

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

CARRERA DE FARMACIA

**ANÁLISIS DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE
LAS VITAMINAS EN COMPARACIÓN CON LA
TERAPIA TRADICIONAL ANTIANDROGÉNICA PARA
EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE OVARIO
POLIQUÍSTICO**

**TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE
LICENCIATURA**

BIANCA FERNÁNDEZ CORDERO

TUTOR: LUIS DIEGO BRENES

SAN JOSÉ, NOVIEMBRE, 2018

Agradecimientos

En primer lugar, agradezco a Dios, por las fuerzas, sabiduría, perseverancia que me dio cada día y hacerme creer en mí misma, en esos momentos en que sentía que no lo iba a lograr, por ser mi motor a seguir luchando. Aun siendo imperfecta nunca me dejó de demostrar su misericordia y gran amor; gracias por ayudarme a concluir una etapa tan importante en mi vida.

A mis papás, que siempre han estado para mí, a pesar de cualquier circunstancia; gracias por su apoyo y amor. Sé que Dios les devolverá multiplicada cada semilla que sembraron a lo largo de mi vida... No tengo cómo agradecerles por ayudarme a cumplir mi sueño.

A mis hermanas, con quienes, en más de una ocasión, discutimos por nuestras diferencias, pero son las que al final del camino siempre están ahí apoyándome. Gracias por soportarme en este proceso; son una bendición para mi vida.

A mi abuelita, por ser mi segunda madre, por todas las atenciones y el cariño que día a día me ha dado, y que Dios me la llene de mucha salud para seguir compartiendo juntas.

A mi novio, por acompañarme en todo este proceso, por su paciencia y amor; por cada palabra de aliento cuando las cosas se ponían difíciles.

A mis jefes, por ser parte de este proceso y darme la oportunidad de trabajar y obtener experiencia en Farmacia y, al mismo tiempo, estudiar.

A mi tutor, Luis Diego Brenes, que estuvo dispuesto a acompañarme en este proyecto de investigación.

A mis amistades, tesoros que Dios ha puesto a lo largo de mi vida universitaria.

Dedicatoria

Principalmente a Dios, pues sin su bondad, sin sus infinitas muestras amor y perdón yo no hubiese podido culminar esta etapa, este sueño.

Con el más profundo amor y agradecimiento a mis padres y mis hermanas por ser mi inspiración de vida, mi fuente de amor, mi soporte.

Pensamiento

El da esfuerzo al cansado, y multiplica las fuerzas al que no tiene ningunas.

Isaías 40:29

Contenido

Resumen	10
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN.....	14
Planteamiento del Problema	14
Objetivos.....	16
Objetivo General	16
Objetivos Específicos	16
Justificación.....	17
Antecedentes.....	18
CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL.....	27
Embriología.....	27
Anatomía	31
Fisiología.....	36
Infertilidad.....	43
Patología de infertilidad	45
Síndrome de ovario poliquístico.....	49
Generalidades del síndrome del ovario poliquístico	50
Historia	51
Diagnóstico.....	54
Fisiopatología del Síndrome de ovario poliquístico.....	62
Resistencia a la insulina e hiperinsulinemia.....	67
Hiperandrogenismo	67
Hiperlipidemia y Obesidad.....	68

Disfunción Menstrual	68
Morfología característica del ovario poliquístico.....	69
Manifestaciones Clínicas del Síndrome del Ovario Poliquístico	70
Complicaciones	71
Antecedentes familiares.....	73
Tratamiento.....	74
Estilo de vida saludable	74
Dieta y ejercicio:.....	74
Terapia Tradicional	74
Estrógenos	75
Progestágenos	77
Anticonceptivos combinados de estrógeno y progesterona.....	79
Usos no anticonceptivos del sistema intrauterino de liberación de levonorgestrel	96
Implantes anticonceptivos	97
Descripción y farmacología.....	97
Mecanismo de acción y eficacia.....	98
Seguridad y efectos secundarios.....	98
Metformina	108
Vitaminas.....	113
Función de las vitaminas	114
Clasificación de las vitaminas	114
Vitaminas hidrosolubles	114
Vitaminas liposolubles	115

Vitamina D	115
Mecanismo de acción de la vitamina D ₃	116
Funciones de la Vitamina D ₃	117
Interés por la prevalencia de la deficiencia de Vitamina D ₃	118
Vitamina D ₃ en la reserva ovárica y desarrollo folicular.....	119
Influencia de la Vitamina D ₃ en el Síndrome de Ovario Poliquístico.....	120
Relación de la Vitamina D ₃ con la función ovárica en SOP	122
Relación de la Vitamina D ₃ con las irregularidades menstruales en SOP.....	123
Relación de la Vitamina D ₃ con el éxito reproductivo en mujeres con SOP	124
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO	126
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	134
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	139
Conclusiones.....	139
Recomendaciones	141
Referencias	143

Contenido de Figuras

Figura 1. En el caso del hombre, bajo el efecto del gen SRY y SOX-9 y DAX-1 y en el caso de la mujer, bajo el efecto de SOX9	27
Figura 2. Esquema que muestra la formación de la gónada	29
Figura 3. Ovario humano mayor a 32 semanas	29
Figura 4. Ovario.....	31
Figura 5.Útero, trompas y ovarios	32
Figura 6. Útero, vagina y estructuras de soporte	34
Figura 7. Vasculatura de la vagina	35
Figura 8. Función ovárica durante el ciclo menstrual normal	38
Figura 9. Ciclo menstrual	42
Figura 10. Frecuencia de las manifestaciones clínicas del Síndrome de Ovario Poliquístico	58
Figura 11. Gráfico de las manifestaciones del SOP	59
Figura 12. Síntomas del SOP.....	71
Figura 13. Fórmulas estructurales de varios progestágenos	78
Figura 14. Criterios médicos para el uso de los AOC	84
Figura 15. Parche anticonceptivo	87
Figura 16. Anillo Vaginal Anticonceptivo	88
Figura 17. Meses de uso de Mirena.....	95
Figura 18. Implante	97
Figura 19.Elección de un método anticonceptivo	106
Figura 20. Estructura química de la metformina	113

Figura 21. Estructura química de la Vitamina D.....	116
Figura 22. Síntesis y procesamiento de la VD3 en el organismo.....	117
Figura 23. Efectos de la VD3 en mujeres con SOP.....	125

Contenido de Tablas

Tabla 1. Criterios mayores o menores para el diagnóstico de Síndrome de Ovario Poliquístico, según Zion-Ben y Orvieto..... **¡Error! Marcador no definido.6**

Tabla 2. Fuentes de información **¡Error! Marcador no definido.8**

Resumen

El presente trabajo de investigación posee una metodología de revisión bibliográfica, cuyo objetivo general es analizar el efecto de la vitamina D en diversas aplicaciones, en personas que padecen del Síndrome de Ovario Poliquístico, cuáles son sus efectos y posibles causales. Debido a la gran incidencia, serían convenientes nuevas alternativas de tratamiento para prevenir, e incluso erradicar, las diversas sintomatologías de esta enfermedad, ya que la terapia antiandrogénica que se aplica, hoy en día, presenta frecuentes efectos secundarios.

El Síndrome de Ovario Poliquístico es una disfunción endocrino-metabólica altamente prevalente en las mujeres que se encuentran en edad reproductiva, el cual, a su vez, presenta grandes variaciones, entre las que destacan la irregularidad menstrual, sangrado abundante, oligo o anovulación, entre otros efectos, por lo que el presente estudio busca aclarar cuáles efectos puede tener la Vitamina D en su correcta aplicación y posteriores beneficios.

Es importante destacar que se realizará un análisis exhaustivo de las variantes que pueden existir con base en los tipos de personas a analizar, ya que los efectos son distintos en cada persona, según la cantidad de Vitamina D que posean en su cuerpo, pues esta vitamina cumple un papel importante en el desarrollo del cuerpo humano, y su correcta implementación produce efectos positivos. Por otra parte, se estudiará sobre los diferentes métodos anticonceptivos, entre los cuales encontramos anticonceptivos antiandrogénicos que favorecen el síndrome de ovario poliquístico pero que, a su vez, la implementación del mismo causa efectos graves a la salud como efecto secundario.

Una vez realizada la investigación, se obtiene como resultado que el déficit de vitamina D está involucrado en la patogenia de la insulinoresistencia y del síndrome metabólico en el síndrome de ovario poliquístico (SOP). A la vez, se ha observado en varios estudios una asociación entre bajos niveles de 25(OH)D y un aumento de los andrógenos.

Al finalizar esta investigación, se puede concluir que aún hay controversias sobre la efectividad y seguridad de la vitamina D como tratamiento para el síndrome del ovario poliquístico, sin embargo existe evidencia en mujeres con SOP que la VD₃ mejora el proceso ovulatorio y disminuye los niveles séricos anormalmente elevados de HAM, además de optimizar el éxito reproductivo; por otra parte con respecto a su seguridad, ambos productos, tanto como la vitamina D y la metformina, sí son seguros para el consumo humano. No obstante, se recomienda que se realicen más investigaciones sobre estos productos, ya que no existe tanta evidencia científica actualizada. Además, es importante que los farmacéuticos conozcan más acerca de estos productos, y con esto puedan orientar, de una mejor manera, a los pacientes que lo consumen.

Palabras claves: Síndrome del ovario poliquístico (SOP); vitamina D (VD); 1,25-dihidroxitamina D3 (1,25-(OH)₂-D3); diabetes mellitus (DM); hormona folículo estimulante (FSH); lipoproteínas de alta densidad (HDL); índice de masa corporal (IMC); resistencia a la insulina (IR); hormona luteinizante (LH); polycystic ovary syndrome (PCOS).

Índice de abreviaturas

- 1,25-(OH)₂-D₃: 1,25-dihidroxitamina D₃.
- 17β-HSD: 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa.
- 1α-OH-D₃: 1α-hidroxitamina D₃.
- 25-OH-D₃: 25-hidroxitamina D₃.
- 3β-HSD: 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa.
- AGE: productos de glicación avanzada.
- APO-1: antígeno de apoptosis 1.
- AR: artritis reumatoide.
- ARNm: ARN mensajero.
- B10: células B secretoras de IL10.
- CDK: quinasas dependientes de ciclinas.
- CDKI: inhibidor de la ciclina dependiente de quinasas.
- CDX2: proteína caudal homeobox 2.
- COMP: catecol-O-metiltransferasa.
- COX2: ciclooxigenasa 2.
- Cr: creatinina.
- CYP24A1: 24-hidroxilasa.
- CYP27A1: 25-hidroxilasa.
- CYP27B1: 1α-hidroxilasa.
- CYP2R1: 25-hidroxilasa.
- DBD: dominio de unión a ADN.
- DC: células dendríticas.
- DHEAS: dehidroepiandrosterona.
- DM: diabetes mellitus.
- EEUU: Estados Unidos.
- EOC: estimulación ovárica controlada.
- FIV: fecundación *in vitro*.
- FOP: Fallo ovárico primario o prematuro.
- FSH: hormona foliculoestimulante.
- Gc: componente específico de grupo.

- GcMAF: Gc derivada del factor de activación de macrófagos.
- HAM: hormona antimulleriana.
- HDL: lipoproteínas de alta densidad.
- HOMA IR: homeostasis *model assessment*. Índice para el cálculo de la resistencia a la insulina.
- IFN- γ : interferón γ .
- Ig: inmunoglobulina.
- IGF1: factor de crecimiento insulínico 1.
- IL: interleucinas.
- IM: intramuscular.
- IMC: índice de masa corporal.
- IR: resistencia a la insulina.
- LH: hormona luteinizante.
- NK: células asesinas naturales.
- NKT: células T asesinas naturales CD1d-reactivas.
- OMS: Organización Mundial de la Salud.
- PCOS: polycystic ovary syndrome.
- PR: receptor de progesterona.
- RAGE: receptor de productos finales de glicación avanzada.
- RFA: recuento de folículos antrales.
- SOP: Síndrome del Ovario Poliquístico.
- sRAGE: isoformas solubles del receptor de AGE.
- TGF: factor de crecimiento transformante.
- TNF: factor de necrosis tumoral.
- TRA: técnicas de reproducción asistida.
- UV: Ultravioleta.
- VD: vitamina D.
- VD₂: vitamina D₂.
- VD₃: Vitamina D₃.
- VDBP/DBP: proteína de unión a Vitamina D₃.
- VDR: receptor de Vitamina D₃.
- VDRE: elementos de respuesta a Vitamina D₃.

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

Planteamiento del Problema

El Síndrome del Ovario Poliquístico (SOP) es una patología que se asocia con condiciones clínicas de suma importancia, como lo son las dislipidemias, la resistencia a la insulina, anomalías hipotalámicas e hiperandrogenismo. Debido a esto, las mujeres que padecen de este síndrome tienen un riesgo mayor a presentar ovarios poliquísticos, obesidad, hipertensión arterial, DMII, diabetes gestacional, dificultad para bajar de peso, desórdenes menstruales como oligomenorrea o anovulación, cáncer endometrial, abortos, así como manifestaciones cutáneas como acné, hirsutismo, alopecia y acantosis nigricans (Fernández, 2005, p. 1).

Debido a que el SOP conlleva a una gran compilación clínica y tiene un alto porcentaje de morbimortalidad en la población, afectando la calidad de vida de la población femenina, se considera una de las enfermedades más confusas, porque presenta muchas manifestaciones y múltiples patologías que el SOP puede presentar, es un tema de precaución a nivel mundial. Posterior a esto es fundamental tener varias opciones de tratamiento para tratarlo (Fernández, 2005, p. 1).

Según Kousta (2005), el síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) es el desorden hormonal que afecta a más mujeres en edad reproductiva. No se conoce la causa exacta del síndrome, pero existen tres condiciones que explican sus manifestaciones clínicas; una resistencia a la insulina, sobreproducción de hormonas masculinas y, finalmente, trastornos de ovario con alteraciones en las hormonas folículo estimulante (FSH) y luteinizante (LH), que afectan la ovulación (Gómez, 2007, p. 70).

Ante esto, Allen, Kaunitz y Hickey (2017, p. 668) indican el aumento de riesgo de tromboembolia venosa (TEV), que se relaciona con el componente de estrógeno. Las formulaciones con dosis bajas actuales ($\leq 35 \mu\text{g}$) comportan menor riesgo que los anticonceptivos orales originales, aunque la incidencia de TEV es aún elevada. No se han establecido diferencias entre los preparados con 35, 20 o 10 μg . Además, no hay evidencias convincentes de que el riesgo de TEV varíe según el tipo de progesterona.

Los anticonceptivos orales forman parte del gran grupo de los anticonceptivos hormonales, siendo los más utilizados en la actualidad. Se calcula que más de 55 millones de mujeres lo utilizan en este momento. El inicio cada vez más precoz de las relaciones sexuales, y el mayor acceso e interés de las mujeres para evitar embarazos no deseados hace que debamos estar al día en la utilización y en los nuevos avances sobre la anticoncepción, ya que la planificación familiar será, cada vez más, un motivo frecuente de consulta (Carbajal, Cárdenas y Pastrana, 2008, p. 84).

En estudios realizados por el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) (2008), en 417 mujeres se encontró que el efecto secundario más frecuente era el de las alteraciones del sangrado menstrual en el 79%, cefalea 63.1%, náuseas 44.7%, mareos 36.8%, y otros efectos 44.7%. Otros estudios demuestran que uno de los efectos de los hormonales combinados es disminuir la cantidad del sangrado menstrual por atrofia endometrial, benéfica en pacientes con polimenorrea y endometriosis, disminuyendo en forma importante el dolor.

Se describe que los anticonceptivos hormonales orales no se contraindican en pacientes con migraña. En 86 pacientes se usaron anticonceptivos hormonales combinados, y la incidencia de sangrados intermenstruales era mayor en la medida en que disminuía el estrógeno y aumentaba el progestágeno; otros plantearon que dependía de la respuesta endometrial y de los vasos endometriales, encontrando una tendencia de disminución de sangrados intermenstruales con el uso de hormonales orales en varios meses de uso, y se reportaron, como efectos adversos, el aumento de peso ($p < 0.05$), náuseas, molestias mamarias, cefalea, hipertensión arterial, y con menor frecuencia melasma, várices, galactorrea y acné (Instituto Mexicano del Seguro Social IMSS, 2008, p. 64).

Por otra parte, se busca analizar la metformina para determinar si funciona de tratamiento para el síndrome de ovario poliquístico, dada la importancia del hiper-insulinismo y la resistencia a la insulina en la etiopatogenia del SOP. Adicionalmente, debemos aclarar que disminuye los casos de síndrome de hiper-estimulación ovárica (SHO) en Fecundación in Vitro-Transferencia Embrionaria (FIV-TE), describiéndose, además, una menor tasa de gestaciones múltiples y abortos con su uso (Martínez, González y Clavero, 2010, p. 3).

Con lo mencionado anteriormente, surge la principal interrogante de la investigación: ¿Cuál es la efectividad y seguridad de la vitamina D3 y metformina para el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico?

Objetivos

Objetivo General

Analizar la eficacia y seguridad de la vitamina D3 y metformina, en comparación con la terapia tradicional antiandrogénica para el síndrome de ovario poliquístico.

Objetivos Específicos

-Determinar el mecanismo de acción de la vitamina D3 y metformina contra la terapia tradicional antiandrogénica, en el Síndrome de Ovario Poliquístico.

-Indicar la efectividad de la vitamina D3 como tratamiento para el Síndrome de Ovario Poliquístico.

-Identificar la seguridad de la vitamina D3 como tratamiento para el Síndrome de Ovario Poliquístico.

Justificación

Debido a la incidencia del síndrome del ovario poliquístico en mujeres, es conveniente el implemento de nuevas alternativas de tratamiento no tradicional para prevenir, e incluso erradicar, los quistes que desencadenan diversas sintomatologías no deseadas, ya que los anticonceptivos hormonales pueden llegar a presentar complicaciones patológicas como la enfermedad tromboembólica, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular trombótico y hemorrágico, entre otras (Allen et al., 2017, p. 669).

Según indican Carbajal et al. (2006, p. 84), “los efectos secundarios más frecuentes reportados son la cefalea, mareos, dolor pélvico, mastalgia, aumento de peso, cloasma, amenorrea, disminución de la libido y sangrados intermenstruales”. Por lo mencionado anteriormente, es importante tomar en cuenta nuevas alternativas de terapia para tratar el síndrome de ovario poliquístico.

Con el enfoque en el bienestar y calidad de vida de las mujeres, se pretende determinar si existe o no la necesidad de utilizar un anticonceptivo hormonal junto con métodos no aprobados, para el tratamiento contra el Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) y los problemas relacionados con dicha condición. Las vitaminas y metformina no son específicas para tratar el SOP; sin embargo, se han visto resultados positivos. (Vivas, 2005, p. 307).

Según Silva (2010, p. 387), el SOP es la alteración endocrina más frecuente de la mujer, y se presenta de un 5 al 10% de la población en edad reproductiva. Por tal razón, al ser una de las enfermedades de mayor incidencia en la población femenina, esta investigación permitirá conocer otras terapias no convencionales, disminuyendo el riesgo de posibles efectos secundarios.

Debido a que actualmente solo existe como tratamiento para el SOP, en el uso de anticonceptivos hormonales, se pretende demostrar si el uso de vitaminas y metformina podría reemplazar el uso de anticonceptivos. También se quiere determinar si la combinación de estos medicamentos juntos podría lograr alguna sinergia. Además, este trabajo permitirá incentivar a futuros investigadores a comprobar experimentalmente dicha teoría.

Ante la falta de nuevos tratamientos para combatir el SOP, es importante analizar todos los tipos de terapias posibles, para evitar el riesgo de las múltiples enfermedades que desencadenan el SOP. Algunos ejemplos de estos son acné y ciclo menstrual irregular, como los de menor riesgo; por otro lado, existen problemas secundarios que disminuyen la calidad de vida de las mujeres, como lo son la diabetes, hipertensión, trombosis y el cáncer endometrial.

En Costa Rica, actualmente se conoce la ciproterona como potente antiandrogénico; sin embargo, es el único tratamiento efectivo que se ofrece. Por esta causa, son relevantes las futuras investigaciones relacionadas con utilizar vitaminas como efecto antiandrogénico como otra alternativa de tratamiento, o con otro tipo de anticonceptivo que sea confiable para las mujeres que no desean un embarazo en ese momento.

Antecedentes

El Síndrome del Ovario Poliquístico en un inicio fue llamado con el nombre de sus descubridores en 1935, Stein y Leventhal. A través de la esterilidad, obesidad e hirsutismo, estos autores dieron a conocer que estos padecimientos eran producto de la formación de quistes en los ovarios, siendo aún un enigma médico (Rotterdam, 2003).

Desde entonces, con los estudios realizados de imagen, fisiopatología y epidemiología, se han creado diferentes criterios y, a su vez, se han generado distintos diagnósticos, los cuales reflejan un margen más específico y sensible para lograr determinar la persona afectada de tal síndrome (Rotterdam, 2003).

Posterior a esto, en 1990, mediante los criterios emanados por el Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos (Criterios del NIH, 1990), se determinó que eran los más acertados hasta el 2003 cuando, en Rotterdam (Criterios de Rotterdam, 2003), en un consenso, hicieron una revisión, y se logró incluir como criterio mayor la presencia del ovario poliquístico.

Por lo antes mencionado, cabe destacar que, pese a los distintos consensos, no se ha logrado uno que determine la numerosidad de pacientes que padecen el síndrome de ovario poliquístico, por razones de que existe gran heterogeneidad que lo singulariza y las diferentes alteraciones subclínicas que, en ocasiones, no se manifiestan como un diagnóstico contundente.

La Sociedad de Exceso de Andrógenos, y la Sociedad del Síndrome de Ovario Poliquístico, concluyeron que el síndrome de ovario poliquístico debe entenderse como un trastorno de exceso de andrógenos. De igual manera, los institutos de salud, junto con los criterios de Rotterdam y demás estudios, que realizaron la evaluación de los aspectos epidemiológicos y fenotipos del síndrome, determinaron ciertos criterios como son la oligo-ovulación, la elevación sérica o tisular de andrógenos, y también la exclusión de otras causas, donde lo catalogan como un trastorno de exceso de andrógenos de exclusión, con una etiología o consecuencias ováricas (Rotterdam, 2003).

Se estima que este síndrome lo padecen alrededor del 4% de las mujeres en edad fértil. Sin embargo, el Instituto Nacional de Salud de México indica que existe una prevalencia de hasta un 10% en poblaciones con alto riesgo; esto lo convierte en la infertilidad anovulatoria más frecuente. Este síndrome tiene mayor presencia en mujeres obesas y con diabetes quienes, a la vez, presentan resistencia a la insulina (Rotterdam, 2003).

A nivel internacional se investiga lo siguiente:

Chanet et al. (2011), en Australia, determinaron que el SOP se asocia con un riesgo incrementado de aterosclerosis, y posiblemente de eventos cardiovasculares. Con base en análisis actuales, sugieren que la obesidad, en presencia de SOP, es particularmente probable asociada con la resistencia a la insulina. La deficiencia de vitamina D conduce a un deterioro de la secreción de insulina e induce intolerancia a la glucosa, reversible con reposición de vitamina D. Además, en un pequeño estudio, indica que la suplementación con vitamina D se ha asociado con mejora en el metabolismo de la glucosa en sujetos obesos PCOS (p. 349).

Surajeet et al. (2012), en su investigación en India: Vitamin D as a predictor of insulin resistance in Polycystic Ovarian Syndrome, explican cómo la vitamina D tiene un papel importante en la patogénesis de la resistencia a la insulina en PCOS. Adicional, se determinó que en un sector de pacientes analizados existe la deficiencia de Vitamina D. Además, el análisis estableció el papel de la vitamina D como el mejor predictor de resistencia a la insulina en el estudio realizado (p. 148).

En el análisis realizado por Brzozowska y Karowicz (2013), en Hungría, determinaron que la deficiencia de Vitamina D está relacionada con el limitado suministro de alimentos, que interrumpe la función de todos los sistemas del cuerpo y aumenta el riesgo de enfermedades crónicas. Se confirmaron los efectos beneficiosos de la administración de suplementos de vitamina D sobre la resistencia a la insulina, la maduración de los folículos ováricos, la ovulación y la regularidad menstrual. Con base en los resultados y en la evidencia limitada, los ensayos aleatorios adicionales son necesarios para establecer la dosis correcta de vitamina D, y confirmar la efectividad del tratamiento con vitamina D en los trastornos de PCOS.

Laganà et al. (2014), en Berlín, determinaron los efectos de D-Chiro-Inositol en mujeres afectadas por el síndrome de ovario poliquístico (SOP), y se logró evidenciar una reducción estadísticamente significativa de la presión arterial sistólica, puntaje de Ferriman-Gallwey, LH, relación LH / FSH, testosterona total, testosterona libre, Δ -4-androstenediona, prolactina e índice HOMA; en los mismos pacientes, se notó un aumento estadísticamente significativo de la relación SHBG y Glycemia/IRI. Además, se observó una regularización del ciclo menstrual después del tratamiento estadísticamente significativa, dando como resultado que la D-Chiro-Inositol es eficaz para mejorar la función ovárica y el metabolismo de los pacientes afectados por SOP (p. 2).

Los autores Masszi et al. (2014), en su estudio los mecanismos de relajación endotelial y el estrés nitrativo, lograron demostrar en semanas la capacidad de relajación inducida por la acetilcolina (Ach) de los anillos aórticos torácicos aislados y, además el estrés nitrativo que puede desempeñar un papel en la patogénesis de PCOS mostró un aumento significativo en la respuesta a la dihidrotestosterona, mientras que con el tratamiento con vitamina D3, en el caso de los

ovarios, fue capaz de revertir este efecto, siendo parcialmente restaurados por la terapia con vitamina D3.

En el artículo “High-dose vitamin D supplementation and measures of insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled pilot trial”, Raja et al. (2014) realizaron un estudio con veintidós mujeres en Estados Unidos, acerca de los efectos de la dosis alta de vitamina D sobre la sensibilidad a la insulina, en el síndrome de ovario poliquístico (SOP), logrando demostrar que no hubo diferencias significativas en el índice de verificación cuantitativa de la sensibilidad a la insulina y otras medidas de sensibilidad a esta; sin embargo, observaron tendencias hacia insulina baja en 2 horas y glucosa en 2 horas más baja y, además, también analizaron el papel de la Vitamina D sobre la presión arterial, dando un efecto protector.

