminuye la testosterona libre biodisponible y alivia los síntomas causados por el exceso de andrógenos <sup>6,8,10</sup>. La segunda hormona ejerce su efecto reprimiendo la acción de la LH, reduciendo así la producción ovárica de andrógenos <sup>6,8,10,15</sup>; por otra parte inhibe la 5- $\alpha$  reductasa, que transforma testosterona en DHT, principal causante del

hirsutismo <sup>6,8,10</sup>. A su vez, las COCs tienen un efecto protector sobre el endometrio <sup>6</sup>, previniendo entre otras disfunciones la hiperplasia endometrial <sup>12</sup>.

La metformina es una biguanida empleada para el tratamiento de la DMII que también se usa para paliar las consecuencias metabólicas del SOP <sup>9,11</sup> especialmente en personas obesas <sup>15</sup>. Su mecanismo de acción se basa en reducir la síntesis hepática de glucosa y aumentar la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos <sup>6</sup>. Esto, reduce los niveles de insulina en sangre y conduce a una menor secreción de andrógenos (tanto ováricos como adrenales) y LH y un aumento en la concentración de SHBG <sup>8-9</sup>. Todo ello se traduce en una reducción del IMC y una mejora de la TAS y las irregularidades menstruales <sup>8,10,14</sup>. Así, pese a no tener un efecto propiamente antiandrogénico, disminuye los andrógenos libres y regula el ciclo menstrual, por lo que puede ser utilizado con este fin si los COCs están contraindicados <sup>6</sup>. Las nuevas guías de manejo del SOP apoyan el uso conjunto de COCs y metformina para evitar la ganancia ponderal y eliminar el HA <sup>8</sup>, especialmente en mujeres con sobrepeso u obesidad <sup>7</sup>. Otros medicamentos empleados en el manejo del SOP son los agonistas del receptor GLP-1, utilizados sobre todo en mujeres obesas <sup>7</sup>, que han demostrado una mayor efectividad en mejorar la sensibilidad a la insulina y disminuir el IMC en comparación a la metformina <sup>7,15</sup>. Por último cabe mencionar la espironolactona, un diurético antagonista de la aldosterona que ha demostrado una grata mejora del hirsutismo en las pacientes con SOP <sup>6,10,11</sup>. Es considerado un fármaco antiandrogénico <sup>8</sup> y su mecanismo de acción se basa en inhibir la síntesis ovárica y adrenal de andrógenos <sup>6,12</sup>, así como detener la acción de la 5- $\alpha$  reductasa <sup>6,15</sup>. El orlistat, un fármaco antiobesidad también podría tener efectos beneficiosos en la evolución de la patología ya que reduce notoriamente el IMC al disminuir la absorción intestinal de grasas y promoviendo su excreción por vía fecal <sup>9,15</sup>. Como última opción, ante un resultado fallido de las modificaciones del estilo de vida y el tratamiento farmacológico, se podría recurrir a la cirugía bariátrica, que ha demostrado mejorar la obesidad, las irregularidades menstruales y el hirsutismo <sup>7-8</sup>.

Cambiando de perspectiva, si lo que se busca es atender las consecuencias reproductivas, se emplearán una serie de fármacos para inducir la ovulación <sup>8</sup>. Como primera línea terapéutica destaca el uso de letrozol y citrato de clomifeno (CC) <sup>7-8,17</sup>. El letrozol es un inhibidor de la aromataasa, por ende, su acción resulta en una menor síntesis de estradiol y previene el efecto de feedback negativo que ejercen los estrógenos sobre la FSH <sup>17,21</sup>. Esto reduce el desarrollo de múltiples folículos y mejora la ovulación, traduciéndose en mayores tasas de embarazo <sup>7-8</sup>. El CC actúa bloqueando los receptores de estrógeno hipotalámicos, y como resultado incrementa la secreción hipofisiaria de gonadotropinas, estimulando el desarrollo folicular

<sup>14,17</sup>. Algunas mujeres (alrededor de un 20%) son resistentes al tratamiento con este fármaco, en este caso será necesario tratar de recuperar la fertilidad por medio de otros agentes <sup>22</sup>. También está aprobado el uso conjunto de CC y metformina, que ha demostrado ser especialmente efectivo en mujeres con SOP y resistencia al CC <sup>8</sup>.