El autor Bonacho (2014), en España, en su artículo Anticoncepción, sobre el control de los efectos secundarios que producen los anticonceptivos hormonales, como lo es la cefalea, que es muy común, pues durante los tres primeros meses es normal su aparición, y es importante tranquilizar a la usuaria, hay que observar la posible evolución de la misma a migraña y contraindicar el método si se da el caso. Además, también se ve afectada la alteración del carácter, donde se debe investigar un origen anterior al uso de la anticoncepción hormonal combinada, e investigar otras causas (depresión, exceso de trabajo, estrés, malas relaciones de pareja), valorar un posible rechazo del método si este efecto secundario repercute en sus relaciones personales, para analizar si se debe suspender el anticonceptivo.

Shoukui et al. (2015) llevaron a cabo un estudio de Vitamin D supplementation for depression in women with polycystic ovary syndrome: killing two birds with one stone?, en China, donde realizaron una evaluación del impacto sobre el efecto de la vitamina D en mujeres con estados depresivos, donde se pudo observar que los síntomas de la depresión se han aliviado significativamente; además, su hipótesis es que la suplementación de la vitamina D podría tener efectos terapéuticos duales para SOP, ya que no solo mejora las anomalías reproductivas y metabólicas, sino además los síntomas depresivos.

Se ha demostrado, mediante estudios por parte de Mahmoud, et al. (2016), que las mujeres pueden desarrollar varias patologías con el diagnóstico del SOP. Se analizó la primera mujer, quien desarrolló diabetes tipo 2 e hipertensión después de una historia de 10 años de PCOS y carcinoma endometrioide posterior, después de tener PCOS durante 16 años. La segunda mujer fue diagnosticada por primera vez con hiperplasia atípica endometrial, que no respondió al tratamiento con progestina en dosis altas, y luego se le diagnosticó SOP después de un historial de 10 años de oligomenorrea; además, demostraron, mediante las pruebas de laboratorio, dislipidemia y tolerancia alterada a la glucosa.

En el estudio realizado por Bevilacqua y Bizzarri (2016), en Roma, se obtuvo una evidencia creciente sobre la posible influencia de la vitamina D (VD) en la función reproductiva, la relación entre VD y las manifestaciones clínicas o de laboratorio del síndrome de ovario poliquístico (SOP), donde se demostró que los pacientes con PCOS tienen niveles de VD sérica significativamente más bajos, y también tienen una mayor prevalencia de deficiencia de vitamina D. Por otro lado, algunos estudios también documentaron la mejora de la función ovárica y los niveles de andrógenos. Además, el reemplazo de vitamina D puede representar un tratamiento adicional en mujeres con SOP con deficiencia de VD, con el objetivo de mejorar las manifestaciones fenotípicas. (p. 3).

Según Bakhshalizadeh et al. (2017), en Irán, realizaron un estudio en el cual se utilizó Vitamina D3 en un ratón como modelo en el cual se demostró que el tratamiento con vitamina D3 disminuyó el ARNm y los niveles de expresión proteica de enzimas esteroidogénicas en células granulosas cultivadas. La vitamina D3 también disminuyó la actividad de aromatasa y 3β -HSD, que conduce a una disminución de la liberación de 17beta-estradiol y progesterona. Este estudio sugiere que la vitamina D3 podría modular la vía de la esteroidogénesis en células de la granulosa de ratones PCOS, que pueden conducir a mejorar el desarrollo folicular y la maduración. Este es un paso hacia un posible tratamiento concebible para el Síndrome de Ovario Poliquístico (p. 2).

Por lo comentado anteriormente, a nivel internacional se han encontrado múltiples investigaciones sobre los beneficios que presentan la vitamina D, así como antecedentes sobre el efecto que tiene esta en las personas que padecen el síndrome de ovario poliquístico.

A nivel nacional se encuentra lo siguiente:

González (2012) realizó un estudio llamado Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) en una población universitaria en edad fértil en Costa Rica, en el cual se propuso, como objetivo, establecer la prevalencia del SOP en una población de mujeres universitarias en edad fértil para Costa Rica, y compararla con la prevalencia de dicho síndrome a nivel mundial; el presente estudio demostró que la frecuencia del SOP en la población de estudio era alta, y también sirvió para ver el comportamiento de este síndrome en esa población de mujeres. Se determinó que las mujeres con SOP presentaban significativamente más sobrepeso y obesidad que una persona sin el síndrome, lo cual se relaciona con el riesgo a padecer de DMII y problemas cardiovasculares.

Un estudio realizado por González y Sánchez (2009), llamado El uso de metformina en la mujer embarazada con Síndrome de Poliquistosis Ovárica, en el cual el objetivo del estudio es un diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado y oportuno, que les permita a estas mujeres disfrutar de una vida con calidad, ya que el Síndrome del Ovario Poliquístico es una de las patologías más relacionadas con infertilidad femenina en nuestro medio, sumando todos sus efectos adversos sobre las esferas del estado físico, emocional y social de las portadoras anteriormente mencionadas.

Rodríguez, Molina y Chang (2010), en la investigación denominada Determinación de la cifra umbral de la glucosa en ayunas para identificar la tolerancia anormal a la glucosa en ayunas para identificar tolerancia anormal a la glucosa en mujeres con SOP en el hospital de las mujeres: Dr. Adolfo Carit Eva, de febrero del 2009 a mayo del 2010, determinaron que la cifra de corte de umbral de 101 mg-dl de la glucosa en ayunas es inapropiado para mujeres con SOP, por lo que recomiendan realizar una glicemia de dos horas postprandial a toda mujer con SOP.

Un estudio presentado por Parker (2012), llamado Síndrome de Ovario Poliquístico como causada de infertilidad y anovulación, se propuso como objetivo la prevalencia del SOP causante de gran porcentaje de infertilidad, demostrando que la frecuencia del SOP versus infertilidad en la población de estudio es alta.

Colby (2013) realizó un estudio llamado Síndrome metabólico asociado a pacientes con síndrome de ovario poliquístico: Factores de riesgo y posibles tratamientos. Determinó que tanto el síndrome del ovario poliquístico, como el síndrome metabólico, comparten la resistencia a la insulina como elemento fundamental en la fisiopatología; debido a esto, presentan similares características clínicas; también en ambos síndromes se observó una proporción importante en mujeres que tienen sobrepeso y muchas son obesas. En la actualidad, la resistencia a la insulina se considera la piedra angular en la fisiopatología y manifestaciones clínicas del SOP, así como un elemento importante en el síndrome metabólico, y debido a esto el tratamiento para disminuir la insulinemia y mejorar la sensibilidad a la insulina es fundamental en estas pacientes, sin descuidar el ejercicio.

Calderón y Torres (2014), en Patología ovárica causada de infertilidad en mujeres entre los 15-49 años de edad, determinaron las principales causas de infertilidad en la mujer, ya que está adquiriendo una presencia cada vez mayor en las sociedades desarrolladas, y con ello poder determinar el manejo adecuado para que se logre una concepción satisfactoria, la cual puede ser curable en la mayoría de los casos si se hiciera un diagnóstico adecuado.

Ugalde, W (2014), cuya investigación se llama Obesidad y Resistencia a la Insulina asociadas a Síndrome de Ovario Poliquístico, se propuso, como objetivos, describir la etiopatología, características clínicas, hormonales, ultrasonográficas, espectro fenotípico, genético, cambios endocrinológicos y abordaje y diagnóstico del síndrome del ovario poliquístico. Además, determinó la fisiopatología de la resistencia a la insulina, las consecuencias metabólicas y cardiovasculares en pacientes con síndrome del ovario poliquístico.

Villalobos (2014) realizó un estudio llamado Uso del ejercicio, la nutrición y vitamina D como métodos preventivos y de tratamiento para la Sarcopenia en el adulto mayor; como datos importantes menciona la inseguridad alimentaria y/o la falta de acceso a alimentos apropiados que pueden llevar a problemas nutricionales, teniendo un impacto mayor en la salud, la habilidad para mantener la independencia y la calidad de vida. Se determinó que la deficiencia de la vitamina D es la más prevalente de las deficiencias nutricionales en el adulto mayor, sin importar la etnia.

Arguedas y Conejo (2015), en el estudio Prevalencia del Síndrome de Poliquistosis Ovárica en adolescentes de decimo y undécimo años del Colegio Calasanz, cuya investigación se realizó en el mencionado colegio, ubicado en San Pedro de Montes de Oca, con una población entre los quince y dieciocho años de edad, en la cual se logró determinar la relación entre el sobrepeso y obesidad y, además, se analizó la prevalencia de antecedentes heredofamiliares de HTA, DM, y SOP en adolescentes con síndrome de poliquistosis ovárica.

Pérez y Tenorio (2015) realizaron un estudio llamado Manual completo de Vitaminas y Minerales, en el cual se propusieron, como objetivo, estudiar todas las vitaminas liposolubles, vitaminas hidrosolubles y minerales, con el fin de evacuar dudas por medio de este manual.

Arce, Ávila y Monge (2017), en Uso de anticonceptivos hormonales y ocurrencia de eventos tromboembólicos venosos en mujeres sanas en edad fértil, tenían como propósito, en este análisis, determinar el riesgo que tiene los anticonceptivos hormonales de producir un tromboembolismo venoso según su composición, administración y duración de uso, afirmando, como resultado, que los ACO son los métodos anticonceptivos hormonales más proclives a producir TEV.

Cada antecedente se relaciona de forma directa e indirecta con el propósito del trabajo, ya que permite un amplio conocimiento sobre el Síndrome del Ovario Poliquístico, el exceso de los andrógenos, además de la efectividad de las vitaminas en el síndrome del ovario poliquístico, que se tomará en cuenta durante la investigación, permitiendo conocer las principales características de cada una, así como de los principales aportes que se han brindado a nivel nacional e internacional, lo que permite, además, conocer la eficacia con la que se han estudiado con mayor enfoque, y poder aportar una nueva propiedad, la cual no ha sido propiamente evaluada como la seguridad de las vitaminas, en comparación con la terapia tradicional antiandrogénica para el tratamiento del síndrome del ovario poliquístico.

En diferentes universidades nacionales como UNIBE, UCIMED, Universidad Latina de Costa Rica y UCR, se realizó una búsqueda relacionada con el tema; sin embargo, no se encontraron estudios ni publicaciones a nivel nacional, relacionados directamente con la eficacia y seguridad de las vitaminas para el Síndrome del Ovario Poliquístico.

CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL

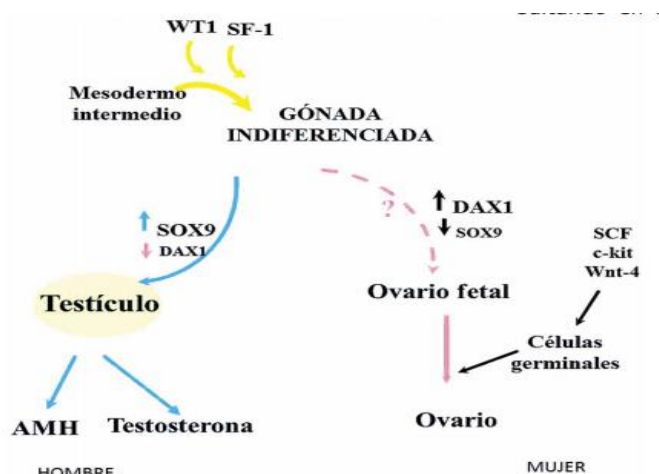
En este segundo capítulo, definido como marco referencial, se contempla información de diferentes autores, quienes aportan a la investigación su respectiva relevancia, y ayudan a comprender, con mayor amplitud, la situación y la problemática de la terapia tradicional antiandrogénica para el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico versus vitaminas.

Para comprender mejor el síndrome de ovario poliquístico es importante recordar acerca de la embriología, anatomía y fisiología del ovario y, a partir de esta información, poder desarrollar nuestro objetivo, que es determinar la eficacia y seguridad de las vitaminas y metformina, en comparación con la terapia tradicional antiandrogénica para el síndrome de ovario poliquístico.

Embriología

Sistema genital: la clave para el dimorfismo sexual es el cromosoma Y, que contiene el gen que determina la formación de los testículos, llamado *SRY* en su brazo corto. La proteína *SRY* es el factor que determina la formación de los testículos, y bajo su influencia tiene lugar el desarrollo masculino. y en su ausencia establece el desarrollo femenino (Rojas y Prieto, 2014).

Figura 1. En el caso del hombre, bajo el efecto del gen *SRY* y *SOX-9* y *DAX-1* y en el caso de la mujer, bajo el efecto de *SOX9*



Nota: Rojas et al. (2014), p.121

Gónadas: aunque el sexo del embrión viene determinado genéticamente en el momento de la fertilización, las gónadas no adquieren características morfológicas masculinas o femeninas hasta la séptima semana de desarrollo. Al principio las gónadas aparecen como un par de crestas longitudinales; las crestas genitales se forman de la proliferación del epitelio y una condensación del mesénquima subyacente. Las células germinales no aparecen en las crestas genitales hasta la sexta semana (Rojas y Prieto, 2014).

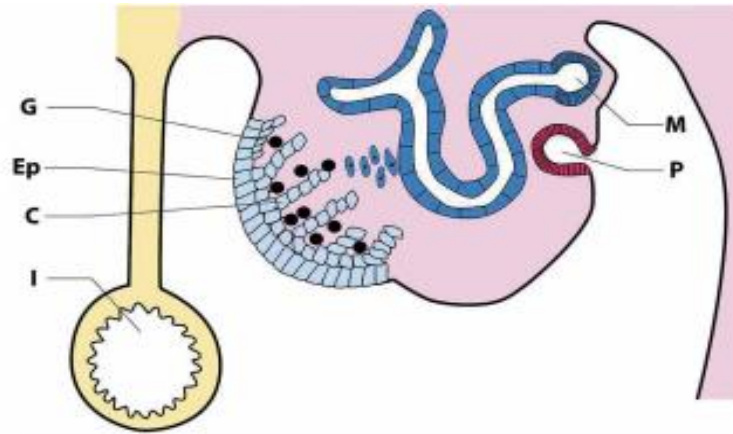
Función gonadal femenina

En el siguiente apartado se describe el término *gonadal femenino*, el cual corresponde al ovario, encargado de producir y secretar las hormonas sexuales y óvulos tal como describen los autores Ross et al., 2006:

El ovario es la gónada femenina productora y secretora de las hormonas sexuales (esteroidogénesis) y óvulos (gametogénesis). Es un órgano par que se localiza en la pared pélvica superior y se une al útero por el ligamento ovárico, con un color blanco rosáceo con forma de almendra que mide unos 3cm de largo, 1,5 cm de ancho y 1cm de espesor. El ovario está compuesto por una medula y una corteza, esta última contiene los folículos ováricos que proveen un microambiente para el desarrollo de los oocitos que al madurar se conocen como óvulos. Durante la vida fértil la mujer produce unos 400 óvulos aproximadamente.

La mayor parte de los folículos se atrofian, sin embargo, los que logran madurar son conocidos como los folículos de Graaf. Estos tienen dos capas (tecas), una interna y otra externa. La capa granulosa es un epitelio estratificado que rodea a los oocitos y es una capa secretoria (Abraham y Meikle, 2005).

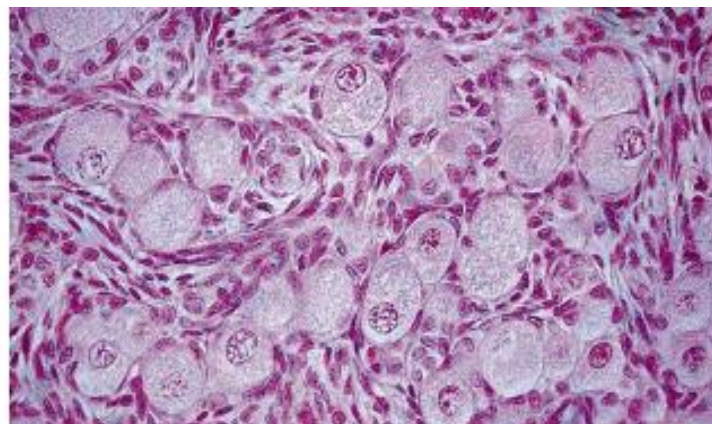
Figura 2. Esquema que muestra la formación de la gónada



Nota: Rojas et al. (2014), p.122

Ovario: en el embrión femenino, con una dotación cromosómica sexual XX y sin cromosoma Y, los cordones sexuales primitivos se disocian en grupos de células irregulares. Estos grupos, que contienen las células germinales primitivas, ocupan la parte medular del ovario, más tarde desaparecen y son sustituidos por un estroma vascular que forma la medula ovárica. En la séptima semana se originan los cordones corticales, que se introducen en el mesenquima subyacente, pero permanecen cerca de la superficie (Rojas y Prieto, 2014).

Figura 3. Ovario humano mayor a 32 semanas



Nota: Rojas et al. (2014), p.123

Durante el tercer mes, estos cordones se dividen en grupos aislados de células. Las células de estos grupos siguen proliferando y empiezan a rodear cada ovogonio con una capa de células epiteliales llamadas *células foliculares*, que constituyen el folículo primario. Después del nacimiento no se forman las ovogonias, pero a pesar de que muchas se degeneran antes del nacimiento, aproximadamente 2 millones que permanecen aumentan de tamaño y se convierten en ovocitos primarios; luego del nacimiento el epitelio de superficie del ovario se aplana y forma una capa única de células, que se continúa con el mesotelio peritoneal en el hilio ovárico. El epitelio de superficie se separa de los folículos de la corteza con interposición de una fina cápsula fibrosa, la túnica albugínea. A medida que el ovario se separa del mesonefros en regresión, queda suspendido por un mesenterio, que es el mesoovario (Rojas y Prieto, 2014).

La regulación hormonal del ciclo ovárico está relacionada con dos hormonas principalmente: hormona folículo estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH). La primera, como su nombre lo dice, estimula la maduración de los folículos y la secreción de estrógenos hacia la luz folicular, y al finalizar la fase folicular, antes de la ovulación, comienza a secretarse progesterona por estímulo de la LH. Los estrógenos siguen acumulándose en la luz folicular hasta que se da el desarrollo del folículo (Ross et al., 2006).

La ovulación es inducida por un aumento, tanto de LH como FSH, siendo FSH en menor cantidad. El cuerpo lúteo secreta estrógenos, pero sobre todo progesterona, que es indispensable para la implantación del óvulo en el útero. La LH tiene a su cargo el desarrollo y mantenimiento del cuerpo lúteo. Si no hay fecundación en cuerpo lúteo, se degenera conforme disminuyen las concentraciones hormonales. Si hay fecundación, se mantienen el cuerpo lúteo y la secreción de estrógenos y progesterona (Ross et al., 2006).

La secreción de FSH y LH se ve regulada por la hormona liberadora de gonotropinas (GnRH), que es sintetizada a nivel del hipotálamo. Hay una retroalimentación, tanto positiva como negativa entre los estrógenos, la progesterona y la producción de FSH y LH (Ehrmann, 2005).

Anatomía

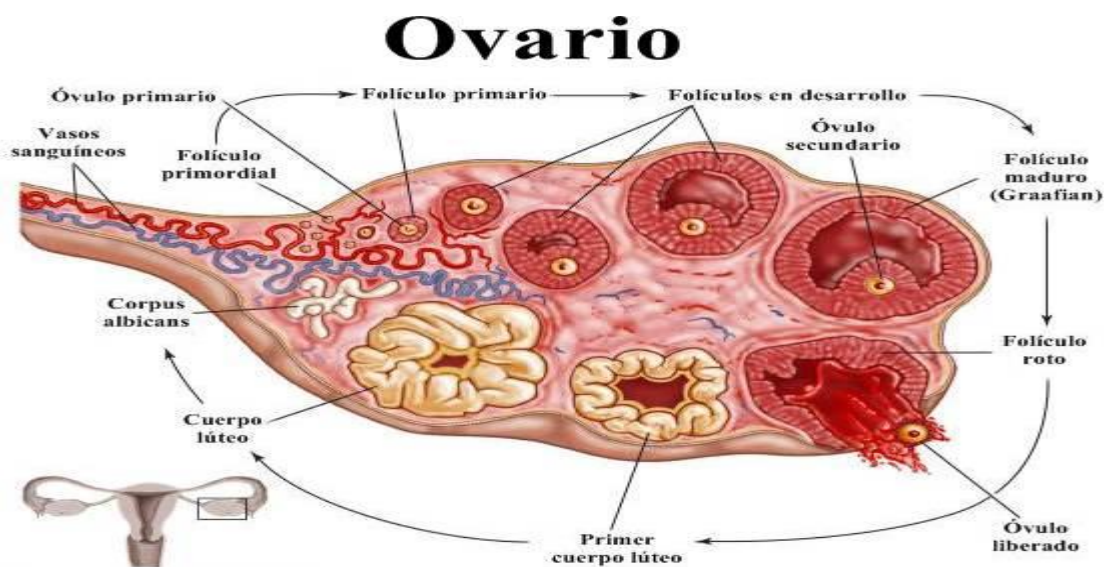
El sistema genital femenino está formado por los órganos genitales internos y externos. Los órganos internos están conformados por: los ovarios, las trompas uterinas, el útero y la vagina, mientras que los órganos externos son: la vulva y sus órganos anexos (Parrondo et al., 2014).

Ovario

Es una estructura par, que funciona como glándula sexual femenina. Secreta hormonas que son responsables de las características femeninas y ovocitos primarios y secundarios necesarios para la fecundación. Los ovarios son el lugar de producción de los óvulos (ovogénesis) (Parrondo et al., 2014).

Los óvulos maduros son ovulados hacia la cavidad peritoneal y, por lo general, se dirigen hacia las aberturas adyacentes de las trompas uterinas mediante unos cilios situados en los extremos de estas (Parrondo et al., 2014).

Figura 4. Ovario



Nota:: Goodman y Gilman (2012), p.123

Se desarrollan en la parte alta de la pared abdominal posterior, y después descienden antes del nacimiento, llevándose con ellos sus vasos, conductos linfáticos y nervios. No migran a través del conducto inguinal hacia el periné, sino que se detienen pronto y adoptan su posición en la pared lateral de la cavidad pélvica (Parrondo et al., 2014).

Tiene forma ovoide, está ubicado en la cavidad peritoneal. Mide aproximadamente 2,5-4,5cm de largo por 0,5-1cm de ancho, y es de color blanco-rosado. Presenta dos caras: una medial que mira hacia el interior de la pelvis y una cara lateral, que está apoyada sobre la pared lateral de la pelvis. Tiene dos bordes: uno libre posterior y otro anterior. Muestra dos extremidades: superior o tubárica, relacionada con el infundíbulo tubario, y otra inferior o uterina. Está ubicado en dirección oblicua de lateral a medial, de arriba hacia abajo, y de adelante hacia atrás (Parrondo et al., 2014)

El ovario está rodeado de la túnica albugínea. En su estructura el ovario presenta una corteza (externa) que contiene los folículos y una medula (internos) que contiene vasos sanguíneos y linfáticos y nervios (Parrondo et al., 2014).

Figura 5.Útero, trompas y ovarios



Nota: Parrondo et al. (2014), p.124

Además de las hormonas sexuales femeninas, los ovarios también secretan andrógenos: androstenediona, dehidroandrostenediona, testosterona y dehidrotestosterona (Abraham y Meikle, 2005).

Medios de fijación: son medios que unen al ovario a la pared lateral de la pelvis y a los otros órganos genitales internos. Le dejan cierta movilidad al ovario para que, durante el embarazo, pueda ascender acompañando al útero. Ellas son:

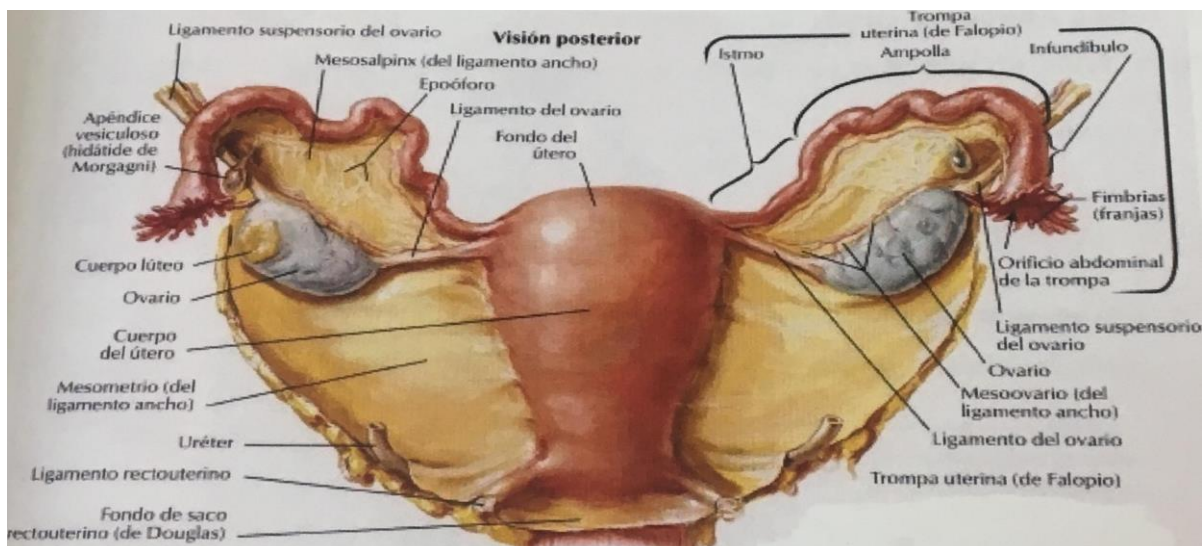
Ligamento suspensorio del ovario: se origina desde el pliegue gonadal superior, que se extiende desde la extremidad del ovario hasta la pared lateral de la pelvis, y se fija en el peritoneo del ligamento ancho. Es el medio de fijación más importante del ovario (Parrondo, et al., 2014).

Ligamento propio del ovario: se extiende desde la extremidad uterina del ovario hasta el útero, por detrás del ángulo tubario. Contiene células de músculo liso y le da cierta movilidad al ovario, necesaria para la ovulación (Parrondo et al., 2014).

Mesosalpinx: está formado por el peritoneo, que se extiende desde el borde mesoovárico hasta el infundíbulo de la trompa de Falopio (Parrondo et al., 2014).

Mesoovario: es la lámina peritoneal posterior del ligamento ancho, interrumpida alrededor del hilio ovárico (Parrondo et al., 2014).

Figura 6. Útero, vagina y estructuras de soporte



Nota: Castillo et al. (2011), p.19

Fosa ovárica

El ovario está ubicado en la fosa ovárica que está limitada:

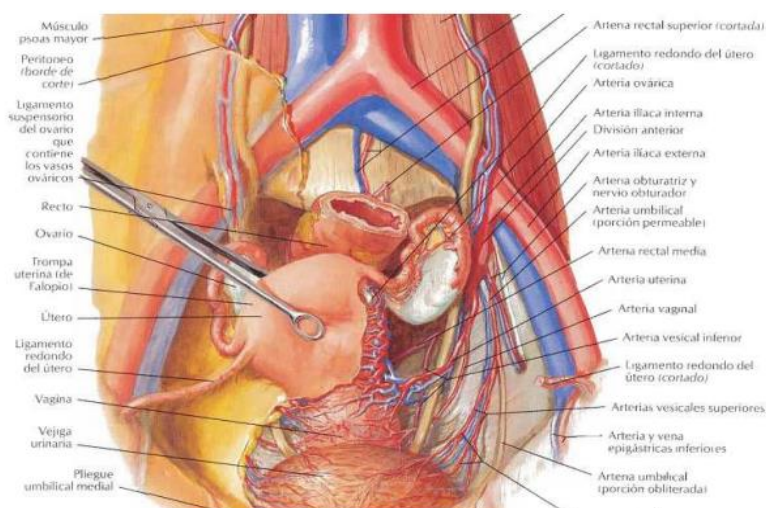
Arriba: por los vasos iliacos externos. Abajo: por los vasos umbilicales. Atrás: por los vasos iliacos internos y el uréter, y adelante por la inserción parietal del ligamento ancho. El nervio obturador atraviesa esta zona. Castillo et al. (2011).

Relaciones

El ovario está relacionado en dirección lateral con la pared lateral de la pelvis menor, medial con la trompa uterina y el mesosalpinx, anterior con el hilio del ovario, posterior con los vasos iliacos internos y el uréter, superior con los vasos iliacos, el colon sigmoidees a la izquierda y el apéndice cecal a la derecha, e inferior con los vasos umbilicales. Castillo et al. (2011).

Vascularización

El ovario está irrigado principalmente por la arteria ovárica, que es rama de la aorta abdominal, y por ramas ováricas que provienen de la arteria uterina (Castillo et al., 2011, p.2).

Figura 7. Vasculatura de la vagina

Nota: Castillo et al. (2011), p.20

Arterias

Las arterias ováricas descienden en dirección inferolateral, acompañadas por las venas ováricas y pasando por delante del uréter. Están ubicadas en el retroperitoneo, se apoyan sobre la fosa ileolumbar y llegan al ovario a través del ligamento suspensorio del ovario. En su trayecto emiten ramas urelaterales, ramas tubáricas y ramas ováricas. La rama ovárica llega al ovario a través del mesoovario. A nivel del ovario se anastomosa con las arterias ováricas y con la rama tubaria de las arterias uterinas (Castillo et al., 2011).

Venas

Alrededor del ovario se forma un plexo venoso. La porción medial de este plexo drena hacia la vena uterina y de allí a la vena iliaca interna. La porción lateral drena hacia la vena ovárica. La vena ovárica izquierda, a su vez, termina en la vena renal izquierda, y la vena ovárica derecha termina directamente en la vena cava inferior (Castillo et al., 2011, p. 2).

Vasos Linfáticos

Los nodos linfáticos del ovario acompañan a las venas ováricas y drenan hacia los nodos lumbares izquierdos, que también reciben la linfa de las trompas uterinas y del fondo del útero (Castillo et al., 2011, p. 4).

Inervación

Está inervado por el plexo ovárico, formado por fibras del sistema nervioso autónomo, que provienen de los plexos aórtico abdominal y renal. Estas fibras son vasomotoras y también sensitivas, y transmiten el dolor (Castillo et al., 2011, p. 4).

Fisiología

Las responsabilidades fisiológicas del ovario son la liberación periódica de gametos (óvulos y ovocitos) y la producción de hormonas esteroideas (estradiol y progesterona). Ambas actividades se integran en un proceso repetitivo y continuo de la maduración del folículo, ovulación y formación y regresión del cuerpo lúteo (Silva, 2010).

Por lo tanto, el ovario no puede considerarse un órgano endocrino relativamente estático, cuyo tamaño y función se expanden y contraen dependiendo del vigor de las hormonas trópicas estimulantes; más bien, la gónada femenina es un tejido heterogéneo en constante cambio, cuyos ciclos no se miden en horas, sino en semanas (Silva, 2010).

Ciclo ovárico

Desde el nacimiento existen muchos folículos primordiales debajo de la cápsula ovárica, y cada uno contiene un óvulo inmaduro. Al principio de cada ciclo varios de estos folículos crecen y se forma el antro, el cual se llena de líquido folicular. Uno de estos empieza a crecer en un ovario alrededor del sexto día y se convierte en el folículo dominante; los demás sufren regresión y se convierten en folículos atrésicos (Goodman y Gilman, 2012, p. 1168).

No se sabe con exactitud qué determina que en folículo se desarrolle, durante la fase folicular del ciclo menstrual, pero parece relacionarse con la capacidad del folículo para producir estrógenos, necesarios para la maduración final. Al depender de la posición del folículo con la irrigación sanguínea, existe un gradiente de exposición a diferentes cantidades de hormonas, factores de crecimiento y otras moléculas señalizadores. En consecuencia, es probable que el folículo que más responde a la FSH sea el primero en producir estradiol (Goodman y Gilman, 2012, p. 1168).

El folículo maduro o de Graaf es un folículo antral, y las células de la teca interna son la principal fuente de estrógenos circulantes. El líquido folicular tiene un gran contenido de estrógeno, y gran parte de esta hormona proviene de las células de la granulosa; lo anterior es parte de la fase folicular (día 1 a día 13). Alrededor del día 14, el folículo distendido se rompe y expulsa el óvulo hacia la cavidad abdominal, lo cual es el proceso o fase de ovulación. Las fimbrias de las trompas uterinas recogen el óvulo y lo transportan dentro del útero, y a menos que ocurra la fertilización, el óvulo se degenera o atraviesa el útero y sale por la vagina (Goodman y Gilman, 2012, p. 1169).

El folículo que se rompe al momento de la ovulación se llena de sangre y forma el cuerpo hemorrágico. Las células de la teca y la granulosa recubren todo el folículo y empiezan a proliferar, y la sangre coagulada se reemplaza rápido con las células lúteas ricas en lípidos y con un color amarillento, que forman el cuerpo lúteo; esto conforma la fase lútea del ciclo menstrual, durante el cual las células lúteas secretan estrógeno y progesterona (Goodman y Gilman, 2012, p. 1169).

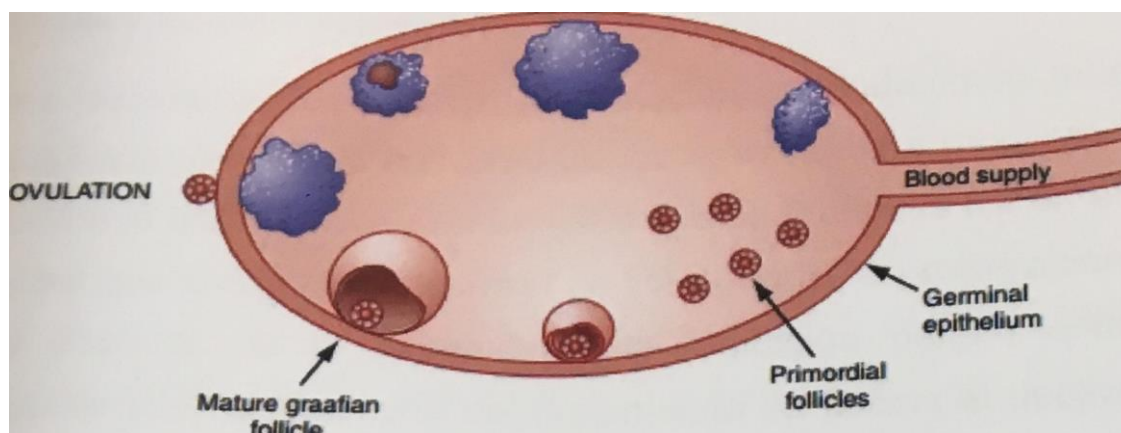
El crecimiento del cuerpo lúteo depende de un aporte sanguíneo adecuado. Si ocurre un embarazo, el cuerpo lúteo persiste, y ya no se presentan ciclos menstruales hasta después del parto. Si no hay embarazo, el cuerpo lúteo se empieza a degenerar cuatro días antes de la siguiente menstruación (día 24) y más tarde lo reemplaza el tejido fibroso que forma el cuerpo blanco.

En los humanos no se forman nuevos óvulos después del nacimiento. Durante el desarrollo fetal los ovarios contienen más de 7 millones de células germinales; no obstante, muchas involucionan antes del nacimiento y otras se pierden después de este. Al momento del parto existen alrededor de 2 millones de folículos primordiales que contienen óvulos, pero un 50% son atrésicos; el millón restante pasa por la primera división meiótica, y en ese momento quedan en reposo, en etapa de profase, hasta la edad adulta (Goodman y Gilman, 2012, p. 1169).

La atresia sigue ocurriendo durante el desarrollo y el número de óvulos, en ambos ovarios, al momento de la pubertad, es menor a 300 000. Justo después de la ovulación se completa la primera división meiótica, y una de las células hijas, el ovocito secundario, recibe la mayoría del citoplasma en tanto que en la otra, el primer cuerpo polar se fragmenta y desaparece (Goodman y Gilman, 2012, p. 1169).

De inmediato el ovocito secundario empieza la segunda división meiótica, pero esta se detiene en metafase y termina solo cuando un espermatozoide penetra el ovocito. En este momento se desecha el segundo cuerpo polar y el óvulo fertilizado continúa formando un nuevo individuo (Marx, 2014).

Figura 8. Función ovárica durante el ciclo menstrual normal



Nota: Marx (2014), p.24

Ciclo uterino

Fase proliferativa: se asocia al crecimiento del folículo ovárico y al aumento de la secreción de estrógenos. Como consecuencia de esta acción asteroidea se logra la reconstrucción y el crecimiento del endometrio. Las glándulas son las que más responden; al principio son estrechas y tubulares, recubiertas de células epiteliales cilíndricas bajas (Goodman y Gilman, 2012, p. 1169).

En la mitosis van siendo más llamativas y se observa una pseudoestratificación y, como resultado, el epitelio glandular se extiende periféricamente y une un segmento con su vecino inmediato. El componente del estroma evoluciona desde su situación menstrual celular densa durante un período de edema hasta un estado final de tipo sincitial laxo (Goodman y Gilman, 2012, p. 1169).

Al recorrer el estroma se unen vasos espirales que se extienden (sin ramificar y enrollarse en la fase proliferativa precoz) hasta formar una red capilar laxa. Todos estos componentes del tejido muestran una proliferación que alcanza su máximo en los días 8 y 10 del ciclo, lo que refleja el aumento de las concentraciones de estradiol circulante y una concentración máxima de receptores estrogénicos del endometrio (Goodman y Gilman, 2012, p. 1169).

Esta proliferación está caracterizada por un aumento de la cavidad mitótica e incremento del ADN nuclear y ARN citoplasmático, aumentos que son más intensos en la capa funcional en los 2/3 superiores del útero, que es la zona de habitual implantación del blastocito (Goodman y Gilman, 2012, p. 1169).

Una característica importante, de esta fase de dominios estrogénicos en el crecimiento endometrial, es el aumento de las células ciliadas y las microvellosidades.

Fase secretora: después de la ovulación, el endometrio muestra una reacción combinada frente a la actividad de los estrógenos y progesterona. Llama más la atención la altura total de endometrio que se mantiene fija en el nivel preovulatorio; a pesar de que existe disponibilidad de

estrógenos, la proliferación epitelial cesa en 3 días después de la ovulación, y esta inhibición parece estar inducida por la progesterona (Goodman y Gilman, 2012, p. 1169).

La limitación del crecimiento se asocia al declive de la mitosis y la síntesis de ADN, que se deben significativamente a la interferencia de la progesterona en la expresión del receptor estrogénico y la estimulación por progesterona de la 17-beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa y de la sulfotransferasa, que convierten el estradiol en sulfato de estrona. Los componentes individuales del tejido siguen creciendo, pero al estar limitados a una estructura fija, se induce una tortuosidad progresiva de las glándulas y se intensifica en arrollamiento de los vasos en espiral (Goodman y Gilman, 2012, p. 1169).

La concentración secretora máxima se alcanza 7 días después del pico de gonadotropinas, que se produce a la mitad del ciclo, coincidiendo con el momento de la implantación del blastocito. Sobre el día 24 se observa un patrón de tinción eosinofílica, llamado *engrosamiento del estroma perivascular*; la eosinofilia progresa para formar islotes dentro del estroma, seguidos de áreas de confluencia (Goodman y Gilman, 2012, p. 1169).

Este patrón de coloración se llama *seudodecidual*, y es semejante al patrón del embarazo. Unos 2 días antes de la menstruación, se produce un aumento drástico en el número de linfocitos polimorfonucleares, que emigran desde el sistema vascular, y esta infiltración es la que anuncia la caída del estroma endometrial y el inicio del flujo menstrual (Goodman y Gilman, 2012, p. 1169).

Menstruación

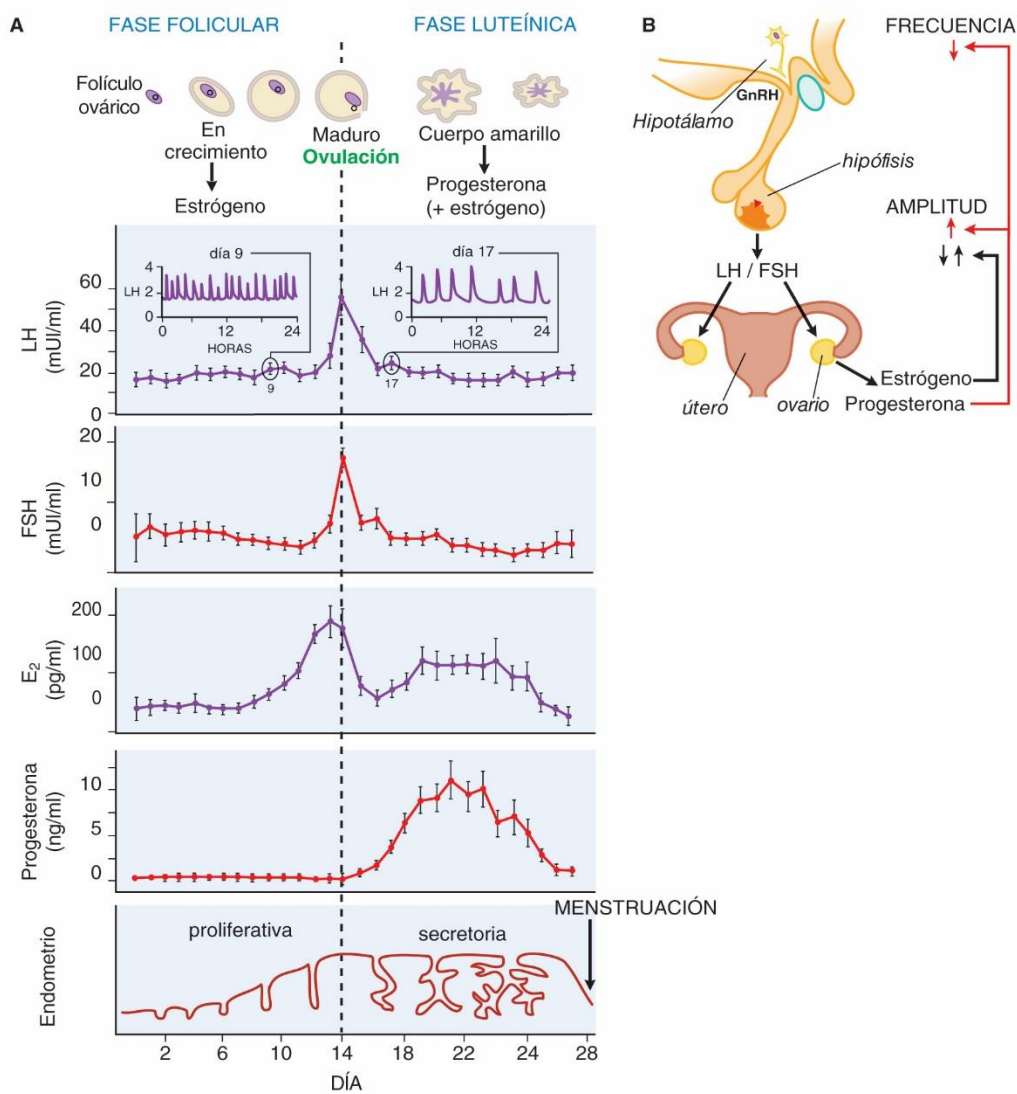
En ausencia de implantación, la secreción glandular se interrumpe y se produce una desintegración irregular de la decidua funcional. Al resultado de la descamación de esta capa del endometrio se le llama *menstruación* (Goodman y Gilman, 2012).

La destrucción del cuerpo lúteo y de su producción de estrógenos y progesterona constituye la presunta causa de esta descamación. Con la retirada de los esteroides sexuales, se produce un intenso espasmo de las arterias espirales, que

causa, finalmente, la isquemia endometrial. De forma simultánea se produce la rotura de los lisosomas y, con ello, la liberación de enzimas proteolíticas, que provocarán la destrucción tisular local. A continuación, se descama esta capa del endometrio, quedando la decidua basal como frente para el posterior crecimiento endometrial (Goodman y Gilman, 2012).

Durante el ciclo menstrual se producen prostaglandinas, y la mayor concentración ocurre durante la menstruación. La PGF_{2a} es un potente vasoconstrictor que causa vasoespasmo arteriolar, y con ello la isquemia endometrial, que produce también contracciones miométriales, que disminuyen el flujo sanguíneo local de la pared uterina y provocarán la expulsión física del tejido endometrial necrosado fuera del útero (Goodman y Gilman, 2012).

Figura 9. Ciclo menstrual



Nota: Goodman y Gilman (2012), p.1168

Infertilidad

Se refiere a la incapacidad de lograr el embarazo después de un año de tener relaciones sexuales sin el uso de métodos anticonceptivos. (Olmedo, 2003, p. 1).

El síndrome del ovario poliquístico (SOP) es un desorden heterogéneo de carácter endocrino metabólico que, además de ser el síndrome endocrino más común en mujeres en edad reproductiva, es la causa más frecuente de infertilidad en mujeres (Arizaga, 2007).

En la sociedad actual la infertilidad es un problema cada vez mayor. Algunas estadísticas indican que 2 de cada 8 o 10 parejas sufren infertilidad, y se sabe que, en la mayoría de los países prósperos, un 20% de todas las parejas experimentará infertilidad primaria o secundaria en algún momento de su vida reproductiva (Brugo, Chillik, y Kopelma, 2003).

La infertilidad en mujeres se considera una enfermedad, ya que esta genera un impacto negativo, afecta tanto su salud física como la salud mental y emocional, así como su entorno familiar, y se ven seriamente dañados; desafortunadamente, en algunos países aún se considera la fertilidad como una cuestión de anhelos a deseos personales y, por ello, no le otorgan suficiente prioridad en los programas de salud de la mujer (Brugo et al., 2003).

Un reciente estudio de la Organización Mundial de la Salud (OMS) asegura que en el mundo hay casi 50 millones de parejas infértiles, y que la tasa de infertilidad no ha variado para nada en los últimos veinte años; estos datos llaman la atención, porque desde los años 90 hasta hoy han habido grandes avances en la medicina y la ciencia, lo cual hace pensar que faltaría, entonces, identificar las causas etiológicas de la infertilidad y, de esa manera, aportar a estas parejas un tratamiento adecuado y eficaz de acuerdo con la causa de la patología.

Consideramos que es de suma importancia identificar y diagnosticar la patología ovárica como causa principal de infertilidad en la mujer; con esto lograremos mejorar la calidad en la atención, y brindar a muchas mujeres una solución efectiva, según sea la causa que les impida reproducirse.

Clasificación

Se clasifica en infertilidad primaria y secundaria:

- Infertilidad primaria: ausencia de embarazos previos.
- Infertilidad secundaria: infecundidad después de una concepción previa.

Patologías ováricas que influyen en la infertilidad femenina:

Factores de infertilidad asociados al SOP

- Disfunción ovulatoria.
- Insulinorresistencia.
- Alteraciones del desarrollo endometrial.
- Aborto de primer trimestre.
- Patología obstétrica asociada al SOP.

Cuando las pacientes con SOP buscan cómo embarazarse, se deben tener en cuenta los diferentes mecanismos de infertilidad asociados con este síndrome, como lo son la disfunción ovulatoria, que es la principal causa, así como las alteraciones del endometrio y su potencial impacto en la implantación; pero no hay que dejar de lado la insulinorresistencia e hiperinsulinemia que pueden, por su lado, dificultar la respuesta ovulatoria, la implantación y el desarrollo temprano del embarazo y, por supuesto, la alta tasa de abortos de primer trimestre asociados al SOP (Silva, 2010).

Si se logran manejar todas estas alteraciones endocrinas y metabólicas, la tasa de ovulación, fecundación, embarazo normal y patología obstétrica suelen asemejarse a un embarazo normal (Silva, 2010).

La patología ovárica es una de las principales causas de infertilidad. Para poder concebir de forma natural, el primer paso es que haya óvulos, y que la ovulación se produzca correctamente. Si no hay óvulos, la mujer no podrá ser madre biológica (Silva, 2010).

Entre estas patologías tenemos:

1. Edad y reserva ovárica.
2. Fallo ovárico prematuro.
3. Anovulación.
4. Síndrome de ovario poliquístico.
5. Endometriosis.
6. Anomalías de los ovocitos.

Patología de infertilidad

Es bien conocido que, en las mujeres que padecen del Síndrome del Ovario Poliquístico, disminuye su fertilidad como efecto adverso, y la mayoría de ellas experimentan una disminución conforme aumenta su edad. La disminución de esta fecundidad comienza al inicio de los 30 y se acelera al principio de los 40, como reflejo en la cantidad y la calidad de sus óvulos (Silva, 2010).

El deseo de quedar embarazada a los 40 de edad no solo implica una baja posibilidad de éxito, sino también un aumento del riesgo de padecer dolencias maternas del embarazo, como preeclampsia, hipertensión y diabetes, al igual que anomalías cromosómicas fetales y pérdidas del embarazo (Silva, 2010).

El principal efecto que tiene la edad sobre la capacidad reproductiva de las mujeres está casi exclusivamente determinado por la edad del óvulo. Fundamentalmente, el efecto negativo que tiene la edad sobre el óvulo es que lo hace ineficaz para completar la primera división meiótica normal, y tal vez comenzar en forma adecuada la segunda meiosis. Por consiguiente, es defectuoso el número de cromosomas que quedan en el pronúcleo femenino al haberse completado la segunda meiosis después de la fertilización (Silva, 2010).

Además de la edad del óvulo, la edad afecta la cantidad de folículos; al nacer la mujer ya cuenta con la dotación total de ovocitos en sus ovarios, sin posibilidad de generar nuevos. Estos ovocitos se irán consumiendo a lo largo de su vida, de manera que, a los 50 años, el 80% de las mujeres han agotado su reserva ovárica, hecho que da paso a la menopausia. Sin embargo, unos 10 o 15 años antes de la menopausia ya empieza una reducción notable del número y de la

calidad de ovocitos en los ovarios. Eso provoca una progresiva y acelerada reducción natural de la capacidad reproductiva de la mujer, aunque conserve ciclos menstruales con ovulaciones regulares (Silva, 2010).

Hasta el 30% de los casos de infertilidad se clasifican como "inexplicables" después de una evaluación exhaustiva; sin embargo, hay pocos ensayos clínicos aleatorios para guiar las decisiones de tratamiento (Silva, 2010).

La fisiopatología subyacente detrás de la infertilidad inexplicada puede diferir entre las mujeres de 38 a 42 años de las mujeres más jóvenes, desafiando a la conveniencia de utilizar ampliamente las estrategias de tratamiento sugerido, como hiperestimulación ovárica controlada (COH) y fecundación in vitro (Silva, 2010).

Al ser la fecundación in vitro más eficaz para la infertilidad, es probable que la mayor prevalencia de defectos cromosómicos en el ovocito con la edad avanzada, contribuya significativamente a la infertilidad inexplicable en mujeres mayores (Silva, 2010).

Fallo ovárico prematuro

La falta ovárica prematura, definida como una depleción en los folículos ováricos antes de los 40 años, es un estado de hipogonadismo hipergonadotrófico. Su incidencia en mujeres menores de 40 años es del 1%. La mayoría de estas pacientes presentan una pubertad normal, seguida de un período variable de ciclos normales, terminando en amenorrea u oligomenorrea (Silva, 2010).

Esta situación puede estar causada por trastornos hereditarios, alteraciones enzimáticas, factores infecciosos, autoinmunes o procesos como la endometriosis, que consumen importantes cantidades de tejido ovárico inicialmente sano.

También la quimioterapia, la radiación, la cirugía sobre los ovarios, o incluso el tabaquismo, pueden provocar un fallo ovárico prematuro, y consecuentemente una menopausia precoz. Algunos síntomas suelen ser la ausencia de regla durante un año, los sofocos, la falta de sueño o la sequedad vaginal debida a la falta de estrógenos. El FOP puede ser congénito y que la mujer nunca haya tenido menstruaciones; entonces se denomina *fallo ovárico primario* (Silva, 2010).

Anovulación

La edad reproductiva indica que el eje hipotálamo-hipófisis-ovario está intacto, produciéndose la ovulación y la menstruación en forma regular. La anovulación crónica es uno de los problemas más frecuentes con que pueden encontrarse los ginecólogos hoy en día, en su práctica diaria. Las pacientes pueden presentarse con oligomenorrea o amenorrea, presentando en la mayoría de los casos ciclos anovulatorios, lo cual disminuye en forma significativa su eficiencia reproductiva (Silva, 2010).

Si bien la lista de las causas potenciales de amenorrea y/o anovulación crónica es extremadamente larga, en la mayoría de los casos se deben a seis condiciones especiales: amenorreas hipotalámicas, anovulación hipotalámica funcional, Síndrome de Ovario Poliquístico, hiperprolactinemia, alteraciones tiroideas y falla ovárica prematura. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha resumido las causas de amenorrea en 3 grandes grupos (Silva, 2010):

Grupo I: no hay evidencias de producción endógena de estrógenos; hay niveles normales o bajos de hormona folículo estimulante (FSH); hay niveles normales de Prolactina (PRL), y no hay evidencia de lesiones a nivel del eje hipotálamo-hipófisis (hipogonadotropismo).