Como segunda línea de tratamiento podemos encontrar la inducción de la ovulación con gonadotropinas exógenas inyectables <sup>8,23</sup>. Estas se unen a sus receptores extracelulares específicos y promueven el desarrollo y maduración folicular <sup>21</sup>. Se debe de comenzar con cantidades bajas de principio activo e ir aumentando progresivamente la dosis para así prevenir los embarazos múltiples y el síndrome de hiperestimulación ovárica <sup>14,17,23</sup>.

En otro lugar, la cirugía también puede ser útil para desencadenar la ovulación en mujeres con SOP <sup>22</sup>. Concretamente la perforación ovárica laparoscópica (LOP), una técnica que consiste en la destrucción de tejido ovárico productor de andrógenos por medio de un láser o un electrocauterizador <sup>7,22</sup>. Así se reduce la cantidad de esteroides sexuales en el ovario y disminuye el efecto inhibitor que tienen estos sobre la maduración folicular <sup>17</sup>. A su vez, este procedimiento mejora el acné y el hirsutismo, y sus efectos permanecen a largo plazo <sup>8,17</sup>.

Recientemente se ha explorado el efecto de los antioxidantes y suplementos nutraceúticos en el tratamiento del SOP <sup>9,16</sup>. Tiene sentido pensar que, si el OS y la inflamación son dos componentes importantes en la fisiopatología del SOP, el uso de sustancias que contrarresten estos procesos mejorará la evolución de la enfermedad <sup>16</sup>. Numerosos suplementos han demostrado ser efectivos, entre ellos vitamina D, resveratrol, ácido alfa-lipoico (ALA), omega 3 <sup>19</sup>, selenio, coenzima Q10, ácido fólico e inositol <sup>9,11,16</sup>. El déficit de vitamina D es un componente importante en la patología poliquística <sup>11</sup>, el tratamiento suplementario del mismo puede tener efectos beneficiosos en la resistencia insulínica así como en los niveles de testosterona total, SHBG y andrógenos libres <sup>9,11,15</sup>. El ALA representa un papel importante en el metabolismo lipídico de la glucosa y puede actuar favoreciendo la sensibilidad a la insulina, así como reduciendo los niveles de leptina en el organismo y promoviendo una reducción de peso <sup>9,15</sup>. También tiene propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, regenerando moléculas como la coenzima Q10, vitamina C o vitamina E y eliminando metales pesados y citoquinas involucrados en la oxidación. Aún más, el ALA tiene la capacidad de reparar proteínas, lípidos y ADN dañados por el estrés oxidativo <sup>15</sup>.

El mioinositol y el d-chiro inositol (MI y DCI) son compuestos de la familia de los polioles que ejercen un papel fundamental en el tratamiento del SOP <sup>11</sup>. Ambos tienen propiedades insulino-miméticas que mejoran la actividad de los receptores de insulina y colaboran en la regulación de la función ovulatoria <sup>11,15</sup>. El MI interviene en la absorción de glucosa y en la

señalización que lleva a cabo la FSH en el ovario. Por su parte el DCI participa en la síntesis insulino-dependiente de los esteroides sexuales <sup>14-15</sup>. Es especialmente importante mantener regulado la ratio MI/DCI, ya que un desajuste de este balance comprometerá los pulsos de FSH, por ello en este caso el tratamiento deberá constar de ambos isómeros y no centrarse únicamente en uno de ellos <sup>15</sup>. Se ha observado que estos fármacos mejoran la calidad oocitaria y las tasas de embarazo, y a nivel metabólico, disminuyen la TA, las cifras de glucosa y los niveles de leptina. Todo esto colabora en la prevención del síndrome metabólico en mujeres con SOP y de GDM en pacientes embarazadas <sup>11,14-15</sup>. Es necesario aclarar que una terapia únicamente a base de nutracéuticos no puede solucionar el SOP, pero en combinación con otros principios activos puede mejorar drásticamente la eficacia del tratamiento y reducir la sintomatología <sup>16</sup>.

Por último, algunos estudios plantean el empleo de técnicas de medicina alternativa y complementaria como opciones terapéuticas para el tratamiento del SOP. Entre ellas se encuentran la acupuntura, que podría mejorar las manifestaciones clínicas de la patología por medio de la activación de nervios eferentes en la piel y los músculos, modulando la actividad del sistema nervioso periférico y las funciones endocrinas y metabólicas. Igualmente, la psicoterapia, el yoga, el spa y el Tai Chi son consideradas por algunos expertos como técnicas eficaces para aliviar la severidad de la enfermedad y sus complicaciones <sup>10-11</sup>.