Grupo II: hay evidencias de producción endógena de estrógenos y niveles normales de FSH y PRL (normogonadotropismo).

Grupo III: con niveles elevados de FSH, lo que indica una falla ovárica (hipergonadotropismo).

Cuando en un ovario no se produce la liberación del ovocito hacia las trompas, no existe posibilidad de gestación natural. Generalmente, este fenómeno, nombrado *anovulación*, se produce porque la mujer presenta alteraciones de los niveles de hormonas ováricas (estradiol, progesterona), de hipotálamo e hipófisis (GnRH, FSH, LH, Prolactina y otros) o de la tiroides (TSH). Otras causas pueden ser una escasa reserva de ovocitos en los ovarios, o la presencia de endometriosis en los ovarios. Uno de los trastornos más comunes que puede provocar la anovulación es el llamado *ovario poliquístico*. Es importante entender los diferentes mecanismos que logran producir una ovulación normal, centrándose principalmente en el eje hipotálamo-hipófisis-ovario (Silva, 2010).

A nivel de las neuronas del Núcleo Arcuato del Hipotálamo, cada 60 a 90 minutos ovario, se producen pulsos liberadores de la Hormona Liberadora de Gonadotrofinas (GnRH), la cual se dirige hacia la hipófisis anterior a través del sistema portal de la eminencia media, modulando la producción de la Hormona Luteinizante (LH) y de FSH. La amplitud y frecuencia de los pulsos de GnRH son críticos para el normal funcionamiento del eje. La variación en la frecuencia de los pulsos de GnRH es regulada, en parte, por un feedback con los esteroides gonadales (Silva, 2010).

El estradiol aumenta la frecuencia de los pulsos, así como la progesterona disminuye pulsatilidad. La señal estrogénica a nivel de las neuronas es crítica, tanto para suprimir la secreción de FSH y LH, así como para coordinar el pico de LH que ocurre antes de la ovulación. La pulsatilidad de GnRH también es modulada por la acción local de otros neurotransmisores. Es así como la norepinefrina estimula su secreción, y la dopamina, 13-Endorfina y opioides la inhiben. Se ha demostrado que una disminución en la frecuencia de los pulsos produce amenorrea, debido a una estimulación inadecuada de la hipófisis (Silva, 2010).

Además, una frecuencia aumentada de los pulsos o una exposición constante de GnRH también produce anovulación, debido a una disminución en la expresión del receptor de GnRH, producto de un feed back negativo, inhibiéndose así la secreción de gonadotrofinas (Silva, 2010).

Síndrome de ovario poliquístico

El síndrome del ovario poliquístico (SOP), también reportado en la literatura como síndrome de Stein y Leventhal, Síndrome de Hiperandrogenismo Ovárico Funcional, o anovulación crónica hiperandrogénica, es el desorden endocrinológico que afecta a más mujeres en edad reproductiva. Su prevalencia como tal varía de acuerdo con los parámetros que se decidan utilizar para definirlo, y a la población que se esté considerado (Kousta, 2005, p. 3).

Es un desorden endocrino complejo, que es clasificado como la condición ginecológica más común en mujeres en edad reproductiva. Esta patología es la responsable de la mayoría de casos de esterilidad de anovulación. A pesar del nombre, no tiene nada que ver con quistes, ya que el origen de este problema es hormonal (Kousta, 2005, p. 3).

Las mujeres con ovarios poliquístico tienen en común la presencia -en los ovarios- de numerosos folículos y, a menudo, también una alteración de los niveles relativos de las hormonas FSH y LH. Asimismo, pueden asociarse niveles elevados de hormonas andrógenas, y también anomalías del metabolismo de la glucosa y la insulina (Jara y Ortega, 2011).

Esta patología engloba una amplia gama de manifestaciones, que van desde la mujer con menstruaciones regulares y apariencia física normal, hasta las formas más graves que cursan con ausencia de menstruación, ovarios aumentados de tamaño, hirsutismo, acné y obesidad. Cuando la mujer con ovarios poliquístico presenta alguna de estas manifestaciones clínicas asociadas, hablamos del Síndrome de Ovario Poliquístico (Jara y Ortega, 2011).

En el SOP se observan con mayor o menor frecuencia, una serie de alteraciones hormonales y también metabólicas, a menudo relacionadas entre sí, que son las responsables de las manifestaciones clínicas a corto y largo plazo. Desde este punto de vista conviene destacar tres aspectos: la secreción inadecuada de gonadotrofinas, el hiperandrogenismo y la resistencia a la insulina (Jara y Ortega, 2011).

Secreción inadecuada de gonadotrofinas: se han propuesto muchas razones etiológicas para la secreción aumentada de LH, que incluyen un aumento en la frecuencia del pulso de la secreción de hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH), una sensibilidad aumentada de la hipófisis a la GnRH, una estimulación hiperinsulinémica de la glándula hipofisaria, e incluso unos mecanismos de retroalimentación alterados de las hormonas esteroideas. Ninguna de estas hipótesis explica completamente la hipersecreción de LH, y existe bastante evidencia de que ocurre de forma secundaria a la alteración de los mecanismos de retroalimentación entre hipófisis y ovario (Jara y Ortega, 2011).

Generalidades del síndrome del ovario poliquístico

El Síndrome del Ovario Poliquístico, también llamado *Síndrome de Stein-Leventhal*, es una enfermedad en la cual hay un desequilibrio de las hormonas sexuales femeninas de una mujer. Esto puede provocar cambios en el ciclo menstrual, cambios en la piel, pequeños quistes en los ovarios, dificultad para quedar en embarazo y otros problemas (Jara y Ortega, 2011).

En este síndrome, la glándula hipófisis secreta una gran cantidad de hormona luteinizante que incrementa la producción de andrógenos. Si no se trata este trastorno, algunos de los andrógenos se convierten en estrógenos, y los valores de estos últimos crónicamente altos pueden aumentar el riesgo de cáncer del revestimiento interno del útero (cáncer de endometrio) (Jara y Ortega, 2011).

En 1935, los famosos científicos Stein y Leventhal describieron un síndrome que lleva sus nombres. Este se caracterizaba por pacientes que no ovulaban, eran infértiles, la gran mayoría obesas, tenían grandes trastornos menstruales como amenorrea (falta de reglas) o menstruaciones muy alteradas. Además, con mucha frecuencia tenían acné y cambios de ánimo, personalidades difíciles. Todos esos casos coincidían con ovarios llenos de quistes.

Hasta los años 70, el tratamiento que se utilizó, para corregir esta patología, fue la cirugía, en la cual se extirpaba parte de los ovarios; pero en el 2003 se reunieron especialistas de todo el mundo, en el Consenso de Rotterdam, para clarificar y ordenar este tema, debido a la profusa

información que existía al respecto. En esa oportunidad se definieron algunas condiciones para calificar a las mujeres con ovarios poliquístico (Silva, 2010):

- No tener ovulación u ovular de vez en cuando (oligoovulación).
- Padecer de hiperandrogenismo; es decir, características físicas levemente masculinas como tener vellos entre el pubis y el ombligo, exceso de patillas, e incluso vellos en la areola de los senos. A veces también presentan mucho acné, y en ocasiones crecimiento anormal del clítoris y voz más ronca. Estos últimos rasgos se dan cuando no fueron tratados a tiempo.
- Presentar imágenes quísticas múltiples en los ovarios.

Historia

En 1721, Vallisnerri describió a una paciente infértil y moderadamente obesa. Fue el primero en describir la morfología del ovario poliquístico, al describir los ovarios de la paciente que eran agrandados, blanquecinos y brillantes. En 1921, Emile, Achard y Thiers describen un trastorno que afecta a las mujeres, en el que se incluye DM11, voz grave, vellosidad corporal (hirsutismo), obesidad, hipertrofia del clítoris y adenoma de la corteza adrenal (Angelino et al., 2007 y Fernández, 2005).

En 1935, Irving Stein y Michael Leo Leventhal se refirieron a la relación entre amenorrea y ovarios poliquístico, y sentaron las bases para lo que, en 1949, Meigs llamaría el *Síndrome del Ovario Poliquístico*. Para 1970, Yen y otros observaron una secreción inapropiada de la hormona FSH y una hipersecreción de LH, que conllevaban a hiperandrogenismo. Kahn encontró la relación entre androgenismo-resistencia a la insulina en 1976n y en 1980 Burghen percibió que el SOP tenía riesgos metabólicos asociados a señalar la relación entre SOP, hiperandrogenismo e hiperinsulinemia (Angelino et al., 2007 y Fernández, 2005).

Ya para 1986 Barbieri y otros autores demuestran la función gonadotrópica o cogonodotrópica de la insulina y el Factor de Crecimiento semejante a la insulina (IGH) tipo I sobre el estroma ovárico. Duanif, en 1990, descubre que la resistencia a la insulina pareciera estar relacionada con una excesiva fosforilación de la serina en el receptor de la insulina, que también

modula la actividad enzimática de la biosíntesis de andrógenos (Angelino et al., 2007 y Fernández, 2005).

En 1994, Velázquez y Mendoza demuestran que la metformina, además de reducir la resistencia a la insulina, lleva a la ovulación y embarazo. En la actualidad, quedan muchas preguntas por resolver y las investigaciones son constantes (Angelino et al., 2007 y Fernández, 2005).

El conocimiento de esta patología es de suma importancia, ya que está íntimamente relacionada con otras enfermedades, sobre todo el cuadro clínico conocido con el nombre de síndrome metabólico o síndrome X, que en los últimos años ha tenido relevancia, teniendo con el SOP que en su mayoría presenta una hiperinsulinemia y, a su vez, una insulina-resistencia, cuyas manifestaciones hormonales traen complicaciones a mediano y largo plazo (Aguirre y Campos, 2007, p. 4).

Datos internacionales revelan que la población mundial femenina en edad reproductiva que lo padece es de un 5-10%, aunque otros estudios han demostrado un 15% de prevalencia (Sir-Pattermann et al., 2005; Aguirre y Campos, 2007).

La poliquistosis ovárica como tal tiene una incidencia del 20% a nivel mundial, y de este porcentaje se dice que hasta tres cuartas padecen el síndrome (Beneyto et al., 2006).

Para países como Estados Unidos y España, estudios han demostrado prevalencias de 6.8% y 6.7%, respectivamente en la misma población (Fernández, 2005).

En el caso de América Latina, se dice que es una de las regiones del mundo más afectada por el síndrome, obteniendo una prevalencia de hasta el 15%. Aunque la causa se desconoce, se cree que guarda relación con la susceptibilidad genética presente en los cromosomas 2, 6, 10, 11, 15 y 17 (denominados genes SOP) que se transmite, de una forma autosómica, y que están presentes principalmente, en la población americana (Aguirre y Campos, 2007).

Otros análisis han señalado que el SOP afecta al 28% de las mujeres obesas y al 5% de las mujeres delgadas (Teede, 2010).

En Costa Rica no se han hecho estudios que demuestren la prevalencia del síndrome; sin embargo, debido a las constantes consultas ginecológicas, endocrinológicas y nutricionales de mujeres que pareciera que padecen el síndrome, se cree que la prevalencia es comparable con la de estos países. El SOP se considera una de las enfermedades más confusas, debido a que presenta muchas manifestaciones y no tiene criterios de diagnóstico aceptados de forma uniforme. (Krysiak et al., 2006).

Aunque no exista una definición clínica universalmente aceptada que describa qué es el SOP, pues no se conoce la causa exacta del síndrome, a manera general, este síndrome va a presentar una triada clásica: amenorrea, obesidad e hiperandrogenismo (Aguirre y Campos, 2007).

Existen tres condiciones que explican sus manifestaciones clínicas: la resistencia a la insulina, donde se presenta exceso de esta por defectos en el control de la glucosa sanguínea, que conlleva a producción de hormonas masculinas y aumenta el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (DMII); hiperandrogenismo, sobreproducción de hormonas masculinas y finalmente, trastornos del control hormonal del ovario, principalmente, con alteraciones en las hormonas FSH y LH que afectan la ovulación (Fernández, 2005 y Gómez, 2007).

Hechos históricos importantes del síndrome de ovario poliquístico

Irving, Stein y Michael Leo Leventhal, en 1935, asocian, por primera vez, la amenorrea y los ovarios poliquísticos. Describen el hallazgo de siete mujeres con amenorrea y ambos ovarios aumentados dos o cuatro veces, con múltiples quistes en la periferia; algunas de ellas con infertilidad e hirsutismo. Con el tiempo se denominó *Síndrome de Stein Leventhal*.

Emile Achard junto, con Thiers, en 1921, lo definen como un trastorno que afecta a mujeres posmenopáusicas, con diabetes mellitus 2, hirsutismo, voz grave, aumento de vello facial, obesidad, hipertrofia del clítoris y adenoma de la corteza adrenal.

Yen y colaboradores, en 1970, identificaron anomalías en el eje hipotálamo-hipófisis, caracterizadas por una secreción inapropiada de Hormono folículo estimulante (H FE) y una hipersecreción de hormona luteinizante.

Givens demostró, en 1974, que el hiperandrogenismo era dependiente de la hormona luteinizante.

Kahn descubrió, en 1976, la relación entre el androgenismo ovárico y la resistencia a la insulina.

Bergen, en 1980, asoció los ovarios poliquísticos, hiperandrogenismo e hiperinsulinemia, y percibió que tenía riesgos metabólicos asociados.

Swanson, en 1981, describió los ovarios poliquísticos por ultrasonografía.

Andrea Dunaif reportó, en 1990, que la resistencia a la insulina pareciera estar relacionada con una excesiva fosforilación de la serina en el receptor de la insulina, que también modula la actividad enzimática de la biosíntesis de andrógenos.

Diagnóstico

Para poder establecer el diagnóstico de SOP, es importante excluir otros desórdenes con clínica similar, como es el caso de la hiperplasia adrenal congénita, Síndrome de Cushing y tumores secretores de andrógenos; el monitoreo asociados a tiroides en mujeres en edad reproductiva siempre es aconsejable, aunque, se ha visto que la incidencia en las pacientes con SOP no es mayor a las que no lo tienen; la evaluación de los niveles de FSH y estradiol son importantes a la hora de excluir hipogonadismo hipogonadotrópico (Rotterdam, 2003).

También, es importante excluir hiperprolactinemias, ya que mujeres con hiperandrogenismo suelen tener valores de prolactina aumentados. Además, se deben descartar otras patologías de resistencia severa a la insulina, tumores secretores de andrógenos y administración exógena de andrógenos (Rotterdam, 2003).

El diagnóstico ha sido uno de los aspectos más controversiales de este síndrome. ya que, universalmente, no hay un criterio del diagnóstico como tal. Entre los criterios diagnósticos más importantes tenemos el propuesto por la NIH, donde se dice que los dos signos que obligadamente deben existir son la disfunción ovulatoria y el hiperandrogenismo clínico (hirsutismo, acné, alopecia androgénica) y/o bioquímico, en ausencia de otros trastornos como la hiperprolactenemia, la hiperplasia suprarrenal congénita no clásica y la enfermedad tiroidea (Castor et al., 2004).

Según el Consenso para el Criterio de Diagnóstico de SOP de Rotterdam, para hacer el diagnóstico de SOP se debe tomar en cuenta la morfología del ovario-poliquístico y manifestaciones clínicas, tales como irregularidades menstruales, signos bioquímicos o físicos de exceso de andrógenos y obesidad (Rotterdam, 2003).

Debido a la complejidad y amplitud de aspectos que este abarca, el diagnóstico más completo es el propuesto por Zion-Ben y Orvieto, quienes dividen los criterios de diagnóstico en mayores y menores (véase el cuadro 1). La presencia de dos criterios menores constituye una forma leve de SOP. Un criterio mayor y uno menor, o uno o más mayores y más de menores, indican una forma moderada o severa de la enfermedad (Rotterdam, 2003).

Cuadro 1. Criterios mayores o menores para el diagnóstico de Síndrome de Ovario Poliquístico, según Zion-Ben y Orvieto

Criterios Mayores	Criterios Menores
Anovulación	Hirsutismo
Amenorrea/oligomenorrea	Acné
Hiperinsulinemia/ Insulino-resistencia	Obesidad

Hiperandrogenismo	Relación FSH/LH alterada predominio de LH
Descartar otras patologías que cursen con hiperandrogenismo	Evidencia ultrasonográfica de poliquistosis ovárica

Nota: Zion y orvieto,2013, p.12

El Síndrome de Ovario Poliquístico puede tener manifestaciones clínicas generales, endocrinológicas y metabólicas, constituyendo un amplio espectro a lo largo de la vida. En general, el diagnóstico se basa en la historia clínica, pero en la actualidad basta con la presencia de dos de los siguientes tres criterios, propuestos, en el 2003, en la reunión de Rotterdam:

1) Oligoovulación o anovulación

Los trastornos del ciclo se manifiestan frecuentemente como:

Oligomenorrea: ciclos mayores de 35 días o la presencia de menos de 9 ciclos en un año. En las mujeres con ciclos regulares, cerca de 3,7% tienen anovulación. También presentan niveles de progesterona en la fase lútea media (día 21) menores de 15 ng/ml, presencia de hemorragia uterina anormal, no precedida de síntomas premenstruales e infertilidad (Jara y Ortega, 2011).

2) Niveles elevados de andrógenos circulantes o manifestaciones clínicas de exceso andrógenos ováricos

Las manifestaciones cutáneas del hiperandrogenismo en este padecimiento incluyen hirsutismo, piel grasosa, acné y alopecia de patrón masculino. La escala de medición de hirsutismo más utilizada es la Ferriman-Gallwey, que califica la presencia de vello terminal en 9 áreas corporales: supralabial, mentón, tórax, abdomen superior e inferior, dorso superior e inferior, muslos y brazos, con puntaje de 0 a 4, considerándose positiva la presencia de un puntaje mayor de 8 (Jara y Ortega, 2011).

Esta escala presenta una alta variabilidad interobservadora. No se cuenta con valores locales de referencia, ajustados por edad, peso y raza para los andrógenos en nuestra población; sin embargo, valores mayores a los 200ng/dl1 de testosterona total y mayores a 700ng/ml de hidroepiandrosterona (DHEAS) sugieren la presencia de una neoplasia productora de andrógenos (Jara y Ortega, 2011).

3) Morfología de ovario poliquístico definida por ecografía

No se requiere la presencia del ovario poliquístico para hacer el diagnóstico de Síndrome Ovárico Poliquístico, y su presencia aislada tampoco lo establece. Se ha descrito la morfología poliquística en 23% de las mujeres premenopáusicas. El estudio de Adams y Cols, en mujeres con ciclo ovulatorios normales y morfología de ovario poliquístico, halló un incremento en los niveles de andrógenos y menores niveles de globulina fijadora de hormonas sexuales respecto a mujeres con ciclos ovulatorios normales sin morfología poliquística, dejando abierta la discusión acerca de la existencia de una entidad que representa la forma más leve de hiperandrogenismo ovárico (Jara y Ortega, 2011).

La obesidad es una manifestación clínica muy frecuente en las mujeres con SOP y, por sí sola, o asociada a otras manifestaciones del SOP, condiciona riesgo y severidad adicional. La hiperinsulinemia, insulinoresistencia hiperinsulinemia e insulinoresistencia han sido identificadas en los últimos años como un factor patogénico central en alrededor del 50% de las pacientes con SOP, y da cuenta de gran parte de las alteraciones observadas (Jara y Ortega, 2011).

En la tabla 1 se muestran las observaciones realizadas por varios científicos, en cuanto a la frecuencia de los síntomas que presentan las mujeres con esta enfermedad.

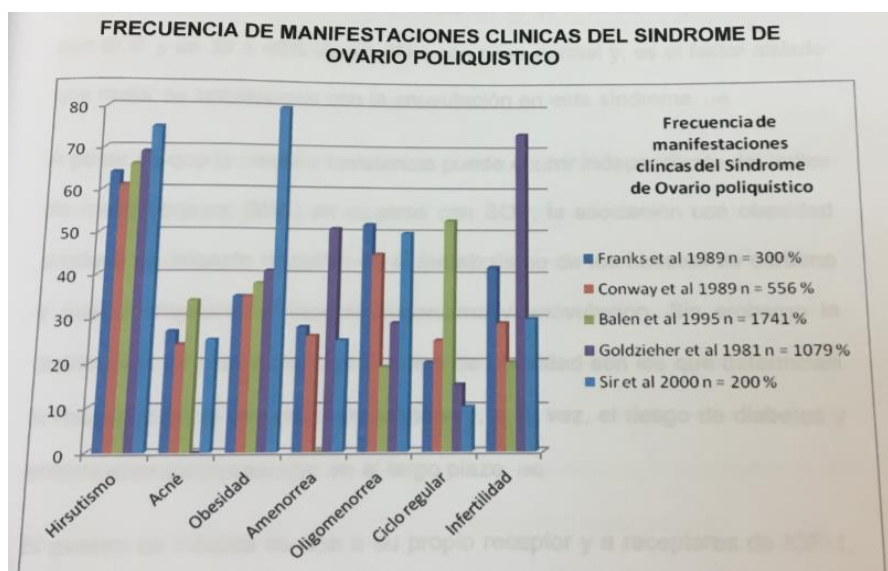
Figura 10. Frecuencia de las manifestaciones clínicas del Síndrome de Ovario Poliquístico

	Franks et al 1989 N= 300 %	Conway et al 1989 N= 556 %	Balen et al 1995 N=1741 %	Goldzieher et al 1981 N=1079 %	Sore et al 2000 N= 200 %
Hirsutismo	64	61	66	69	75
Acne	27	24	34	-	25
Obesidad	35	35	38	41	80
Amenorrea	28	26	-	51	25
Oligomenorrea	52	45	19	29	50
Ciclo regular	20	25	53	15	10
Infertilidad	42	29	20	74	30

Nota: Silva,2010, p.16

Con base en la tabla anterior, se observa que la mayoría de las pacientes, que presentan la enfermedad de ovario poliquístico, tienden a tener un crecimiento ascendente en la presentación del síntoma de obesidad; sin embargo, en todos los años sobresale la característica de tener hirsutismo, que es crecimiento excesivo del vello en la mujer, relacionado con el exceso de andrógeno (Silva, 2010).

Figura 11. Gráfico de las manifestaciones del SOP



Nota: Silva, 2010, p.17

La asociación entre resistencia a la insulina, hiperinsulinemia compensatoria y el hiperandrogenismo ha permitido comprender mejor la fisiopatología del SOP. Se han estudiado los mecanismos celulares y moleculares de la insulinoresistencia y el principal defecto corresponde a una anomalía en la traducción del serial postreceptor de la insulina, lo que parece deberse a un defecto genético en la regulación de la fosforilación del receptor de insulina (Silva, 2010).

La hiperinsulinemia está presente hasta en un 80% de las mujeres obesas con SOP y en 30 a 40% de aquellas con peso normal, y es el factor aislado que mejor se correlaciona con la anovulación en este síndrome (Moore y Campbell, 2017).

A pesar de que la insulinoresistencia puede ocurrir independiente del índice de masa corporal (IMO) en mujeres con SOP, la asociación con obesidad produce un impacto negativo en el metabolismo de los hidratos de carbono, y puede empeorar el hiperandrogenismo y anovulación. Sin embargo, la distribución de grasa corporal y el tipo de obesidad son los que determinan la magnitud de la alteración metabólica y, a su vez, el riesgo de diabetes y enfermedad cardiovascular en el largo plazo (Moore y Campbell, 2017).

El exceso de insulina se une a su propio receptor y a receptores de IGF-1, incrementando el efecto de la LH en las células de la teca. A nivel del hígado, la hiperinsulinemia produce una disminución de la insilín-like growth facgtor-1 binding protein (IGFBP-1) y de la sex hormone binding globulin (SHGB), que se traducen en un aumento de IGF-1 y de andrógenos libres, con consecuentes efectos a nivel cutáneo y sistémico. También puede producir aumento de andrógeno estimulando la actividad de la P450 a nivel ovárico y suprarrenal (Moore y Campbell, 2017).

El exceso de andrógenos intraováricos es responsable de la anovulación, promoviendo directamente la atresia folicular (Moore y Campbell, 2017).

Después de las manifestaciones realizadas por Stein y Leventhal, se han agregado muchos otros rasgos de laboratorio que han configurado un síndrome con muy variadas formas de presentación, que incluso aparecen con ovarios normales desde el punto de vista ecográfico. Lo que genera la controversia, en la definición, es que el SOP puede aparecer con sus manifestaciones bioquímicas sin la presencia de ovarios poliquísticos, y que un porcentaje de hasta 25% de la población cumple criterios ecográficos de SOP sin presentar el cuadro clínico (Moore y Campbell, 2017).

Este se presenta desde formas leves de hiperandrogenismo e irregularidad menstrual con o sin imagen ecográfica de ovario poliquístico, hasta cuadros de hiperandrogenismo severo, obesidad e insulínorresistencia, asociados a un significativo riesgo de diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular (Moore y Campbell, 2017).

Exámenes de laboratorio

Hiperinsulinemia de ayunas, Intolerancia a Hidratos de Carbono e Insulínorresistencia (evaluado con Testa de Tolerancia a la glucosa) (Moore y Campbell, 2017).

Aumento de andrógenos: Testosterona y androstenediona.

Disminución de SHBG: aumento de índice de Andrógenos.

Aumento de LH y generalmente FSH normal.

Aumento de Estradiol.

Aumento de Prolactina.

Efectos potenciales en largo plazo

Diabetes mellitus 2.

Dislipidemia.

Hipertensión Arterial y Enfermedad Cardiovascular.

Cáncer de Endometrio.

La discusión principal entre los grupos de estudio del SOP se ha centrado en la incorporación del criterio morfológico del ovario a la definición de consenso establecida previamente. Algunos autores lo consideran necesario para la definición, y para otros es suficiente, solo con los criterios endocrinos y clínicos. La última definición de consenso de la reunión del ESHRE/ASRM, realizada en Rotterdam, en el 2003, toma en cuenta este punto importante de la controversia, e incorpora la morfología del ovario como criterio de evaluación. Así, sugiere que para el diagnóstico de SOP se requiere de la presencia de al menos dos de los siguientes tres criterios:

- 1- Oligo- y/o anovulación.
- 2- Hiperandrogenismo (clínico y/o bioquímico).
- 3- Ovario poliquístico, excluidas otras etiologías.

Fisiopatología del Síndrome de ovario poliquístico

La patogénesis del SOP, actualmente, sigue siendo poco conocida, y se cree que el mayor problema es la resistencia a la insulina, la cual es responsable de una hiperinsulinemia (Norman et al., 2004).

El tipo de resistencia a la insulina es probable que se deba a defectos en la señal de traducción, en particular en los transportadores de glucosa. La insulina y IGF son los mayores reguladores de receptores ováricos en la mujer, al igual que las gonadotropinas o esteroides sexuales, regulando tanto la foliculogénesis como la esteroidogénesis (Aguirre y Campos, 2007).

A concentraciones elevadas de la insulina, los receptores para estas son bloqueados o deficientes en cantidad; lo siguiente promueve que la insulina se una a receptores homólogos a ella, receptores de IGF tipo I; la activación de los receptores IGF tipo I en las células de la teca en el ovario hace que se dé un aumento en la producción de andrógenos (Vignesh y Mohan, 2007).

Por otro lado, la hiperinsulinemia inhibe la producción hepática de la globulina transportadora de las hormonas sexuales aumentando los niveles de testosterona libre circulante; la insulina, también, inhibe la ovulación, ya sea en forma directa afectando el desarrollo folicular, o indirectamente, aumentando los niveles de andrógeno intraováricos o alterando la secreción de gonadotropinas: LH y FSH (Nestler, 2008).

Los andrógenos tienen un carácter anabólico, por lo que aumentan el tejido graso, contribuyendo a una mayor producción periférica, tanto de andrógenos como estrógenos, convirtiéndose en un círculo vicioso, ya que, al aumentar el tejido graso, también, aumenta la insulinoresistencia. Otra de las teorías involucradas en el SOP es que las leptinas, hormona producida en los adipocitos, principalmente, que inhiben el apetito, son inhibidas por los andrógenos por lo que aumenta la probabilidad de obesidad; además, se cree que un exceso de leptinas provoca hiperandrogenismo en conjunto con la hiperinsulinemia (Aguirre y Campos, 2007).

En cuanto a las hormonas sexuales femeninas, la secreción de las gonadotropinas depende de los cambios y frecuencia de los pulsos de la hormona liberadora de Gonadotropinas (GnRH), lo que sugiere que aumentos en la frecuencia de los impulsos de esta explican el aumento de la excreción de la LH. La LH estimula la producción de andrógenos en las células de la Teca y la FSH estimula la producción de andrógenos en las células de la granulosa, y la resistencia a la insulina ha demostrado tener un efecto directo potenciando la acción de la LH sobre estas células (Vivas, 2005).

La esteroidogénesis se afecta principalmente, porque las células de la granulosa del ovario tienen reducida su capacidad de aromatizar los andrógenos producidos por las células de la teca, ya que la liberación disminuida de FSH lleva a una detención parcial de la foliculogénesis, porque estos niveles bajos de FSH representan la respuesta a la concentración alta de estroma por una retroalimentación negativa, que estimulan continuamente el crecimiento folicular sin llegar a la madurez completa y, por lo tanto, la ovulación (Aguirre y Campos, 2007).

La elevación de las concentraciones de LH y el aumento LH-FSH se ha observado hasta en un 70% de los casos, según estadísticas (Fernández, 2005).

En un estudio del 2009 se vio que una relación de LH-FSH se asoció con una sensibilidad del 69% y una especificidad del 80% para el diagnóstico de SOP, con valores respectivos de 75% y 83% para la presentación de oligo-amenorrea (Hsu et al., 2009).

La relación entre el exceso de insulina y la anovulación se atribuye en primer lugar a la hiperandrogenemia, y en un segundo lugar a la estimulación del inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1). Este inhibidor no solo regula la eliminación de los depósitos de fibrina de los vasos sanguíneos, sino que, a nivel del ovario, inhibe a las colagenasas responsables de la ruptura folicular, lo cual imposibilita que se dé la ovulación (Vargas, Carrillo, 2004).

Para entender la fisiopatología del SOP, se debe considerar tanto la naturaleza de la disfunción intrínseca del ovario como las influencias externas que pueden modificar su función.

Así, la fisiopatología del SOP aparece como una interrelación compleja de tres alteraciones centrales de neuroendocrina, que produce hipersecreción de LH y una alteración metabólica, consistente, principalmente, en insulinoresistencia e hiperinsulinemia, lo cual sugiere que una alteración de la actividad de la citocromo P450 juega un rol central en el exceso de producción de andrógeno (Moore y Campbell, 2017).

Estudios posteriores, en mujeres con SOP anovulatorias y ovulatorias con hiperandrogenemia, mostraron un aumento de la producción de androstenediona y 17- OH progesterona cuando eran estimuladas con una dosis única de análogos de GnRH, efecto que no se observó con el estímulo con ACTH. Esto indica que la hiperandrogenemia, tanto en mujeres SOP ovulatorias como anovulatorias, es de origen predominantemente ovárico (Moore y Campbell, 2017).

También se confirmaba que la causa de hiperandrogenismo ovárico en el SOP no se debía solamente a la hipersecreción de LH, sino que se podía concluir también que el defecto intrínseco se debía a una disfunción de las células de la teca en el ovario y/o a otros estímulos externos como la insulina, el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (insulin — like growth factor — 1 o IGF-1) u otros. (Moore y Campbell, 2017).

En el estudio ecográfico del ovario poliquístico, se requiere que la imagen sea obtenida en la fase folicular temprana (día 3 — 5 del ciclo). Dicha imagen debe mostrar que varían los quistes de 2 a 10 mm en diámetro, organizados en distribución periférica y central e incremento del estroma central mayor del 25% del área ovárica. En caso de haber un folículo dominante mayor a 10 mm o un cuerpo lúteo, el ultrasonido debería repetirse durante el siguiente ciclo. El diagnóstico diferencial se hace con el ovario multifolicular, en el cual el tamaño es normal o discretamente incrementado, contiene 6 o más folículos, sin distribución periférica ni aumento de estroma central (Moore y Campbell, 2017).

El SOP es un síndrome de presentación heterogénea, como lo demostraron Azziz y colaboradores, quienes evaluaron a 400 mujeres, no seleccionadas, encontrando 73% de pacientes eumenorreicas sin hirsutismo, 20% con disfunción menstrual únicamente (con SOP confirmado

en 8%), 4% con hirsutismo solamente (con SOP confirmado en 67%) y 2,8% con disfunción menstrual e hirsutismo (con SOP confirmado en el 86%). De las pacientes con SOP confirmado, 75% tenían hirsutismo (Moore, Campbell, 2017).

Se mencionan algunos hallazgos importantes:

Alteración en la secreción de gonadotropinas hipofisarias

Usualmente las pacientes tienen los niveles basales de hormona luteinizante elevados y los de la hormona folículo estimulante normales o bajos. La hormona luteinizante en el síndrome de ovario androgénico, es altamente sensible a la GnRH hipotalámica, probablemente debido a niveles de estrógenos elevados (Moore y Campbell, 2017).

Las mujeres con Síndrome de ovario poliquístico presentan en fase folicular temprana una relación LH/FSH de 2:1 e incluso 3:1. La relación elevada de LH/FSH, implica un estímulo anormal por aparte de la hormona luteinizante a las células de la teca del ovario, lo que produce cantidades elevadas de andrógenos, aunque niveles normales o bajos no descartan el síndrome (Moore y Campbell, 2017).

En condiciones in vitro, la LH es sinérgica con el factor 1 de crecimiento similar a la insulina, y el factor 2 de crecimiento similar a la insulina, para la producción de andrógenos. Estos péptidos son moduladores de la acción de las gonadotropinas, y están comprometidos en la incapacidad del ovario para transformar los folículos preantrales y antrales (de 4 a 8mm tamaño de diámetro) en dominantes (entre 18 y 25mm en diámetro) no se desarrolló; por consiguiente, la ovulación no ocurre (Moore y Campbell, 2017).

Aumento en la secreción de andrógenos ováricos

Las concentraciones de andrógenos están anormalmente elevadas, principalmente la androstenediona y la testosterona. Con base en documentos, se pudo demostrar que, al suprimir la función gonadal, sin alterar la función suprarrenal, con análogos de GnRH, el ovario es la principal fuente de dichos andrógenos. Su aumento es causante de manifestaciones como

hirsutismo y acné; contribuyen, sobre todo en las mujeres que asocian sobrepeso u obesidad, al incremento de estrógenos, no cíclicos, consecuencia de la aromatización en grasa periférica de la androstenodiona a estrona (Moore y Campbell, 2017).

Resistencia en los tejidos periféricos para la acción de la insulina

El Síndrome de Ovario Poliquístico es la única causa de resistencia a la insulina por defecto posreceptor; este conduce a una resistencia a la acción hipoglucenmiante en tejidos periféricos, lo que trae como consecuencia un estado de hiperinsulinemia compensatoria (Moore y Campbell, 2017).

La resistencia a la insulina que se presenta es independiente del sobrepeso o la obesidad, y se asocia al síndrome de ovario poliquístico; un 75% de las pacientes obesas, y el 30% de las delgadas manifiestan resistencia a la insulina (Moore y Campbell, 2017).

La insulina y los péptidos afines, como el factor 1 de crecimiento similar a la insulina, son estimulantes directos de la producción de andrógenos por las células de la teca ováricas (Moore y Campbell, 2017).

La hiperinsulinemia aumenta la función suprarrenal y disminuye la producción hepática de la proteína transportadora de andrógenos. En condiciones normales, el 66% de testosterona circulante está unida a la proteína transportadora de andrógenos, el 33% a la albúmina y el 1% está libre, por lo que aumenta la fracción libre (Moore y Campbell, 2017).

La resistencia subyacente a la insulina produce una hiperinsulinemia compensadora, que aumenta la acción estimulante de la Hormona Luteinizante en el crecimiento y la secreción de andrógenos por células de la teca ovárica, y al tiempo inhibe la producción hepática de globulina de unión de hormonas sexuales (Moore y Campbell, 2017).

Alteración suprarrenal

Rosenfield señala que el síndrome de poliquistosis ovárica presenta un defecto importante, que consiste en una alteración en el citocromo P450c17a, lo cual funciona a nivel ovárico en las células de la teca, como un sistema enzimático con actividad de 17a hidrolasa y 17,20 desmolasa, que transforma a p4 en 17 A oh P4 y luego a andrógenos, especialmente testosterona (Gibson et al., 2014).

Sin embargo, el científico Nestler establece, como hipótesis, que la hiperinsulinemia estimula este citocromo y contribuye al incremento de los andrógenos ováricos y suprarrenales por aumentar la función de este sistema (Gibson et al., 2014).

Resistencia a la insulina e hiperinsulinemia

No existe una explicación clara del porqué se da la resistencia a la insulina en pacientes con SOP. En general, este mecanismo se explica por un defecto en el receptor *tirosin kinasa* de la insulina; en condiciones fisiológicas normales el receptor debe de sufrir fosforilaciones y esto no ocurre; también se dan defectos en la activación de sustratos por parte del receptor una vez activado; la resistencia a la insulina en las pacientes que padecen SOP es independiente de la masa corporal que presenten, sin embargo, las mujeres obesas con SOP presentan una resistencia a la insulina mayor que las no obesas (Dhindsa et al., 2004).

La resistencia a la insulina contribuye fisiopatológicamente en casi el 50-80% de las mujeres con SOP, según los criterios del Nacional Institute of Health (NIH) de los EEUU (Teede, 2010).

Hiperandrogenismo

El hiperandrogenismo es un contribuyente bien establecido de la etiología del síndrome; se estima que 60-80% de las pacientes con SOP tienen esta condición (Teede, 2010). La patología se explica con las concentraciones elevadas de insulina y de LH encontradas en estas pacientes, que provocan una sobreestimulación de estas células de la Teca. que conllevan a una sobreproducción de andrógenos (Norman et al., 2004).

Hiperlipidemia y Obesidad

En EE.UU., un estudio demostró que el 50% de las mujeres que presenta SOP tienen sobrepeso u obesidad centrípeta (Norman et al., 2004). La exposición temprana a andrógenos contribuye con la distribución central abdominal de la grasa (Kousta et al., 2005).

En un 70% de los casos se presentan cuadros de dislipidemias, que se caracterizan por un aumento de triglicéridos, altos niveles de LDL-colesterol y bajos niveles de HDL-colesterol, los cuales se explican por la resistencia a la insulina, y conllevan a un riesgo cardiovascular importante (Arizaga, 2007).

Disfunción Menstrual

La disfunción menstrual suele manifestarse como Oligomenorrea-amenorrea, dando lugar a ciclos oligovulatorios-anovulatorios; la anovulación prolongada puede provocar sangrado uterino disfuncional, el cual puede simular una menstruación correspondiente a ciclos regulares; la mayoría de las pacientes con SOP tiene disfunción menstrual, y el 70-80% de ellas tiene alguna de estas dos condiciones (Teede, 2010).

La oligomenorrea se presenta de un 29 al 47% de las mujeres con SOP; la amenorrea, ausencia de la menstruación por periodos de 90 días o más, en un 19-15% de los casos la polimenorrea; menstruaciones menores de 21 días en un 3%, y los ciclos menstruales normales en un 30% de los casos (Fernández, 2005).

Ovarios Poliquísticos

Demuestra la incapacidad del ovario para madurar los folículos, y los microquistes expresan los múltiples folículos en diferentes estadios (Gibson et al., 2014).

Incidencia

La incidencia de la poliquistosis ovárica es de alrededor del 20% a nivel mundial. América Latina se convierte en la región del mundo más afectada, con un índice alrededor del 5-

10%. Sin embargo, otros estudios mencionan que hasta un 15% de las mujeres de América Latina son aceptadas con esta enfermedad (Gibson et al., 2014).

Se debe destacar que del 20% de las mujeres, a nivel mundial, con poliquistosis ovárica, las partes presentan anovulación, resultando el síndrome de poliquistosis ovárica, causa de infertilidad anovulatoria más común en el mundo (Gibson et al., 2014).

Impacto del Síndrome de Ovario Poliquístico sobre las tasas de fertilidad femenina

Por ser el síndrome de ovarios poliquísticos la causa más frecuente de infecundidad anovulatoria por exceso de andrógenos, las mujeres que lo sufren no son consideradas estériles, sino infecundas, por la poca probabilidad que tienen de ovular y la imposibilidad de predecir el evento (Silva, 2010).

Del 50% al 70% de las pacientes que tienen esta enfermedad tienen una resistencia periférica a la insulina, lo cual ocasiona que se produzca hiperinsulinemia, lo que disminuye las concentraciones de globulinas transportadoras, de hormonas sexuales, conduciendo a un hiperandrogenismo. Por la elevada cantidad de andrógenos que se originan, afectan el eje hipotálamo-hipofisario, aumentando la hormona luteinizante, produciendo anovulación y amenorrea (Silva, 2010).

Un pequeño porcentaje de las mujeres con síndrome de poliquistosis ovárica consigue embarazarse, pero para lograrlo han tenido que requerir de tratamientos anticipados. Se evidencia que el Síndrome de Ovarios Poliquísticos reduce las tasas de fertilidad y la probabilidad de gestación en la población femenina reproductiva (Silva, 2010).

Morfología característica del ovario poliquístico

El ovario poliquístico se define como un ovario de apariencia ultrasonográfica, con incremento de volumen y con presencia de 12 o más folículos en cada ovario, de 2 a 8 mm de diámetro cada uno; estos presentan una cápsula gruesa que le confiere un aspecto blanquecino nacarado y la ausencia de signos de ovulaciones o de cuerpos lúteos. A nivel de microscopía, se

va a observar una hiperplasia de células de teca interna y estroma, con hipoplasia de células de la granulosa (Aguirre y Campos, 2007).

De un 80 al 100% de las mujeres con SOP tienen ovario poliquístico, pero también, de un 10% a un 30% de la población femenina con ciclos menstruales regulares presentan una morfología, por lo que se considera un criterio de diagnóstico, pero no es suficiente para uno definitivo (Fernández, 2005).

Manifestaciones Clínicas del Síndrome del Ovario Poliquístico

El SOP es una condición clínica que comienza desde la vida uterina y se mantiene durante toda la vida de la mujer. Estudios han demostrado que durante su vida uterina pueden presentar retardo en su crecimiento intrauterino o nacimientos postérmino; durante la adolescencia es común que estas pacientes presenten desórdenes menstruales (oligo o amenorrea), hirsutismo, acné y trastornos de peso; para cuando la mujer trata de quedar embarazada tiene la dificultad de concebir. Debido a la anovulación, y si logra quedar embarazada, su gestación se puede complicar por el sobrepeso y resistencia a la insulina, además de que la probabilidad de sufrir un aborto es mayor que una mujer que no tenga SOP (Norman et al., 2004).

Asimismo, las mujeres postmenopáusicas presentan mayor riesgo de desarrollar DM2, enfermedades cardiovasculares y distintos tipos de cáncer (Sir-Peterman et al., 2005).

Esta patología se presenta si existen al menos dos de los siguientes tres criterios: irregularidades menstruales, signos bioquímicos o clínicos de exceso de andrógenos y la presencia de morfología de ovario poliquístico (Fernández, 2005).

Aunque existen pocos estudios al respecto, se ha visto que las mujeres con SOP, sobre todo aquellas con rasgos físicos muy marcados, con sobrepeso y problemas de fertilidad, tienen problemas de fertilidad, tienen inconvenientes con su identidad femenina y presentan baja autoestima, cambios de estado de ánimo, disfunción psicosexual, depresión y ansiedad (Teede, 2010).

Síntomas y signos

Hiperandrogenismo (acné, hirsutismo, alopecia).

Alteraciones menstruales.

Infertilidad.

Obesidad.

Figura 12. Síntomas del SOP



Nota: ClinicalKey, 20016, p.2

Complicaciones

Según el autor (Teede, 2010), al ser el SOP un estado de cronicidad, la mujer que lo presenta puede tener varias complicaciones, entre las que se destacan:

- **DMII:** enfermedad cardiovascular: muchas de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico forman un subgrupo del Síndrome X o Síndrome de resistencia a la insulina, hipertensión arterial, dislipidemias, intolerancia a los carbohidratos y enfermedad cardiovascular. Aproximadamente un 10% de las mujeres con el síndrome desarrolla diabetes (Ruiz, Corella y Holst-Shumacher, 2010).
- **Diabetes Gestacional.**
- **Hipertensión arterial.**
- **Accidentes cardiovasculares:** se dice que las mujeres con SOP tienen hasta 7 veces más probabilidades de padecer de un infarto (Arizaga, 2007).
- **Infertilidad:** es la principal causa de infertilidad en mujeres en edad reproductiva. (Silva, 2010).
- **Mielo lipomas** (Álvarez et al., 2008).
- **Síndrome de Apnea Obstructiva del sueño** (Arizaga, 2007): probabilidad de padecerlo aumenta en un 30% para las mujeres SOP (Ehrmann, 2005).
- **Aborto:** se dice que de un 17-20% de los abortos recurrentes están asociados a SOP (Murillo, 2011). Mientras que en la población general se pierden un 15-20% de las gestaciones, la incidencia de abortos tempranos en mujeres con SOP es del 30-35%, estudios demuestran que mejorando la sensibilidad a la insulina con el uso de la metformina, también, disminuye la incidencia de pérdida del embarazo (Siassakos y Wardle, 2007).

- **Cáncer endometrial**, entre un 4 a 8% de mujeres posmenopáusicas que tienen obesidad y un incipiente perfil de insulinoresistencia pueden tener un exceso de andrógenos ováricos y deficiencia crónica de progesterona, existe una evidencia sólida de que esto aumenta el riesgo de cáncer endometrial (Soto y Lagos, 2009).
- **Síndrome metabólico**: alrededor del 60% de las mujeres portadoras de un SOP, presentan resistencia a la insulina con hiperinsulinismo compensatorio, lo cual constituye, además, la base patogénica del SM por lo que estas mujeres tienen altas probabilidades de padecer de un SM en un futuro (Ovies et al., 2008).

Antecedentes familiares

Este síndrome tiene un componente hereditario importante, de carácter dominante, que comprende un 70% de la patogénesis, así como otros factores que no son hereditarios (Rosenfield, 2007).

Se ha encontrado que estas pacientes presentan alteración de uno o más de genes en los cromosomas 2, 6, 10, 11, 15, y 17, y que la susceptibilidad genética guarda una importante relación con el hiperinsulinismo y la insulinoresistencia que está presente en estas mujeres. Aunque todavía esta teoría no está muy bien definida, a esto se le suma una serie de factores ambientales, donde el principal es la obesidad (Aguirre y Campos, 2007).

Existe un historial familiar de hiperandrogenemia e hiperinsulinemia en parientes de SOP, con o sin oligomenorrea (periodos menstruales irregulares); se sugiere que el androgenismo es un rasgo genético, y que el gen involucrado está comprometido en la regulación de la esteroidogénesis adrenal y ovárica (Fernández, 2005).

Aunque se han realizado varios estudios a nivel genético, todavía no se ha encontrado una asociación clara entre polimorfismos de genes y el SOP (Simoni et al., 2008).

Tratamiento

El tratamiento para el SOP varía de acuerdo con las manifestaciones clínicas que tenga cada mujer y de su edad. A manera general, según Krysiak et al. y Aguirre y Campos, el tratamiento para el SOP incluye:

Estilo de vida saludable: no fumar, hacer ejercicios, consumir una dieta balanceada, bajar de peso (en el caso de sobrepeso), entre otros.

Dieta y ejercicio: se requiere implementar programas adecuados de ejercicios y dieta, orientados a normalizar el peso y a recuperar una distribución de grasa corporal adecuada, que signifique una disminución de los factores de riesgo metabólico. En las diferentes literaturas se define que con el solo hecho de bajar de peso tienden a mejorar significativamente los signos clínicos y de laboratorio en pacientes con SOP. Una baja del 5 al 10% de peso, en el plazo de 6 meses, permite restablecer la función ovárica en hasta un 50% de las pacientes, muchas de las cuales se embarazan espontáneamente.

Terapia Tradicional

El anticonceptivo ideal debe ser seguro, de alta eficacia, discreto, barato, de efecto prolongado, fácilmente reversible y controlable por la mujer que lo utiliza. No debe ser necesario activarlo antes del coito y no ha de alterar los patrones de sangrado vaginal. Es preciso también que se protejan de las ITS. El anticonceptivo ideal no existe. Por tanto, es obligación del médico adecuar los métodos disponibles a las necesidades clínicas, personales y sociales de la mujer y su pareja, considerando que estas evolucionan a lo largo del ciclo reproductivo. (Allen et al., 2017, p. 664).

El profesional debe también reconocer y abordar los obstáculos que condicionan la aplicación segura y eficaz de los métodos seleccionados. Los anticonceptivos hormonales son mejor utilizados por las mujeres debidamente informadas sobre sus ventajas y sus probables efectos secundarios, y que participan activamente en su selección (Allen et al., 2017, p. 664).

Estrógenos

El 17-beta-estradiol es el estrógeno natural más potente en seres humanos, por tener acciones mediadas por alfa y beta de ER (receptores estrogénicos), y le siguen en importancia estrona y estriol (Pike et al., 2000).

El dietilestilbestrol (DES, diethylstilbestrol), que posee semejanza estructural con el estradiol cuando se analiza en la conformación trans, se une con gran afinidad a ambos receptores estrogénicos, y tiene la misma potencia que el estradiol en muchas de las bioquantificaciones, pero su semivida es mucho más larga. El DES ya no se utiliza, pero desde el punto de vista histórico constituyó un preparado estrogénico oral, con actividad y barato. Se cuenta para estudios experimentales, con ligandos selectivos de los receptores estrogénicos alfa y beta, pero no se utilizan en seres humanos (Harrington et al., 2003).

Biosíntesis

Los estrógenos se originan de la androstenediona o de la testosterona por aromatización del anillo A. La reacción es catalizada por la aromatasas (CYP19), que utiliza fosfato de dinucleótido de adenina nicotinamida (NADPH) y oxígeno molecular como cosustrato. También es esencial una flavoproteína de amplísima distribución, que es la reductasa de NADPH/citocromo P450. Ambas proteínas están dentro del retículo endoplásmico de las células de la granulosa de ovario, las células de Sertoli y de Leydig de testículos, el estroma adiposo, los sincitiotrofoblastos placentarios, los blastocitos previos a la implantación, el tejido óseo, las diversas regiones encefálicas y otros tejidos más (Simpson et al., 2002, p. 1164).

Los ovarios son las fuentes principales de estrógeno circulante en premenopáusicas, en tanto que el estradiol constituye el producto secretorio más importante (Fitzpatrick, 2003).

El ovario contiene una forma de la deshidrogenasa de 17B-hidroxiesteroide (tipo I), que facilita la producción de testosterona y de estradiol a partir de la androstenediona y la estrona, respectivamente. Sin embargo, en el hígado, otra forma de dicha enzima (tipo II) facilita la oxidación de estradiol circulante hasta la forma de estrona (Peltoketo et al., 1999) y después,

estos dos esteroides son transformados en estríol. Los tres estrógenos comentados se excretan en la orina junto con sus conjugados con glucurónido y sulfato (Goodman y Gilman, 2012).

También se pueden generar estrógenos a partir de los andrógenos por medio de la aromatasas en el sistema nervioso central (SNC) y otros tejidos, y ejercen efectos locales cerca de su sitio de producción; por ejemplo, en los huesos modifican la densidad de minerales (Simpson, 2003, p. 1165).

Acciones fisiológicas y farmacológicas

Los estrógenos son, en gran medida, los que ocasionan los cambios puberales en niñas y la aparición de características sexuales secundarias. Estimulan el crecimiento y el desarrollo de la vagina, útero y trompas de Falopio, y contribuyen a que las mamas aumenten de volumen. También contribuyen al “modelado” del contorno corporal, la forma del esqueleto, y causan la etapa de aceleración del crecimiento puberal que se observa en huesos largos, y el cierre de epífisis. Asimismo, la proliferación del vello axilar y púbico, la pigmentación de la región genital y la hiperpigmentación regional de los pezones y las areolas, que se observan después del primer trimestre del embarazo dependen de la acción de los estrógenos. Los andrógenos pueden intervenir de manera secundaria en el desarrollo sexual de la mujer (Goodman y Gilman, 2012, p. 1166).