## 6. DISCUSIÓN

En relación con los objetivos principales, se ha constatado que no todos los artículos están de acuerdo en los mecanismos involucrados en la fisiopatología del SOP. La mayoría concuerdan en la importancia de la RI y del eje HPO, así como una la existencia de un componente genético o hereditario y la influencia de la obesidad en el empeoramiento del cuadro clínico. Sin embargo, solo una minoría de los artículos revisados describen la posible participación del estrés oxidativo y la inflamación en la fisiopatología de la enfermedad. Pese a esta diversificación en los resultados obtenidos, los artículos revisados no se contradicen entre ellos, sino que describen más o menos procesos fisiopatológicos.

Estudiando las consecuencias del SOP se ha observado que la gran mayoría de los artículos concuerdan en la intervención del síndrome en diversas disfunciones obstétricas y metabólicas, no obstante, solo 3 de estos incluyen la NAFLD entre dichas alteraciones de origen metabólico. Minoritariamente se tratan las consecuencias cardiovasculares, psicológicas y respiratorias (AOS) y a pesar de que el acné, hirsutismo y alopecia son signos clínicos de HA, solo Witchel SF et al. <sup>4</sup> hace hincapié en ellos como una consecuencia

dermatológica de la patología. En cuanto al riesgo oncológico, 2 de los artículos revisados refieren que no existe ninguna asociación entre el cáncer ovárico y de mama y el SOP. Sin embargo, Abraham Gnanadass S et al.<sup>12</sup> describe ciertas citoquinas aumentadas en la patología que se relacionan con el cáncer de ovario y Zhu T et al.<sup>2</sup> define una asociación inversa entre el SOP de predicción genética y el riesgo de cáncer ovárico, así como una asociación directa con un mayor riesgo de cáncer de mama, especialmente ER+. También hay diversificación en cuanto a los mecanismos causantes de infertilidad en el SOP, con todo, la mayoría concuerdan en la influencia del HA y la RI para inhibir el crecimiento folicular.

En relación con el objetivo secundario se puede afirmar que todos los artículos revisados concuerdan en la importancia de un estilo de vida saludable para mejorar la sintomatología del SOP. En cuanto a las medidas farmacológicas existe discusión sobre cuál debería ser la primera opción terapéutica para lograr la fertilidad entre el CC y el letrozol, puesto que este último ha demostrado una mayor efectividad, pero su uso está contraindicado por el fabricante en mujeres premenopáusicas, basándose en ensayos de poca calidad y que ya han sido refutados por estudios más recientes<sup>21</sup>. Toda la bibliografía revisada se muestra acorde en que el tratamiento debe ser siempre individualizado a cada paciente y enfocarse según sus principales preocupaciones.

## 7. CONCLUSIÓN

En esta revisión se ha tratado de poner en conjunto todos los mecanismos que, de acuerdo con la bibliografía disponible, conforman la fisiopatología del SOP. No todos los aspectos aparentemente involucrados han sido explicados en profundidad por limitaciones de espacio, pero conforman un buen índice para entender las causas y las consecuencias de esta enfermedad. Como idea fundamental cabe destacar que el SOP no es una patología meramente reproductiva, sino que conlleva multitud de disfunciones asociadas con la salud general de la mujer, comorbilidades desconocidas para gran parte de la población. En cuanto al tratamiento recalamos la pluralidad de terapias que existen para poner remedio al SOP y que cada una de ellas debe elegirse de manera individualizada a la paciente en función del fin que ella busque, ya sea sanar alguna de las molestias derivadas de la patología o alcanzar la reproducción. A modo de consideración final, sería de gran valor investigar en mayor profundidad las técnicas de medicina alternativa y complementaria en el tratamiento de enfermedades metabólicas y endocrinas, puesto que su efectividad o la ausencia de esta suscita muchos debates en la comunidad científica y pese a ello, la evidencia existente sigue siendo más bien escasa.

## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Teresa Sir P, Jessica Preisler R, Amiram Magendzo N. Síndrome de ovario poliquístico. diagnóstico y manejo. Rev médica Clín Las Condes [Internet]. 2013 [Consultado 25 Abr 2022]; 24(5):818–26. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0716-8640\(13\)70229-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0716-8640(13)70229-3)
2. Zhu T, Goodarzi MO. Causes and consequences of polycystic ovary syndrome: Insights from Mendelian randomization. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2022 [Consultado 25 Abr 2022]; 107(3):e899–911. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgab757>
3. Alshdaifat E, Sindiani A, Amarin Z, Absy N, AlOsta N, Abuhayyeh HA, et al. Awareness of polycystic ovary syndrome: A university students' perspective. Ann Med Surg (Lond) [Internet]. 2021[Consultado 28 Abr 2022];72(103123):103123. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amsu.2021.103123>
4. Witchel SF, Teede HJ, Peña AS. Curtailing PCOS. Pediatr Res [Internet]. 2020 [Consultado 28 Abr 2022]; 87(2):353–61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41390-019-0615-1>
5. Smith R. Netter. Obstetricia, ginecología y salud de la mujer [Internet]. 1ª ed. Barcelona: Elsevier; 2005. Sección VIII, Trastornos genéticos y endocrinos. Síndrome de ovarios poliquísticos; [Consultado 21 Abr 2022]; [P. 393-394]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-84-458-1311-9.50142-7>
6. Rothenberg SS, Beverley R, Barnard E, Baradaran-Shoraka M, Sanfilippo JS. Polycystic ovary syndrome in adolescents. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol [Internet]. 2018 [Consultado 9 May 2022] ; 48:103–14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.08.008>
7. Hoeger KM, Dokras A, Piltonen T. Update on PCOS: Consequences, challenges, and guiding treatment. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2021 [Consultado 16 May 2022];106(3):e1071–83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgaa839>
8. Neven ACH, Laven J, Teede HJ, Boyle JA. A summary on polycystic ovary syndrome: Diagnostic criteria, prevalence, clinical manifestations, and management according to the latest international guidelines. Semin Reprod Med [Internet]. 2018 [Consultado 9 May 2022]; 36(1):5–12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0038-1668085>
9. Li Y, Chen C, Ma Y, Xiao J, Luo G, Li Y, et al. Multi-system reproductive metabolic disorder: significance for the pathogenesis and therapy of polycystic ovary syndrome (PCOS). Life Sci [Internet]. 2019 [Consultado 9 May 2022]; 228:167–75. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2019.04.046>