Efectos metabólicos

Los estrógenos modifican innumerables tejidos, y poseen muchas acciones metabólicas en los seres humanos y los animales. En ningún caso se ha dilucidado si tales efectos son consecuencia directa de las acciones hormonales en los tejidos en cuestión, o de acciones en otros sitios. Muchos tejidos no reproductivos como hueso, endotelio de vasos, hígado, sistema nervioso central (SNC), sistema inmunitario, vías gastrointestinales y corazón poseen niveles pequeños de receptores estrogénicos, y la razón entre los receptores estrogénicos alfa con los beta (ER alfa/ER beta) varía con cada célula específica. Muchos efectos metabólicos de los estrógenos son consecuencia directa de fenómenos mediados por receptores en los órganos afectados (Goodman y Gilman, 2012, p. 1166).

Los estrógenos regulan de manera directa a los osteoblastos e incrementan la síntesis del colágeno de tipo I, la osteocalcina, la osteopontina, la osteonectina., la fosfatasa alcalina y otros marcadores propios de osteoblastos diferenciados; también prolongan la supervivencia de los osteocitos al inhibir su apoptosis. Sin embargo, el efecto principal de los estrógenos es reducir el número y la actividad del osteoclasto. Los estrógenos ejercen efectos positivos en la masa ósea (Riggs et al., 2002, p. 1170).

Receptores de estrógenos

Los estrógenos ejercen sus efectos por la interacción con receptores que son miembros de la superfamilia de receptores nucleares. Los dos genes de receptor de estrógenos están situados en cromosomas separados ESR1 codifica el receptor estrogénico alfa, y ESR2 lo hace con el receptor beta. Los dos receptores son factores de transcripción nuclear estrogendependientes, que muestran diferentes distribuciones en tejidos y efectos reguladores en muy diversos tipos de genes (Hanstein et al., 2004, p. 1171).

Aplicaciones terapéuticas de los estrógenos

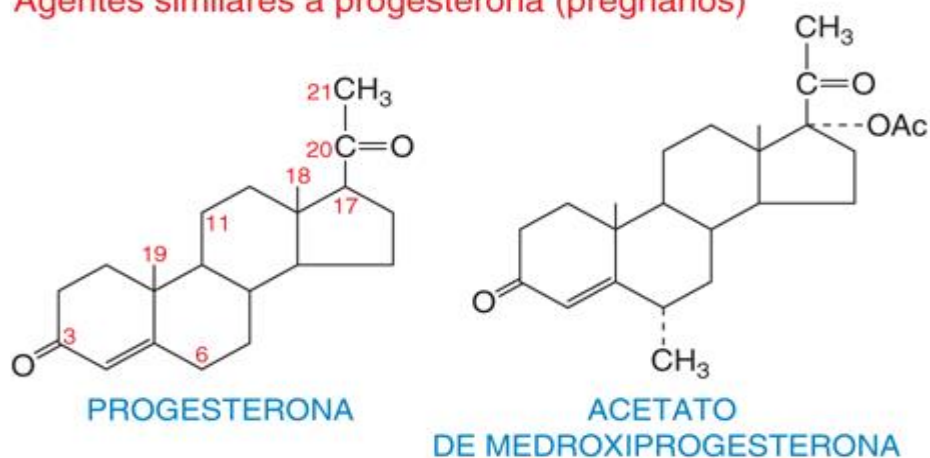
- 1- Como componentes de anticonceptivos orales en combinación.
- 2- Hormoterapia en la menopausia.

Progestágenos

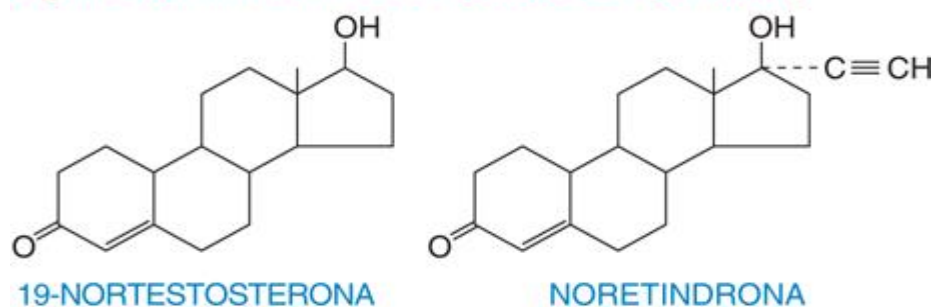
La progesterona es una hormona que tiene múltiples funciones y, aunque han pasado más de 80 años desde que se aisló por primera vez, es una molécula que se ha descrito de forma reciente, así como sus efectos y mecanismos de acción. En la actualidad tiene muchas aplicaciones en diferentes condiciones de la ginecología y obstetricia, como son la amenaza de aborto, prevención del parto pretérmino, trastornos menstruales, soporte de la fosa lútea, infertilidad y sus diferentes tratamientos de alta o baja complejidad. Los progestágenos incluyen la hormona natural progesterona. (Chávez et al., 2013, p. 1).

Figura 13. Fórmulas estructurales de varios progestágenos

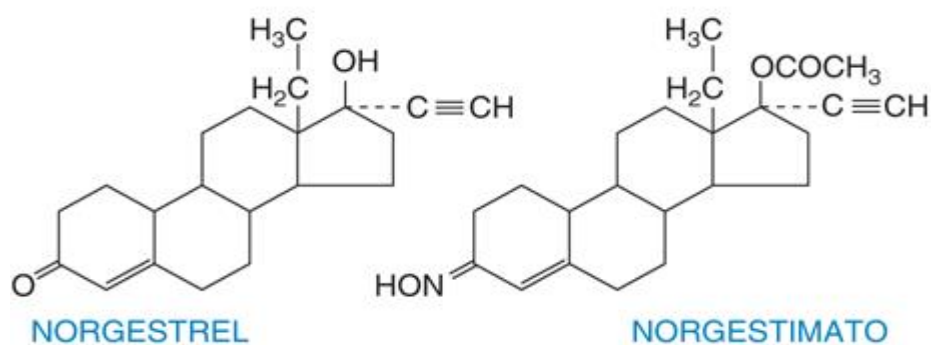
Agentes similares a progesterona (pregnanos)



Agentes similares a 19-nortestosterona (estrano)



Agentes similares a norgestrel (gonanos)



Fuente: Laurence L. Brunton, Bruce A. Chabner, Björn C. Knollmann:
Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica, 12e:
www.accessmedicina.com

Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Biosíntesis

La progesterona se excreta en el ovario, principalmente en el cuerpo lúteo, durante la segunda mitad del ciclo menstrual. La LH, actuando a través de su receptor acoplado a proteína G, estimula la secreción de progesterona durante el ciclo normal (Goodman y Gilman, 2012, p. 1181).

Acciones fisiológicas y farmacológicas

Los progestágenos presentan acciones neuroendocrinas y en el aparato reproductor, dado que la progesterona disminuye la proliferación endometrial estimulada por estrógenos, y hace que surja el endometrio secretor, y el factor determinante para que comience la menstruación es la disminución repentina de las concentraciones de progesterona al final del ciclo (Goodman y Gilman, 2012, p. 1182).

Además, los progestágenos tienen varias acciones metabólicas, ya que incrementan las concentraciones basales de insulina y el incremento de la insulina después del consumo de carbohidratos, pero no altera la tolerancia a la glucosa. Sin embargo, la administración a largo plazo de progestágenos más potentes, como norgestrel, puede reducir la tolerancia a la glucosa (Goodman y Gilman, 2012, p. 1182).

Usos terapéuticos

Los dos usos más frecuentes de los progestágenos son con fines anticonceptivos, ya que se administran solo o en combinación con un estrógeno, y en combinación con estrógenos para tratamiento hormonal de mujeres posmenopáusicas (Goodman y Gilman, 2012, p. 1182).

Anticonceptivos combinados de estrógeno y progesterona

Los métodos que combinan estrógeno y progesterona (gestágeno) tienen la ventaja de conservar pautas relativamente regulares de sangrado y de ser altamente eficaces si se usan de modo correcto. Estas combinaciones están disponibles en preparados orales, transdérmicos y

vaginales, lo que proporciona flexibilidad en cuanto a la elección del método de aplicación (Goodman y Gilman, 2012, p.1185).

Píldora anticonceptiva oral combinada

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) constituyen un método de control de la natalidad seguro, reversible y cómodo, altamente eficaz para las mujeres que toman las píldoras de forma correcta. En numerosos contextos, la anticoncepción oral aporta importantes beneficios no anticonceptivos, que deben analizarse en la fase de asesoramiento (Allen et al., 2017, p. 665).

La anticoncepción oral combinada induce regularidad del sangrado, alivio de síntomas vasomotores y efecto positivo sobre la densidad mineral ósea (DMO), beneficioso para las mujeres perimenopáusicas. Los empleados actualmente contienen estrógeno, en general etinilestradiol, en dosis de 10 a 35 $\mu\text{g}/\text{día}$ y diversas progesteronas (Allen, Kaunitz, Hickey, 2017, p. 665)

Composiciones y formulaciones

Según los autores Allen et al. (2017, p. 665), en la actualidad las formulaciones de mayor dosis comercializadas contienen 50 μg de estrógeno, aunque las más dispensadas contienen 35 μg o menos. La gran mayoría de los actuales AOC con 35 μg de estrógeno o menos utilizan etinilestradiol, potente estrógeno sintético.

El valerato de estradiol se ha presentado como componente de un nuevo AOC. Se trata de una hormona sintética que se metaboliza extensamente a estradiol y ácido valérico antes de alcanzar la circulación sistémica. Una dosis diaria de 2 mg de valerato de estradiol ejerce efectos biológicos sobre el útero, el ovario y el eje hipotalámico-hipofisario-ovárico, similares a los de una dosis de 20 μg de etinilestradiol (Allen et al., 2017, p. 665).

Los AOC más antiguos empleados contienen una de las cinco progesteronas siguientes: noretindrona, acetato de noretindrona, diacetato de etinodio, norgestrel o levonorgestrel. Los

preparados más recientes se formulan con las progesteronas norgestimato, desogestrel, drospirenona y dienogest, más potentes (Allen et al., 2017, p. 665).

Mecanismo de acción, eficacia, administración y efecto sobre el embarazo

Los AOC impiden la ovulación, inhibiendo la secreción de gonadotropina mediante el efecto del estrógeno y la progesterona sobre la hipófisis y el hipotálamo. Los dos esteroides presentes en el AOC contribuyen a la inhibición de la ovulación. Dado que su eficacia se basa en su uso diario, los casos de fracaso anticonceptivo son atribuibles, en gran parte, a falta de cumplimiento (Allen et al., 2017, p. 665).

Tradicionalmente, el uso de los AOC se ha venido iniciando el primer día de la menstruación, aunque las píldoras son seguras en cualquier momento si se ha descartado el embarazo (método de inicio rápido).

Al considerar que el uso diario es crucial para garantizar la eficacia anticonceptiva, algunas mujeres prefieren correlacionar la toma de la píldora con algún «ritual» diario (v.gr.: cepillarse los dientes por la noche), o emplear recordatorios diarios por correo electrónico o mensajes de texto. Las instrucciones claras sobre cómo actuar cuando se olvida tomar las píldoras son un componente fundamental del asesoramiento (Allen et al., 2017, p. 666).

Si una mujer olvida tomar un comprimido, debe ingerirlo lo antes posible, aunque ello suponga tomar dos en un mismo día. Si a continuación continúa tomando una píldora diaria, no es necesaria protección anticonceptiva adicional. Cuando olvida dos o más comprimidos consecutivos, debe tomar la correspondiente al día olvidado más reciente y continuar tomando las sucesivas a la hora habitual, aunque tome dos en un solo día. En este caso es preciso recurrir a protección adicional (como preservativos) durante 7 días (Allen et al., 2017, p. 666).

Cuando se omite la toma de dos o más píldoras, en la tercera semana, de un envase previsto para 28 días, puede descartarse el ILH correspondiente a ese envase y comenzar uno nuevo. En tales casos también es posible evaluar la anticoncepción de emergencia (Allen et al., 2017, p. 666).

Los AOC no son apropiados para mujeres que olvidan tomar las píldoras con frecuencia, ya que ello socava sensiblemente su eficacia. En tales circunstancias es preferible considerar otro método que no requiera cumplimiento diario (v. gr.: anillos o parches anticonceptivos o sistemas inyectables, intrauterinos o implantables) (Allen et al., 2017, p. 666).

Beneficios no anticonceptivos para la salud

En muchos casos, los AOC aportan sustanciales beneficios no anticonceptivos para la salud. Entre ellos se cuentan reducción de la dismenorrea y los síntomas de síndrome premenstrual, establecimiento de una pauta predecible de sangrado de privación en mujeres con sangrado anómalo, reducción de la intensidad y la duración diarias del flujo menstrual, mejora de la anemia y manifiesta disminución del riesgo de cáncer ovárico y endometrial (Allen et al., 2017, p. 667).

La reducción del riesgo de cáncer ovárico y endometrial endotelial es tal vez el principal beneficio no anticonceptivo del empleo de AOC. Los beneficios para la salud ósea, asociados al uso de AOC, son aplicables también a mujeres que han padecido hipoestrogenismo, o con amenorrea hipotalámica. Se estima que, a nivel mundial, han podido evitarse unas 100.000 muertes por cáncer ovárico desde la introducción de los AOC en los años sesenta (Allen et al., 2017, p. 667).

Efectos secundarios

En contra de la creencia popular, ensayos aleatorizados controlados con placebo no han constatado que los AOC causen ganancia de peso, cefaleas, náuseas, dolor a la palpación en las mamas o cambios de estado de ánimo. Así pues, estos fármacos son bien tolerados por la mayoría de las mujeres. Sin embargo, algunas refieren efectos secundarios atribuibles a ellos que afectan a su calidad de vida, a la continuidad de la anticoncepción y a la propia satisfacción de quienes los utilizan (Allen, Kaunitz, Hickey, 2017, p. 667).

En cualquier caso, el sangrado vaginal no programado es frecuente y atribuible a los AOC. El trastorno afecta al 30-50% de las usuarias en los 3 primeros meses, aunque la incidencia disminuye al regularizarse su utilización (Allen, Kaunitz, Hickey, 2017, p. 667).

Las cefaleas son habituales, aunque en la mayoría de los casos no hay evidencias de que el uso de AOC contribuya a ellas. No obstante, toda posible cefalea de nuevo desarrollo o agravada cuando se utilizan AOC ha de ser evaluada. Los antecedentes de migraña con aura constituyen una contraindicación para el uso de AOC, por el riesgo elevado de accidente cerebrovascular. Todas las mujeres de 35 años o más con migrañas han de evitar los anticonceptivos con combinación de estrógeno-progesterona. Análogamente, las usuarias que experimentan aumento de la frecuencia o la intensidad de cualquier tipo de cefalea deben interrumpir el uso de este tipo de anticonceptivos (Allen et al., 2017, p. 667).

Riesgos para la salud

Los USMEC ayudan a los profesionales sanitarios a decidir qué métodos anticonceptivos son los más adecuados para sus pacientes. Es probable que esta orientación mejore el acceso a la anticoncepción, en especial en mujeres con problemas médicos para los que en el pasado se solían plantear objeciones a la anticoncepción. La seguridad de la misma, según los USMEC, se diferencia en cuatro categorías:

1. Alteraciones que no suponen restricción para el uso de un método anticonceptivo.
2. Alteraciones en las que las ventajas del método son mayores que los riesgos teóricos o demostrados. El método puede aplicarse, aunque con cuidadoso seguimiento.
3. Alteraciones en las que los riesgos teóricos o demostrados superan a las ventajas. Ejemplos de esta categoría son la enfermedad en curso de vesícula biliar, la diabetes con lesión de órgano terminal, la hipertensión controlada y el uso de medicamentos que interfieran con la eficacia de los AOC. El método no suele recomendarse, salvo que otras opciones no estén disponibles o no se toleren.

4. Alteraciones que suponen un riesgo inaceptable para el uso del anticonceptivo. Ejemplos de ellas son el parto en los últimos 21 días, antecedentes de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar, accidente cardiovascular, mutaciones trombógenas conocidas y cefaleas migrañosas con aura u otros signos neurológicos.

Enfermedad tromboembólica.

El aumento de riesgo contrastado de tromboembolia venosa (TEV) se relaciona con el componente de estrógeno. Las formulaciones con dosis bajas actuales ($\leq 35 \mu\text{g}$) comportan menor riesgo que los anticonceptivos orales originales, aunque la incidencia de TEV es aún elevada. Otros factores de riesgo de TEV son la edad, la obesidad, el consumo de tabaco y mutaciones trombógenas (Allen et al., 2017, p. 668).

Figura 14. Criterios médicos para el uso de los AOC

Criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos de EE. UU. (USMEC). Categorías de uso de anticonceptivos que contienen estrógenos según el trastorno médico	
Trastorno	USMEC
Consumo de tabaco ≥ 35 años < 15 cigarrillos/día	Riesgos mayores que los beneficios
≥ 15 cigarrillos/día	Riesgo inaceptable
Obesidad (índice de masa corporal ≥ 30)	Beneficios mayores que los riesgos
Hipertensión Hipertensión controlada	Riesgos mayores que los beneficios
Presión arterial elevada Sistólica 140-159 mmHg o diastólica 90-99 mmHg	Riesgos mayores que los beneficios
Sistólica ≥ 160 mmHg o diastólica ≥ 100 mmHg	Riesgo inaceptable
Enfermedad vascular	Riesgo inaceptable
Diabetes Sin enfermedad vascular	Beneficios mayores que los riesgos
Enfermedad vascular o duración > 20 años	Riesgos mayores que los beneficios o riesgo inaceptable (según la gravedad)
Accidente cerebrovascular	Riesgo inaceptable
Cardiopatía isquémica actual o pasada	Riesgo inaceptable
Múltiples factores de riesgo vascular (edad madura, consumo de tabaco, obesidad, diabetes, hipertensión)	Riesgos mayores que los beneficios o riesgo inaceptable (según la gravedad)
Cáncer de mama Actual	Riesgo inaceptable
Pasado sin signos de la enfermedad durante 5 años	Riesgos mayores que los beneficios
Migrañas Sin aura	
Edad < 35 años	Beneficios mayores que los riesgos
Edad ≥ 35 años	Riesgos mayores que los

Nota: Allen et al., (2017), p.668

Infarto de miocardio y accidente cerebrovascular trombótico y hemorrágico.

Aunque los episodios arteriales son menos frecuentes que la TEV en mujeres en edad reproductiva, las secuelas de los accidentes cerebrovasculares y los infartos de miocardio son mucho más graves que las de la TEV. El infarto de miocardio es inhabitual en usuarias de AOC, y se limita, en buena medida, a fumadoras con episodios trombóticos. Dado que el consumo de tabaco y el uso de AOC incrementan de forma sinérgica el riesgo de infarto de miocardio, y que el riesgo absoluto de infarto y accidente cerebrovascular se incrementa con la edad, los AOC están generalmente contraindicados en fumadoras de más de 35 años. En mujeres con factores de riesgo de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, como consumo de tabaco, hipertensión, diabetes y cefalea migrañosa, los AOC deben evitarse después de los 35 años (Allen, Kaunitz, Hickey, 2017, p. 669).

Cáncer

Ante los efectos estimulantes del crecimiento por parte de los estrógenos, desde hace mucho tiempo ha habido una preocupación de que los anticonceptivos orales pudieran incrementar la incidencia de cáncer endometrial, cervicouterino, ovárico, mamario y de otro tipo. Las preocupaciones se intensificaron más a finales de 1960, al surgir notificaciones de cambios endometriales causados por anticonceptivos orales, y desde esa fecha fueron retirados del mercado. Sin embargo, se sabe ahora que no hay un vínculo amplio entre los anticonceptivos y el cáncer (Burkman et al., 2004, p. 1188).

Datos epidemiológicos sugieren que los anticonceptivos en combinación pueden agravar el riesgo de cáncer cervicouterino, una o dos veces, pero solo en mujeres que lo utilizan más de 5 años y que tienen de manera persistente infección por virus de papiloma humano (Moodley, 2004, p.1188).

La preocupación mayor, en la actualidad, respecto a los efectos carcinógenos de los anticonceptivos orales, se centra en el cáncer mamario, pero no se ha demostrado una diferencia

significativa en el riesgo de cáncer de mama entre las mujeres que siempre han tomado anticonceptivos y las que nunca lo han hecho (Westhoff, 1999, p. 1188).

Los anticonceptivos por combinación no incrementan la incidencia de cáncer endometrial, sino que en realidad disminuyen 50% su incidencia, situación que persiste 15 años después de interrumpir el consumo de las píldoras (Fernández et al., 2001, p. 1188).

Dichos fármacos disminuyen también la incidencia de cáncer ovárico, y la menor estimulación del ovario por parte de las gonadotropinas sienta la base lógica de tal efecto. Se han acumulado datos de que los anticonceptivos disminuyen el riesgo de cáncer colorrectal (Fernández et al., 2001, p. 1188).

Uso de píldoras anticonceptivas orales después del embarazo

Los AOC pueden empezar a tomarse inmediatamente después de la terminación inducida o espontánea de una gestación en el primer o segundo trimestre, pero no del parto a término, por el alto riesgo de TEV durante el puerperio. El uso de anticonceptivos es solamente de progesterona en el posparto y la lactancia (Allen et al., 2017, p. 669).

Uso concomitante de otros fármacos y anticonceptivos orales

Según los autores Allen et al. (2017), ciertos anticonvulsivos inductores de enzimas hepáticas (fenitoína, carbamacepina, barbitúricos, primidona, topiramato y oxcarbacepina) reducen la eficacia anticonceptiva de los AOC (p. 669).

Anillos vaginales y parches anticonceptivos

Las vías transdérmica y transvaginal son alternativas seguras y viables a los AOC, al aportar anticoncepción combinada con estrógeno-progesterona. El parche (Ortho Evra) y el anillo vaginal (NuvaRing) proporcionan una anticoncepción por combinación estrógeno-progesterona que no requiere tomar diariamente píldoras (Allen et al., 2017, p. 669).

En mujeres que los utilizan correctamente, las tasas de fracaso anticonceptivo con parches y anillos son similares a las de los anticonceptivos orales, del orden del 9%. La eficacia anticonceptiva está a veces levemente disminuida en usuarias de parches de más de 90 kg de peso, aunque incluso en ellas es una opción válida (Allen et al., 2017, p. 670).

Es importante reseñar que los anticonceptivos hormonales combinados no orales no son necesariamente «más seguros» que los orales en términos de riesgo de TEV, ya que el etinilestradiol activa los factores de coagulación, con independencia de que la vía sea oral, vaginal o transdérmica. Las contraindicaciones para el parche y el anillo son las mismas que las de los AOC (Allen et al., 2017, p. 670).

Parche anticonceptivo transdérmico

El único parche anticonceptivo disponible en EE. UU. es el Ortho Evra. Es un cuadrado de color piel, de 4,5 cm de lado, que libera 20 µg diarios de etinilestradiol, junto con norelgestromin, el metabolito biológicamente activo de la progesterona norgestimato. Cada semana se aplica un nuevo parche, el mismo día y durante 3 semanas, continuando 1 semana sin parche, en la que es previsible sangrado de privación. El sudor por ejercicio intenso, la natación, los baños de hidromasaje o las saunas no provocan desprendimiento del parche. El sangrado no programado es similar al registrado con AOC (Allen et al., 2017, p. 670).

Figura 15. Parche anticonceptivo



Nota: Allen et al. (2017), p.670

Anillo vaginal anticonceptivo

La mucosa vaginal es un excelente medio para la absorción de esteroides sexuales. El único anillo vaginal actualmente disponible en EE. UU, es el NuvaRing, anillo plástico flexible de 4 mm de grosor y con diámetro exterior de 54 mm. (Allen et al., 2017, p. 671).

Figura 16. Anillo Vaginal Anticonceptivo



Nota: Allen et al. (2017), p.671

Métodos anticonceptivos solo de progesterona

Los anticonceptivos solo de progesterona ofrecen diversas ventajas en relación con los que contienen estrógeno. Sus contraindicaciones son escasas y resultan apropiados para mujeres que presentan contraindicaciones para dosis anticonceptivas de estrógeno, como las fumadoras de 35 años o más o las afectadas por hipertensión o diabetes. Además, es posible utilizarlos inmediatamente después del parto y en caso de elevado riesgo de TEV. (Allen, Kaunitz, Hickey, 2017, p.671)

Según indican Allen et al. (2017), los anticonceptivos solo de progesterona están formulados en preparados de acción prolongada, con alto grado de eficacia anticonceptiva y

tolerabilidad. Su principal inconveniente corresponde a los cambios en los patrones de sangrado vaginal comunes y que son la causa más frecuente de su suspensión. Entre los tipos de anticonceptivos solo de progesterona se cuentan los siguientes:

- De anticoncepción oral solo con progesterona (píldoras solo de progesterona [PSP], minipíldoras).
- Implantes de progesterona (Nexplanon).
- De anticoncepción intrauterina (Mirena/Skyla).
- De anticoncepción inyectable (DMPA).

Mecanismo de acción

El mecanismo de los anticonceptivos orales solo de progesterona varía según las pacientes, incluyendo inhibición de la ovulación, espesamiento del moco cervical del útero e inducción de atrofia endometrial. A diferencia de lo que sucede con los AOC, con el anticonceptivo oral solo de progesterona noretindrona en dosis de 35 mg la ovulación no se inhibe sistemáticamente, y los efectos de la progesterona sobre el moco cervical y el endometrio son factores fundamentales para la prevención de la concepción (Allen et al., 2017, p. 671).

Resumen y recomendaciones para el uso de anticonceptivos orales solo de progesterona

- La anticoncepción solo de progesterona es una opción para mujeres en las que los anticonceptivos con estrógenos están contraindicados o causan problemas adicionales.
- La ovulación no es inhibida de modo sistemático; sus principales acciones anticonceptivas son los efectos sobre el moco cervicouterino y el endometrio.
- La tasa de fracaso característica en usuarias de anticoncepción solo de progesterona se estima superior al 9%. A menudo las mujeres que optan por ella son subfértiles, por lactancia materna o edad reproductiva avanzada, por lo que la tasa de fracasos en estas

poblaciones puede ser inferior a la registrada en otras más fértiles.

- Para optimizar la eficacia anticonceptiva, es esencial que la píldora se tome a la misma hora todos los días.
- Las irregularidades menstruales son comunes en usuarias de anticoncepción solo de progesterona oral, y constituyen la causa más habitual de su suspensión.

Inicio del uso de píldoras solo de progesterona

El uso de anticonceptivos orales solo de progesterona se inicia en los 5 primeros días de menstruación, sin necesidad de anticoncepción complementaria. Algunos médicos indican que es posible comenzar en cualquier momento del ciclo, siempre que esté razonablemente confirmado que la paciente no está embarazada. Con esta estrategia, la anticoncepción de refuerzo se aplica durante al menos los 2 primeros días (Allen et al., 2017, p. 671).

Efectos secundarios de los anticonceptivos solo de progesterona

Estudios ecográficos han demostrado que los quistes foliculares son más frecuentes entre usuarias de anticonceptivos solo de progesterona orales que en otras mujeres, aunque ello varía con el tiempo. En mujeres asintomáticas no se requiere intervención alguna, más que la de tranquilizar a la paciente y proceder al pertinente seguimiento ecográfico. Cuando, a lo largo de 6-8 semanas, dicho seguimiento revela remisión o disminución del tamaño de los quistes foliculares, no se requiere ulterior evaluación (Allen et al., 2017, p. 672).

Otros efectos

La mayoría de los estudios al respecto han referido que los anticonceptivos orales solo de progesterona tienen escaso efecto sobre el metabolismo de los hidratos de carbono. Sin embargo, un estudio realizado en mujeres de origen latinoamericano observó que las mujeres lactantes con antecedentes de diabetes gestacional, que tomaban anticonceptivos orales solo de progesterona después del parto presentaban un riesgo triple de padecer diabetes, en comparación con las que tomaban AOC de dosis bajas (Allen et al., 2017).

Los anticonceptivos orales solo de progesterona aminoran el riesgo global de embarazo ectópico o intrauterino. Los antecedentes de embarazo ectópico no son contraindicación para este tipo de anticonceptivos. Sin embargo, en caso de embarazo, la probabilidad de que este sea ectópico es mayor en consumidoras de PSP que en las que no toman anticonceptivos (Allen et al., 2017)

Anticonceptivos solo de progesterona durante la lactancia

Los anticonceptivos orales solo de progesterona no afectan a la cantidad o calidad de la leche. Es muy poca la progesterona que pasa de las madres lactantes a la leche, sin que se hayan observado efectos adversos sobre el crecimiento del lactante. Los prospectos de estos fármacos aconsejan retrasar su uso en mujeres lactantes hasta 6 semanas después del parto (Allen et al., 2017)

Acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada como anticonceptivo

El DMPA es un anticonceptivo solo de progesterona inyectable, que proporciona una anticoncepción eficaz, discreta y reversible. Evita la necesidad de utilizarlo a diario o poco antes del coito y la de cooperación de la pareja (Allen et al., 2017, p. 672).

Formulaciones y farmacología

El DMPA está disponible en dos formulaciones: 150 mg/1 ml para inyección intramuscular y 104 mg/0,65 ml para inyección subcutánea. Los nuevos preparados subcutáneos son menos dolorosos y están disponibles en jeringuillas precargadas, lo que facilita la autoadministración. Las inyecciones se administran cada 3 meses, porque la baja solubilidad de los microcristales en el punto de inyección permite que las concentraciones farmacológicamente activas persistan varios meses. El DMPA intramuscular está disponible como genérico, por lo que es menos costoso que el subcutáneo (Allen et al., 2017, p. 672).

El DMPA actúa fundamentalmente inhibiendo la maduración folicular y la ovulación por reducción de la secreción de gonadotropina. A diferencia de lo que sucede con otros anti-

conceptivos solo de progesterona, las concentraciones medias de estradiol son en ocasiones inferiores a las normales para mujeres con ciclos premenopáusicos (Allen et al., 2017, p. 672).

Efectos secundarios del acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada

Las alteraciones menstruales son habituales en la mayoría de las mujeres que utilizan DMPA, y son la causa más frecuente de interrupción del uso de los anticonceptivos solo de progesterona inyectable o de otro tipo (Allen et al., 2017, p. 673).

Durante los primeros meses, son frecuentes los episodios imprevistos de sangrado y manchado, que se prolongan 7 días o más. El sangrado disminuye con el uso y, transcurrido un año, el 50% de las mujeres experimentan amenorrea, porcentaje que aumenta hasta el 75% con la utilización a largo plazo (Allen et al., 2017, p. 673).

Algunas mujeres consideran que la amenorrea (junto con la reducción o eliminación de la dismenorrea) es una de las ventajas de este método. No hay métodos establecidos para prever, evitar o tratar el sangrado no previsto en usuarias de DMPA. Estudios reducidos han revelado que los episodios de sangrado pueden interrumpirse con suplementos de estrógenos. (Allen et al., 2017, p. 673).

Riesgos y beneficios del acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada

El DMPA se ha empleado para abordar diversos trastornos, ginecológicos o no. Su tendencia a inducir amenorrea lo hace particularmente idóneo como opción anticonceptiva para mujeres con sangrado menstrual abundante, dismenorrea o anemia ferropénica. El DMPA sirve para inhibir el sangrado menstrual y abordar la higiene menstrual en mujeres con necesidades especiales (v.gr.: con deterioro cognitivo o en personal militar). La progesterona inhibe el desarrollo de tejido endometriósico, induciendo directamente decidualización y posible atrofia, e inhibiendo la secreción de gonadotropina hipofisaria y la producción de estrógeno ovárico (Allen et al., 2017, p. 673).

Efecto sobre el riesgo de cáncer.

Extensos estudios de casos y controles realizados por la OMS han demostrado que el uso de DMPA se correlaciona con una reducción del 80% del riesgo de cáncer endometrial, y que no afecta a la incidencia de los cánceres ováricos y cervicouterino. Datos multinacionales de la OMS, y también recabados en EE. UU., Sudáfrica y Nueva Zelanda, aportan garantías de que el uso del DMPA no se asocia a mayor riesgo de cáncer de mama (Allen et al., 2017, p. 674).

Efecto sobre el riesgo cardiovascular.

El DMPA ejerce un efecto adverso sobre los lípidos circulantes, pero no intensifica la producción de factores de coagulación ni repercute negativamente en la presión arterial. No se han registrado efectos clínicos adversos sobre la enfermedad cardiovascular (Allen et al., 2017, p. 674)

Efecto sobre la salud ósea.

El efecto del DMPA sobre la DMO ha generado una sustancial controversia. Al inhibir la producción de gonadotropina y la ovulación, el medicamento también reduce la producción ovárica de estradiol (Allen et al., 2017, p. 674).

Efecto sobre las infecciones de transmisión sexual.

La vinculación entre DMPA y riesgo de ITS es incierta. Algunos estudios han revelado mayor probabilidad de ITS en usuarias DMPA, aunque no está claro si ello obedece a diferencias en las prácticas sexuales, como la utilización o no de preservativos. La relación entre uso de DMPA y contagio y transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) también es confusa, aunque en diversos ensayos clínicos se ha constatado aumento del riesgo (Allen et al., 2017, p. 675).

Efecto sobre la recuperación de la fertilidad.

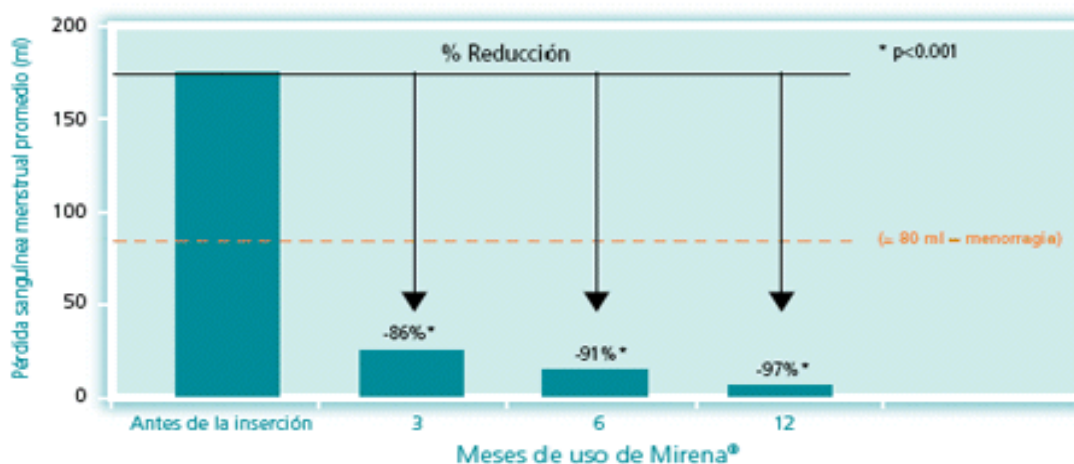
Aunque el DMPA no afecta de modo permanente a la función endocrina, la recuperación de la fertilidad puede retrasarse tras su interrupción. A los 10 meses de la última inyección, el 50% de las mujeres que dejan de recibir DMPA para quedar embarazadas consiguen hacerlo. Sin embargo, en ciertos casos, la fertilidad no se restablece hasta 18 meses después de la última inyección (Allen et al., 2017, p. 675).

Progesteronas intrauterinas

El sistema de liberación intrauterino de levonorgestrel (SIU-LNG) es una forma eficaz, segura y cómoda de anticoncepción reversible a largo plazo. El uso de la anticoncepción intrauterina disminuyó de manera drástica cuando una serie de estudios iniciales defectuosos notificó la existencia de asociación entre este tipo de anticoncepción y ulterior infertilidad tubárica. No obstante, en la actualidad se sabe que la moderna anticoncepción intrauterina no solo es altamente eficaz, sino que es también segura para la mayoría de las mujeres. (Allen et al., 2017, p. 675).

Mirena es un anticonceptivo liberador de levonorgestrel; el SIU-LNG de dosis alta, es un dispositivo en forma de T con un depósito que contiene 52 mg de levonorgestrel. El sistema libera 20 µg/día de levonorgestrel y mantiene su eficacia anticonceptiva durante al menos 5 años. A pesar de la inhibición endometrial, la fertilidad se restablece con rapidez tras la retirada del dispositivo (Allen et al., 2017, p. 675).

Figura 17. Eficacia en el tratamiento de la menorragia



Nota: Artículo de Bayer, 2016, p.1

El mecanismo de los efectos anticonceptivos del SIU-LNG se basa en el espesamiento del moco cervical y la profunda inhibición endometrial. La mayoría de las usuarias de SIU-LNG continúan ovulando, aun con amenorrea. Este DIU tiene escasas contraindicaciones, siendo adecuado para la mayor parte de las mujeres, incluidas adolescentes y nulíparas. Sus contraindicaciones son gestación, cervicitis o infección uterina activa, neoplasia del útero o el cuello uterino, cavidad uterina deformada, hemorragia anómala idiopática y reacciones adversas a los componentes del producto (Allen et al., 2017, p. 675).

Hemorragia anómala, expulsión y perforación uterina

Como sucede con el DMPA y otros anticonceptivos solo de progesterona, la hemorragia uterina imprevista es el principal motivo de interrupción del uso del SIU-LNG. Dicha hemorragia es más común durante los primeros meses de utilización del SIU-LNG y tiende a remitir con el tiempo. A los 12 meses, hasta el 50% de las mujeres presentan amenorrea o sangrado infrecuente (Allen et al., 2017, p. 675).

Con el SIU-LNG de 13,5 mg, a los 12 meses, alrededor del 26% de las mujeres presentan amenorrea o sangrado infrecuente.

La perforación uterina es una complicación, inhabitual pero potencialmente grave, de la inserción de un SIU-LNG. Los índices de perforación son del orden de un caso por cada 1.000 inserciones. El riesgo es seis veces mayor en mujeres lactantes, aunque el riesgo absoluto se mantiene en niveles muy bajos (Allen et al., 2017, p. 675).

Infección del aparato genital superior e infertilidad

La utilización de anticoncepción intrauterina no eleva el riesgo de infección pélvica. La inserción del dispositivo genera un pequeño riesgo transitorio de infección, limitado a los 20 días siguientes a su colocación. Análogamente, no existen evidencias de que la anticoncepción intrauterina incremente el riesgo de ulterior infertilidad. Los métodos intrauterinos son apropiados para nulíparas y adolescentes. (Allen et al., 2017, p. 676).

Usos no anticonceptivos del sistema intrauterino de liberación de levonorgestrel

Sangrado menstrual abundante.

El SIU-LNG de dosis alta es un medio terapéutico contrastado y altamente eficaz para abordar este sangrado. Según estudios comparativos realizados al respecto, ofrece una eficacia igual o superior a la de tratamientos quirúrgicos con preservación uterina (Allen et al., 2017, p. 676).

Fibroides sintomáticos y adenomiosis uterina.

Los datos indican que el SIU-LNG es eficaz para tratar la hemorragia menstrual abundante asociada a fibroides uterinos. No obstante, los fibroides submucosos implican mayor probabilidad de hemorragia intensa y de expulsión del SIU-LNG, ya que deforman la cavidad uterina. (Allen et al., 2017, p. 676)

Endometriosis.

Los resultados de una serie de pequeños estudios prospectivos sobre el uso del SIU-LNG de 52 mg para tratar el dolor pélvico y la dismenorrea asociados a endometriosis son alentadores.

El sistema ofrece alivio sintomático eficaz, al menos a corto plazo, y resulta útil tras tratamiento quirúrgico de la endometriosis. Sin embargo, los citados estudios se ven limitados por el reducido tamaño de las muestras, y varían de modo significativo en cuanto a los criterios de adscripción y el estadio y la localización de la enfermedad (Allen et al., 2017, p. 676).

Implantes anticonceptivos

Los implantes proporcionan una anticoncepción de acción prolongada, altamente eficaz, cómoda y reversible. Todos los implantes subdérmicos de uso clínico humano emplean progestinas. Se trata de excelentes opciones anticonceptivas para mujeres con contraindicaciones para los métodos hormonales combinados, o que desean protección anticonceptiva a largo plazo rápidamente reversible. El único implante disponible para mujeres es el Nexplanon, presentado en el 2006. En el 2011 el Nexplanon reemplazó al Implanon, la primera versión de implante de etonogestrel; el dispositivo es actualmente radiopaco (Allen et al., 2017, p. 677).

Figura 18. Implante



Nota: Allen et al. (2017), p.677

Descripción y farmacología

El Implanon libera la progesterona del grupo de los gonanos etonogestrel, antes llamado 3-cetodesogestrel, y que es el metabolito biológicamente activo del desogestrel. El etonogestrel es

la misma progesterona utilizada en el anillo vaginal anticonceptivo. El implante mide 4 cm de largo y 2 mm de diámetro, es radiopaco y consta de un núcleo sólido de etilvinilacetato no biodegradable, impregnado con 68 mg de etonogestrel (Allen, et al., 2017, p. 677).

Mecanismo de acción y eficacia

La acción anticonceptiva principal del Implanon es la inhibición de la ovulación, aunque también genera cierto espesamiento del moco cervical. El dispositivo de etonogestrel proporciona una anticoncepción altamente eficaz. En un análisis integrado de 11 ensayos clínicos internacionales, que incluían a 900 mujeres sanas de entre 18 y 40 años de edad, no se notificó ningún embarazo con el implante insertado. En los 14 primeros días siguientes a la retirada del mismo se produjeron 6 embarazos (Allen et al., 2017, p. 677).

Se han publicado informes sobre fracaso del implante en mujeres que tomaban anticonvulsivos, en particular carbamacepina, por lo que los implantes no se recomiendan cuando se están tomando anticonvulsivos u otros fármacos inductores de enzimas hepáticas (Allen et al., 2017, p. 677).

Seguridad y efectos secundarios

Las usuarias del Implanon suelen presentar patrones de sangrado irregulares e imprevisibles, al igual que otras que utilizan anticonceptivos solo de progesterona de uso continuo. Datos combinados de 11 ensayos clínicos revelaron que las pautas de sangrado más comunes, cuando se utiliza el implante de etonogestrel, son amenorrea (22%), sangrado infrecuente (34%), sangrado frecuente (7%), sangrado frecuente o prologado, o ambos (18%). El número de días de sangrado no suele aumentar, si bien el patrón es impredecible (Allen et al., 2017, p. 677).

Varios estudios han constatado un ligero aumento de peso (< 1 kg) en usuarias de implante de etonogestrel. No obstante, solo el 3-7% de las mujeres optan por la retirada del implante por cambios de peso. Con un efecto similar al de las usuarias de PSP, el 15% de las que utilizan implantes presentan quistes ováricos, la mayoría de los cuales remite espontáneamente y no precisa tratamiento (Allen et al., 2017, p. 678).

Selección de pacientes

Antes de recomendar el implante anticonceptivo, los profesionales deben revisar las indicaciones y contraindicaciones para su uso. Las contraindicaciones para el implante de etonogestrel son escasas e incluyen cáncer de mama, fármacos inductores de enzimas hepáticas, hemorragia vaginal idiopática y no evaluada, cirrosis grave, lupus eritematoso sistémico (LES), con anticuerpos antifosfolipídicos positivos o desconocidos, y tumores hepáticos. Existe, asimismo, un informe de caso sobre fracaso del implante de etonogestrel en una mujer tratada con el antirretroviral efavirenz (Allen et al., 2017, p. 678).

Inserción y retirada

Las técnicas correctas de inserción y retirada son esenciales para optimizar la eficacia clínica y la prevención de complicaciones. El momento oportuno para la inserción depende de la anticoncepción previa y de la evaluación de la idoneidad de las candidatas por parte del médico. El Nexplanon solo está a disposición de médicos que hayan seguido el plan de formación y retirada del dispositivo proporcionado por el fabricante. Parece que el entrenamiento apropiado de los médicos reduce la incidencia de complicaciones al insertar o retirar el implante (Allen et al., 2017, p. 678).

Implanon está autorizado para 3 años de uso, tras los cuales debe retirarse. Su empleo durante más de 3 años no se asocia a complicaciones no gestacionales específicas.

Antes de la retirada es preciso que el médico palpe el implante. En condiciones estériles, se practica una incisión de 2-3 mm en sentido vertical sobre él. La varilla se saca a continuación utilizando la técnica de extracción descrita por Pymar et al., para la retirada del Norplant System. Si el dispositivo está correctamente insertado, su retirada es sencilla y lleva menos de 5 min. (Allen et al., 2017, p. 678).

Anticonceptivos hormonales combinados en adolescentes

Aunque los AOC, el parche y el anillo son métodos seguros y eficaces para las adolescentes; muchas mujeres jóvenes no están debidamente preparadas para utilizarlos

correctamente y evitar sus potenciales efectos adversos. A menudo utilizan los anticonceptivos hormonales de manera irregular, lo que genera elevadas tasas de embarazo. Durante el asesoramiento es importante impartir instrucciones claras, orales y por escrito, sobre el modo de instaurar estos métodos, las pautas de aplicación correctas y lo que debe hacerse cuando una o más píldoras dejan de tomarse o cuando el parche o el anillo no se aplican apropiadamente (Allen et al., 2017, p. 680).

Anticonceptivos inyectables en adolescentes

Las tasas de suspensión del uso del DMPA en adolescentes son elevadas, registrándose en un 50% de los casos en este grupo de edad en torno a los 12 meses. Sin embargo, dado que el DMPA inhibe la ovulación durante un período prolongado, su uso previo protege a numerosas adolescentes de embarazos no deseados, aun con utilización no apropiada (Allen et al., 2017, p. 680).

Anticoncepción hormonal en el posparto y en mujeres lactantes

El posparto es un período crucial para iniciar la anticoncepción, que ayuda a la mujer a conseguir intervalos óptimos entre embarazos. El posparto inmediato es el más idóneo al respecto, porque facilita el acceso y la comodidad de la paciente. El retraso de la anticoncepción hasta la visita estándar en la semana 6 del posparto expone a muchas mujeres a riesgo de embarazo no deseado (Allen et al., 2017, p. 680).

En el posparto, las mujeres permanecen en un estado hipercoagulable durante semanas. Tradicionalmente, la anticoncepción hormonal combinada no se recomienda como primera opción en madres lactantes, ante la eventualidad de que el componente de estrógeno reduzca la producción y el contenido calórico y mineral de la leche materna. En cambio, el uso de AOC por mujeres lactantes en buenas condiciones nutricionales no parece causar problemas en el desarrollo del lactante (Allen et al., 2017, p. 680).

Anticoncepción hormonal en mujeres de más de 35 años

Ningún método anticonceptivo está contraindicado solo en función de la edad. No obstante, los riesgos inherentes a algunos de ellos aumentan con la edad y con las consiguientes enfermedades concomitantes (Allen et al., 2017, p. 681).

Los métodos anticonceptivos reversibles más eficaces son los de acción prolongada: los DIU de cobre y progesterona y el implante de esta última. Dado que el DIU de cobre no es hormonal y que el DIU y el implante hormonal no contienen estrógeno, su uso no supone mayor riesgo cardiovascular (Allen et al., 2017, p. 681).

Suspensión de la anticoncepción hormonal en la menopausia

La mediana de edad de la menopausia en Norteamérica es de 51 años. Aunque el embarazo es inhabitual después de los 44, la concepción espontánea aún es posible cumplida esa edad (Allen et al., 2017, p. 681).

Anticoncepción en mujeres con enfermedades concomitantes

Dado que la gestación en mujeres con cuadros clínicos subyacentes se asocia a mayor riesgo de morbilidad y mortalidad materna y perinatal, en este contexto es especialmente importante la consecución de una anticoncepción eficaz. Es conveniente recordar que el riesgo de utilizar un anticonceptivo debe contraponerse y evaluarse en relación con el de embarazo en estas pacientes (Allen et al., 2017, p. 681).

Anticoncepción hormonal en mujeres obesas

Entre los problemas relacionados con la obesidad y la anticoncepción, cabe reseñar las posibles complicaciones, como la TEV, la menor eficacia y el mayor riesgo de embarazo en mujeres obesas. La perspectiva de una anticoncepción eficaz con pérdida de peso puede, además, constituirse en oportunidad de que las mujeres obesas logren un IMC normal, aumenten sus opciones de embarazo satisfactorio y vean reducidas las complicaciones gestacionales (Allen et al., 2017, p. 681).

Dado que el embarazo en mujeres obesas comporta mayores riesgos para la madre y el niño, el médico ha de asegurarse de que se está utilizando una anticoncepción eficaz y segura cuando no se planifica un futuro embarazo (Allen et al., 2017, p. 681)

Anticoncepción hormonal en mujeres que toman antiepilépticos

La anticoncepción eficaz es un componente esencial del tratamiento de la paciente con epilepsia, por la mayor probabilidad de convulsiones durante la gestación, el efecto teratógeno de ciertos fármacos antiepilépticos (FAE) y las numerosas interacciones entre los FAE y la anticoncepción hormonal. Las hormonas esteroideas y numerosos FAE son sustratos del sistema enzimático del citocromo P450 y, en particular, de la isoenzima CYP3A4. El uso simultáneo de anticonceptivos hormonales y FAE induce probabilidad de embarazo inesperado, convulsiones y efectos farmacológicos adversos (Allen, Kaunitz, Hickey, 2017, p. 682).

Anticoncepción hormonal en mujeres que toman antibióticos

Aunque ha habido numerosos estudios de casos retrospectivos e informes ocasionales sobre fracasos de los AOC en mujeres que tomaban simultáneamente antibióticos, la única evidencia farmacocinética de bajas concentraciones séricas de esteroides es la relativa a la rifampicina. Las mujeres tratadas con rifampicina no deben basar su anticoncepción en medios orales, transdérmicos, anillo vaginal o dispositivos implantables solos (Allen et al., 2017, p. 683).

A diferencia de lo que sucede con la rifampicina, el uso de ampicilina, doxiciclina, fluconazol, metronidazol, miconazol, quinolonas y tetraciclina no reduce las concentraciones de esteroides en mujeres que utilizan AOC. El uso de métodos hormonales combinados no tiene limitaciones en pacientes tratadas con antibióticos, antifúngicos o antiparasitarios de amplio espectro. (Allen et al., 2017, p. 683).

Anticoncepción hormonal en mujeres VIH-positivas

Más de 17 millones de mujeres, muchas de ellas en edad reproductiva, están infectadas por el VIH. La transmisión del virus está cada vez más relacionada con el coito heterosexual. El

papel de la anticoncepción hormonal en mujeres VIH-positivas ha venido siendo objeto de controversia. Es posible que exista mayor riesgo de contraer o transmitir el VIH utilizando DMPA; sin embargo, este anticonceptivo es necesario en áreas de alta prevalencia del virus (África subsahariana), en las que las opciones anticonceptivas alternativas son limitadas (Allen et al., 2017, p. 683).

Anticoncepción hormonal e hipertensión crónica

Todas las mujeres han de someterse a medición de la presión arterial antes de iniciar la anticoncepción hormonal combinada. Los modernos AOC de dosis baja elevan la presión arterial sistólica y diastólica, como promedio, en 8 y 6 mmHg, respectivamente. No obstante, una revisión sistemática de la bibliografía determinó que solo un pequeño porcentaje de las mujeres registró hipertensión de nuevo desarrollo a lo largo de un seguimiento de hasta 2 años tras empezar a tomar AOC. En caso de hipertensión preexistente, la problemática de los métodos hormonales combinados se centra en la mayor probabilidad de trombosis arterial, causante de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular (Allen et al., 2017, p. 684).

El único estudio, que examinó los riesgos de enfermedad cardiovascular en mujeres hipertensas, que utilizaban métodos solo de progesterona, reveló que las que recurrían a las PSP registraban un riesgo levemente elevado de episodios cardiovasculares.

Anticoncepción hormonal en mujeres con trastornos lipídicos

El término *dislipidemia* engloba diversos trastornos del metabolismo de las lipoproteínas, causantes de aterosclerosis. Tales anomalías se deben a factores genéticos y secundarios generados por entrada excesiva de lipoproteínas en el torrente circulatorio, por alteración de su eliminación, o por ambos (Allen et al., 2017, p. 684).

El componente de estrógeno de los AOC potencia la eliminación de colesterol LDL y eleva las concentraciones de colesterol HDL. El estrógeno oral incrementa, asimismo, las concentraciones de triglicéridos. No obstante, en un contexto de HDL altas y LDL disminuidas

simultáneamente, las moderadas elevaciones de triglicéridos inducidas por el estrógeno oral no parecen favorecer el desarrollo de aterogenia (Allen et al., 2017, p. 684).

El componente de progesterona de los AOC antagoniza estos cambios lipídicos inducidos por el estrógeno, con lo que aumentan las concentraciones de LDL y disminuyen las de HDL y triglicéridos. Entre mujeres que toman AOC con una dosis idéntica de estrógeno, la elección y la dosis del componente de progesterona afecta a las modificaciones lipídicas netas (Allen et al., 2017, p. 684).