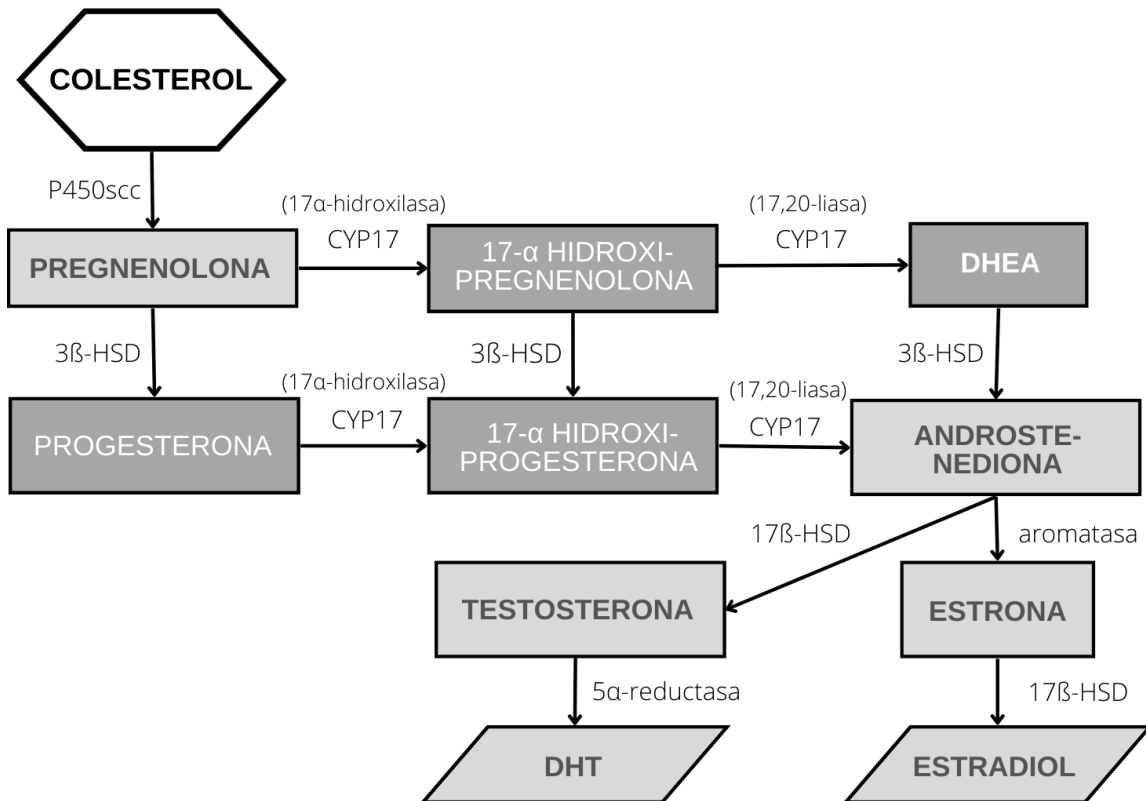
10. Witchel SF, Oberfield SE, Peña AS. Polycystic ovary syndrome: Pathophysiology, presentation, and treatment with emphasis on adolescent girls. *J Endocr Soc* [Internet]. 2019 [Consultado 9 May 2022]; 3(8):1545–73. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1210/js.2019-00078>
11. Sadeghi HM, Adeli I, Calina D, Docea AO, Mousavi T, Daniali M, et al. Polycystic ovary syndrome: A comprehensive review of pathogenesis, management, and drug repurposing. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 [Consultado 9 May 2022]; 23(2):583. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23020583>
12. Abraham Gnanadass S, Divakar Prabhu Y, Valsala Gopalakrishnan A. Association of metabolic and inflammatory markers with polycystic ovarian syndrome (PCOS): an update. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2021 [Consultado 12 May 2022]; 303(3):631–43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-020-05951-2>
13. Gómez-Chang E, Larrea F, Martínez-Montes F. Vías de señalización asociadas a la esteroidogénesis. *TIP Rev Esp Cienc Quim Biol*. 2012 [Consultado 23 May 2022]; 15(1):24–36. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revesciequibio/cqb-2012/cqb121c.pdf>
14. Tanbo T, Mellembakken J, Bjercke S, Ring E, Åbyholm T, Fedorcsak P. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 2018 [Consultado 25 May 2022]; 97(10):1162–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/aogs.13395>
15. Aversa A, La Vignera S, Rago R, Gambineri A, Nappi RE, Calogero AE, et al. Fundamental concepts and novel aspects of polycystic ovarian syndrome: Expert consensus resolutions. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2020 [Consultado 12 May 2022]; 11:516. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2020.00516>
16. Zhang J, Bao Y, Zhou X, Zheng L. Polycystic ovary syndrome and mitochondrial dysfunction. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. 2019 [Consultado 12 May 2022]; 17(1):67. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12958-019-0509-4>
17. Collée J, Mawet M, Tebache L, Nisolle M, Brichant G. Polycystic ovarian syndrome and infertility: overview and insights of the putative treatments. *Gynecol Endocrinol* [Internet]. 2021 [Consultado 25 May 2022]; 37(10):869–74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/09513590.2021.1958310>
18. Dos Santos IK, Ashe MC, Cobucci RN, Soares GM, de Oliveira Maranhão TM, Dantas PMS. The effect of exercise as an intervention for women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2020

- [Consultado 25 May 2022]; 99(16):e19644. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000019644>
19. Cooney LG, Dokras A. Beyond fertility: polycystic ovary syndrome and long-term health. *Fertil Steril* [Internet]. 2018 [Consultado 16 May 2022]; 110(5):794–809. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.08.021>
  20. Capece E, Pelandra M, Dicugno M, González de Sampaio E, Buongiorno G, Corazza N, et al. La hormona antimülleriana como marcador de función ovárica. *Rev Argent Endocrinol Metab* [Internet]. 2016 [Consultado 25 Abr 2022]; 53(3):106–13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.raem.2016.06.003>
  21. Quaas AM, Legro RS. Pharmacology of medications used for ovarian stimulation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2019 [Consultado 6 Jun 2022]; 33(1):21–33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2018.10.002>
  22. Bordewijk EM, Ng KYB, Rakic L, Mol BWJ, Brown J, Crawford TJ, et al. Laparoscopic ovarian drilling for ovulation induction in women with anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020 [Consultado 6 Jun 2022]; 2 (2). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd001122.pub5>
  23. Weiss NS, Kostova E, Nahuis M, Mol BWJ, van der Veen F, van Wely M. Gonadotrophins for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019 [Consultado 6 Jun 2022]; 1 (1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd010290.pub3>

## ANEXO I

**Figura 2.**

*Esteroidogénesis ovárica.*



Fuente: Elaboración propia.