Anticoncepción hormonal en mujeres con diabetes

Los AOC no parecen afectar al metabolismo de los hidratos de carbono o a la enfermedad vascular en mujeres diabéticas. Los antecedentes de diabetes gestacional no son una contraindicación para los anticonceptivos hormonales (Allen et al., 2017, p. 684).

Una revisión sistemática concluyó que estos ejercen un efecto restringido sobre el metabolismo de los hidratos de carbono en mujeres no diabéticas. Sin embargo, los estudios son limitados y no aportan información sobre mujeres diabéticas con sobrepeso (Allen et al., 2017, p. 684).

Anticoncepción hormonal en mujeres con estados hipercoagulables

Las pacientes con síndromes trombófilos familiares, como mutación del factor V de Leiden, mutación del gen de la protrombina G2010 A y carencias de proteína C, proteína S o antitrombina, presentan alto riesgo de TEV durante el uso de AOC y el embarazo, y pueden desarrollar TEV antes que las usuarias de bajo riesgo (Allen et al., 2017, p. 685).

Anticoncepción hormonal en mujeres en espera de cirugía

La TEV con embolia pulmonar continúa siendo una causa importante de muerte asociada a intervenciones quirúrgicas (incluidas las ginecológicas). Inquieta la posibilidad de que la anticoncepción hormonal combinada utilizada en proximidad de la cirugía eleve ese riesgo. Las

alteraciones procoagulantes de los AOC tardan 6 semanas o más en remitir tras su suspensión. Los beneficios relacionados con la interrupción en la toma de los anticonceptivos hormonales combinados, un mes o más antes de una intervención de cirugía mayor, deben valorarse comparándolos con el riesgo de embarazo no deseado (Allen et al., 2017, p. 685).

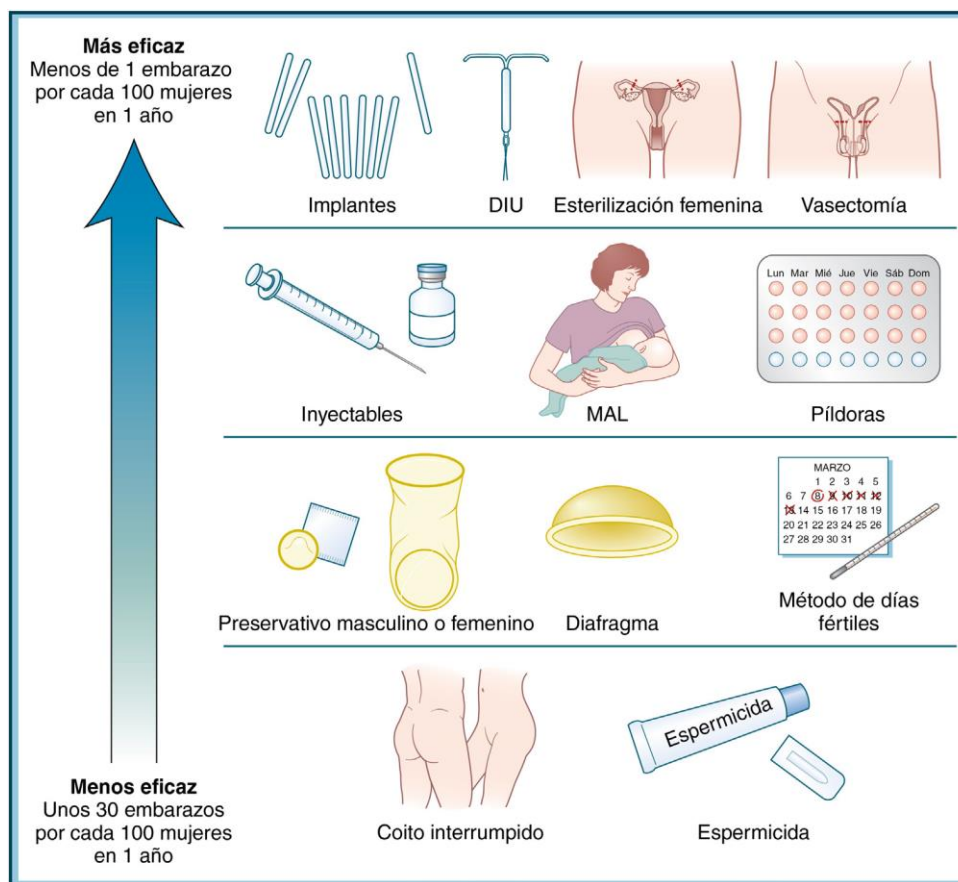
Anticoncepción hormonal en mujeres bajo tratamiento anticoagulante

Los riesgos a largo plazo de la warfarina para mujeres en edad reproductiva comprenden sangrado menstrual profuso o prolongado y, ocasionalmente, hemoperitoneo tras la rotura de quistes ováricos. La warfarina es teratógena. Dado que los AOC reducen la hemorragia menstrual y no parecen incrementar el riesgo de trombosis recurrente con buena anticoagulación, algunos expertos recomiendan su utilización en estas pacientes (Allen et al., 2017, p. 685).

Anticoncepción hormonal en mujeres con cefaleas migrañosas

Las cefaleas son comunes en mujeres en edad reproductiva. La mayoría son cefaleas tensionales, no migrañas. Algunas mujeres afectadas por migrañas mejoran sus síntomas al utilizar anticonceptivos hormonales, mientras que otras los ven agravados. Ya que la presencia de cefaleas migrañosas verdaderas afecta a la decisión de emplear anticonceptivos con estrógeno, es importante la minuciosa evaluación del diagnóstico (Allen et al., 2017, p. 685).

Figura 19. Elección de un método anticonceptivo



Nota: Allen et al. (2017), p.685

Dadas las numerosas opciones anticonceptivas a disposición de la mujer, es importante que los profesionales sanitarios concentren sus esfuerzos en ayudar a elegir el mejor método y en el asesoramiento que contribuya a optimizar su continuidad. El mejor método de control de la natalidad es aquel que proporciona la anticoncepción más segura y eficaz para la mujer y el que ella elige, porque le resulta más accesible. Este planteamiento pone en valor las consideraciones médicas, pero también engloba la consideración del estilo de vida de la mujer, sus preferencias, el nivel de prevención deseado y su asequibilidad, en virtud de su capacidad de acceso a los seguros médicos y de sus posibilidades económicas (Allen et al., 2017, p. 685).

Los anticonceptivos reversibles de acción prolongada (DIU e implantes) ofrecen como ventajas su alta eficacia y sus elevadas tasas de continuidad. Al abordar la anticoncepción, los

médicos han de presentar todas las opciones disponibles, aunque especificándoles en términos de niveles de eficacia. El nivel 1 comprende la anticoncepción reversible de acción prolongada y la esterilización. El nivel 2 incluye los métodos combinados (píldora, parche y anillo), el DMPA y la PSP. El nivel 3 engloba los métodos de barrera y el 4 el coito interrumpido y el uso de espermicidas (Allen et al., 2017, p. 685).

Al ayudar a las mujeres a tomar las decisiones anticonceptivas más idóneas, los médicos han de considerar su edad, su estilo de vida y otras circunstancias, como el reconocimiento de que es posible que las necesidades anticonceptivas varíen a lo largo de la vida y de que los riesgos y beneficios se modifiquen según la edad y los factores de salud subyacentes. Para las que prevén un futuro embarazo, deben analizarse la reversibilidad y el tiempo que transcurra hasta recuperar la fertilidad. Es preciso valorar la elección de un método asequible, ya que ello repercute en la continuidad y, por tanto, en la eficacia (Allen et al., 2017, p. 685).

Como todos los medicamentos, los anticonceptivos tienen potenciales efectos secundarios. Un análisis veraz de estos y de otras áreas de la orientación previa mejora la tolerabilidad. El médico ha de aportar información sobre los eventuales episodios adversos, de manera individualizada y comparándolos con las consecuencias del embarazo no planificado. Debe proporcionarse información sobre el posible fracaso anticonceptivo y el acceso a la anticoncepción de emergencia (Allen et al., 2017, p. 685).

En casos de riesgo de enfermedad de transmisión sexual, es importante insistir en el uso sistemático de preservativos y en la minimización del número de parejas sexuales, con independencia del anticonceptivo elegido. Ningún método anticonceptivo es perfecto. Cada mujer ha de considerar las ventajas e inconvenientes de las diversas opciones al tomar una decisión. Con toda probabilidad, el método más eficaz será siempre aquel que siempre se utilice con resultado satisfactorio (Allen et al., 2017, p. 686).

Metformina

Antecedentes de la metformina

La metformina se obtiene de una planta denominada *Galega officinalis*. *Galega* (según Archangel, 1882), proviene del griego *gala* que significa "leche", y de *ega* (provocar), ya que era utilizada como galactógeno en pequeños animales domésticos.

Es original de Europa central y meridional, Asia Menor e Irán, y en España se encuentra desde el río Guadiana al Guadiaro. Crece en campos húmedos, hábitats arenosos inundados cercanos a arroyos o zanjas. Es una planta perenne. Viva durante el transcurso del año, aunque en los inviernos desaparece todo vestigio de vida y, a la llegada de abril, retoma su proceso vital, con el nacimiento de nuevas plantas de las que resurgen otra vez nuevas hojas y órganos reproductores (López, 2011).

Es una planta herbácea perenne que alcanza 70-100 cm de altura. Tiene tallo erecto, hojas que surgen de la raíz, alternas, compuestas, parecidas a la arveja, con peciolo corto y de color verde brillante. Los folíolos son lanceolados y terminan en punta. Las flores son muy hermosas, de color rosa lila o púrpura, y crecen axilares formando racimos largos. El cáliz tiene cinco lóbulos; los estambres están unidos entre sí. El fruto es una legumbre seca con 3-5 semillas brillantes (López, 2011).

Los extractos de *Galega officinalis* (lila francesa) han sido utilizados desde la Edad Media en el tratamiento de la diabetes. A principios de este siglo se identificó la guanidina como uno de los componentes del extracto, aunque su administración como principio activo puro demostró ser inaceptable, debido a una elevada toxicidad gastrointestinal (López, 2011).

Algunos derivados de guanidina, como las diguanidinas y las biguanidinas, sintetizados al comienzo del siglo XX, fueron utilizados durante años, pero fueron desplazados por la insulina en cuanto esta fue descubierta. (López, 2011).

Con la introducción de las sulfonilureas en la década de los 50 resurgió el interés por los antidiabéticos orales, comenzándose a hacer estudios clínicos con la fenformina, metformina y butformina. La fenformina, la primera biguanida que alcanzó una amplia aceptación clínica como antidiabético oral, fue retirada del mercado en 1978 debido a que puede producir acidosis láctica. Además, el estudio de la University Group Diabetes Program (UGDP) mostró que la mortalidad por accidentes cardiovasculares era mayor en el grupo tratado con fenformina que en otros grupos de tratamiento y tres veces superior al placebo. Aunque los resultados de este estudio han sido cuestionados, la fenformina quedó estigmatizada, lo que, unido a la acidosis láctica, llevó a su retirada, quedando la metformina como biguanida de elección (López, 2011).

La metformina fue inicialmente aprobada en Europa y Canadá en los años 80, aunque solo fue aprobada por la FDA en los EE.UU. hasta 1995, cuando quedó demostrado claramente que este fármaco mejora la hiperglucemia sin producir aumento de peso e hipoglucemias, además de ser beneficioso en las dislipidemias (López, 2011).

Actualmente, la metformina está considerada como un fármaco que reduce la resistencia a la insulina, mejorando la sensibilidad del hígado y los músculos a esta hormona.

Mecanismo de acción de la metformina

La explicación completa del mecanismo de acción de las biguanidas se desconoce. Este fármaco no causa liberación de insulina a partir del páncreas, ni produce hipoglicemia, incluso a grandes dosis. Es un antihiperglucemiante, no hipoglicemiante (Bailey, 1992).

Los mecanismos de acción actualmente propuestos incluyen:

- Estimulación directa de la glucólisis en los tejidos, con incremento de la captación de glucosa del torrente sanguíneo.
- Menor grado de gluconeogénesis renal y hepática.
- Disminución de la absorción de glucosa en el aparato gastrointestinal, con incremento de la conversión de glucosa a lactato por los enterocitos.
- Reducción de las concentraciones plasmáticas de glucagón.

La metformina no posee acciones importantes sobre la secreción de glucagón, cortisol, hormona de crecimiento o somatostatina.

Reduce la gluconeogénesis hepática (Stumvoll y col., 1995), y en menor grado, la glucogenólisis, potencia los efectos de la insulina en los tejidos periféricos (Bailey, 1992) y disminuye la absorción intestinal de glucosa. Sensibiliza los tejidos a la acción de la insulina, reduciendo, por tanto, la resistencia a ella en los pacientes diabéticos.

Este compuesto deprime la producción de glucosa a expensas de lactato, glicerol y aminoácidos y antagonista los efectos del glucagón. Reduce la gluconeogénesis al inhibir la fosfoenolpiruvato-carboxicinasas y fructosa-1,6-bisfosfatasa. Mejora la acción de la insulina en la grasa y, especialmente, en el músculo, facilitando la captación de glucosa y la síntesis de glucógeno (Goodman y Gilman, 2012).

Las biguanidas incrementan la expresión del GLUT4 y su capacidad transportadora al facilitar la actividad de la tirosinasa del receptor de insulina. Asimismo, la metformina disminuye la absorción intestinal de glucosa y, por lo tanto, los niveles postprandiales de glucemia. Como resultado de esta acción hipoglucemiante, el páncreas responde liberando menor cantidad de insulina, tanto en condiciones basales como tras la ingesta (Goodman y Gilman, 2012).

Además, la metformina reduce los niveles circulantes de ácidos grasos libres y su oxidación hasta en un 30%. A la vez, causa un descenso en los triglicéridos de las LDL y disminuye la síntesis hepática de VLDL. Se ha comprobado que causa un incremento en la actividad fibrinolítica, al no permitir el inhibidor del activador tisular del plasminógeno (PAM), atenúa la trombogénesis, al reducir los niveles del factor de Von Willebrand, y disminuye la actividad plaquetaria (Goodman y Gilman, 2012).

Farmacocinética de la metformina

La absorción se da a nivel de intestino delgado. Los alimentos retardan y disminuyen su absorción, y su biodisponibilidad oral es de alrededor del 50-60%. No se une a proteínas plasmáticas y se excreta sin cambios en la orina sin pasar por metabolismo hepático (Goodman y Gilman, 2012).

En dosis usuales, las concentraciones plasmáticas alcanzan un estado estable de 24 a 48 horas. Tiene una vida media de 1.5 a 4.9 horas.

Efectos adversos de la metformina.

La metformina, al no estimular la secreción endógena de insulina, así mismo, administrada en monoterapia, no entraña riesgo de hipoglucemia. Sin embargo, existe otro tipo de riesgos que deben tomarse en consideración (Goodman y Gilman, 2012).

Los efectos tóxicos agudos ocurren hasta en un 20% de los pacientes tratados con este fármaco, y los más frecuentes son de naturaleza gastrointestinal, los cuales constan de: diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, flatulencia, sabor metálico. Estos efectos dependen de la dosis, tienden a presentarse al inicio del tratamiento y a menudo son temporales (Goodman y Gilman, 2012)

En general, estos disminuyen al incrementar lentamente la dosis e ingerir el fármaco con las comidas. Sin embargo, en el grupo de un 3 al 5% de los pacientes se hace necesario suspender el tratamiento por diarrea persistente (Goodman y Gilman, 2012).

Entre otros efectos indeseables aún menos frecuentes tenemos: manifestaciones dérmicas a través de exantemas o dermatitis, disminuye la absorción de vitamina B12 durante el tratamiento a largo plazo, por lo que el fabricante recomienda la detección anual de concentraciones sérica de vitamina B12 y de parámetros de citología hemática, para determinar la necesidad de la aplicación de la vitamina antes mencionada (Goodman y Gilman, 2012).

Como consecuencia del bloqueo de la gluconeogénesis por la metformina, el medicamento puede desacoplar el metabolismo hepático del ácido láctico, desencadenando, a su vez, una acidosis láctica. La incidencia informada de este último padecimiento durante la terapéutica con metformina es de menos de 0.1 casos por 1000 pacientes por año, y el riesgo de mortalidad es aún más bajo (Goodman y Gilman, 2012).

Debe considerarse la suspensión de la administración terapéutica de metformina si la concentración plasmática de lactato excede 3mM. De manera semejante, si la función hepática o renal disminuye, si el paciente se encuentra en ayuno prolongado o recibe tratamiento con dieta de muy bajo contenido calórico, también se pueden considerar como indicaciones para la suspensión de dicho medicamento. De igual forma, en condiciones como el infarto agudo de miocardio o la septicemia, es mandatorio suspender de manera inmediata el medicamento (Goodman y Gilman, 2012).

Contraindicaciones de la Metformina

Por lo general, para casi todos los medicamentos existen ciertas condiciones especiales, que generalmente tienen una etiología patológica y, a su vez, se encuentran circunstancias a determinado grupo o grupos poblacionales en las cuales no es conveniente la administración de algún fármaco específico. La metformina no es la excepción, y entre las condiciones especiales en las que se ha estipulado, que no se debe administrar, encontramos:

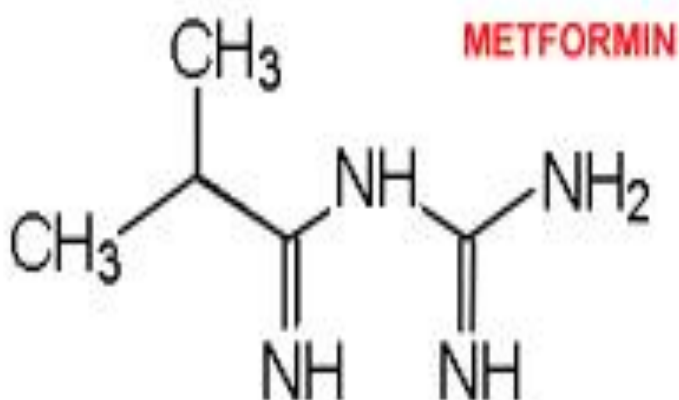
Los pacientes con deterioro renal, enfermedad hepática, antecedente de acidosis láctica de cualquier origen, insuficiencia cardiaca, y enfermedad pulmonar de origen hipóxico crónica. Todas estas condiciones patológicas, citadas anteriormente, predisponen al incremento de la producción de lactato inducido por biguanidas y, por lo tanto, podrían exponer al paciente a las complicaciones subsecuentes de una acidosis láctica. No se puede dejar de mencionar que este medicamento tampoco debe administrarse en aquellos pacientes que presenten hipersensibilidad al mismo (Goodman y Gilman, 2012).

Interacciones de la metformina

Aunque las biguanidas no producen hipoglucemia en monoterapia, su asociación con otros hipoglucemiantes puede favorecer su aparición (Goodman y Gilman, 2012).

Algunos fármacos pueden antagonizar los efectos de las biguanidas y favorecer la hiperglucemia, como es el caso de: glucocorticoides, bloqueadores de canales de calcio, estrógenos, isoniacida, ácido nicotínico, anticonceptivos orales, fenotiacinas, fenitoina, simpaticomiméticos. En estos casos se recomienda vigilar la glucemia y ajustar dosis, de ser necesario (Goodman y Gilman, 2012).

Figura 20. Estructura química de la metformina



Nota: Goodman y Gilman (2012), p.1258

Vitaminas

Las vitaminas son compuestos orgánicos de estructura muy heterogénea. Son imprescindibles para el organismo, el crecimiento, la salud y el equilibrio emocional. A diferencia de otros nutrientes, por ejemplo, proteínas, carbohidratos o grasas, no proporcionan

energía, pero son esenciales dentro del organismo para el mantenimiento energético. (Gilaberte et al., 2011, p. 573).

Función de las vitaminas

Las vitaminas son nutrientes que el organismo necesita para asimilar otros nutrientes y, en resumen, las funciones de estas sustancias son:

- Participar en la formación de químicos del sistema nervioso y participar en la formación hormonas, glóbulos rojos y material genético.
- Regulan los sistemas metabólicos.
- Son necesarias para el crecimiento y la salud.

Clasificación de las vitaminas

Las vitaminas pueden clasificarse en dos tipos: hidrosolubles y liposolubles.

Vitaminas hidrosolubles

Las vitaminas hidrosolubles se disuelven en agua y están presentes en las partes acuosas de los alimentos. Se absorben mediante la difusión simple o transporte activo. Su exceso se excreta por la orina y el cuerpo no tiene la capacidad de almacenarlas, por lo que se eliminan fácilmente. Es necesario consumirlas diariamente, y se pueden obtener de frutas, verduras, leche y productos cárnicos (Gilaberte et al., 2011).

Las vitaminas hidrosolubles son:

- **Vitamina C** o ácido ascórbico.
- **Vitamina B1** o Tiamina.
- **Vitamina B2** o Riboflavina
- **Vitamina B3** o Niacina.
- **Vitamina B5** o Ácido pantoténico.
- **Vitamina B6** o Piridoxina.
- **Vitamina B8** o Biotina.
- **Vitamina B9** o Ácido fólico.

- **Vitamina B12** o Cianocobalamina.

Vitaminas liposolubles

Estas vitaminas se disuelven en aceites y grasas y se encuentran en las partes liposolubles de los alimentos. Se transportan en lípidos y son de difícil eliminación. Se obtienen de frutas, verduras, pescado, yemas de huevo y algunos frutos secos (Gilaberte et al., 2011).

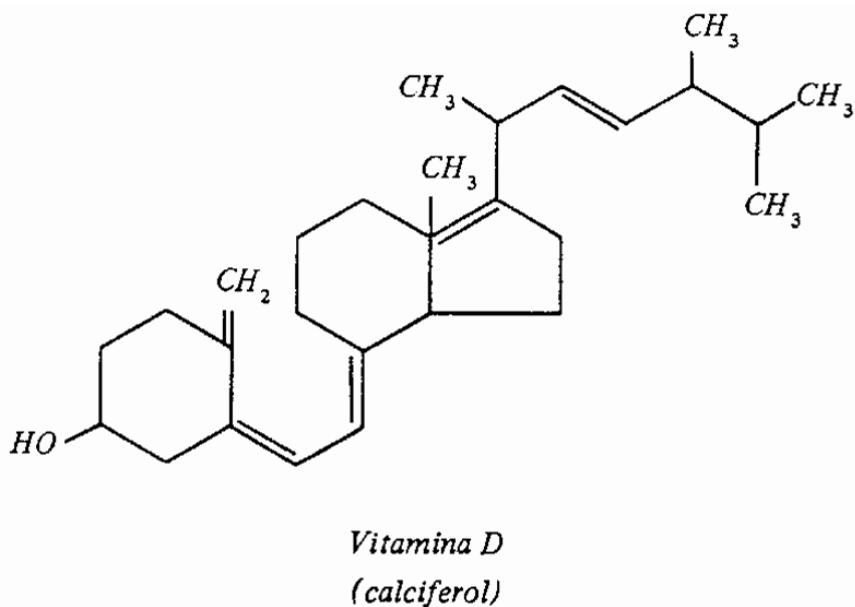
Las vitaminas liposolubles son:

- **Vitamina A** o Retinol.
- **Vitamina D** o Calciferol.
- **Vitamina E** o α -tocoferol.
- **Vitamina K** o fitomenadiona.

Vitamina D

La VD entra en nuestro organismo de dos maneras: como ergocalciferol o vitamina D₂ (VD₂) y como colecalciferol, o Vitamina D₃ (VD₃), que se trata en realidad de una hormona secosteroide. La VD₂ es sintetizada en las plantas a partir del ergosterol, mientras que la VD₃ se forma por la transformación del 7- dehidrocolesterol. La mayor parte de la VD₃ del organismo (80-90%) es producida por la piel al exponerse a la radiación ultravioleta, que convierte el 7- dehidrocolesterol, presente en la piel, a la VD₃ debido a la pérdida del anillo B de la molécula de colesterol (Sayegh et al., 2014).

Figura 21. Estructura química de la Vitamina D



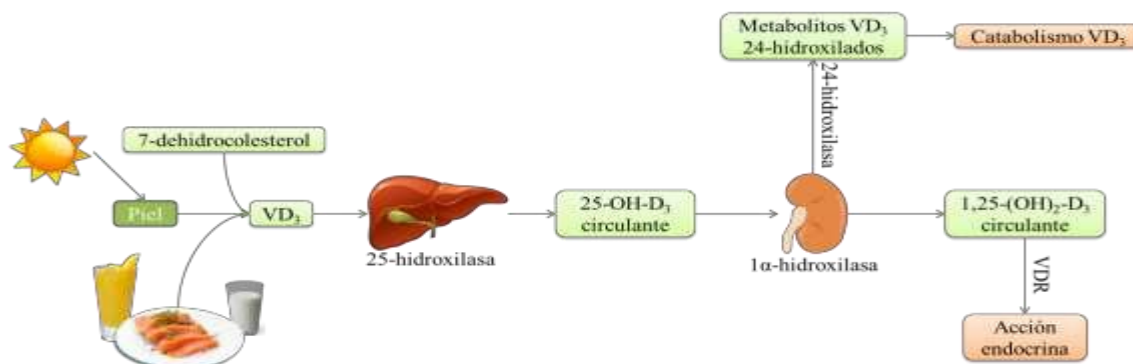
Nota: Gilaberte et al., 2011, p.16

Mecanismo de acción de la vitamina D₃

La VD₃ es transportada gracias a su interacción con la proteína de unión a vitamina D (VDBP o “vitamin D-binding protein”) (Shahrokhi et al., 2016). La VDBP, o componente (Gc) específico de grupo, es reconocido como un importante transportador plasmático de la VD₃ y de sus metabolitos, y es el precursor de la Gc-proteína derivada del factor de activación de macrófagos (GcMAF), que puede activar la función depuradora de los macrófagos sin iniciar la respuesta inflamatoria (Shahrokhi et al. 2016).

Sin embargo, la VD₃ no es biológicamente activa y requiere de unas transformaciones previas en el hígado y el riñón para ejercer sus funciones. En el hígado se encuentra la enzima 25-hidroxilasa, perteneciente a la familia de los citocromos P450 y conocida como CYP2R1 o CYP27A1, que produce en el 7-dehidrocolesterol una hidroxilación del carbono 25, que da lugar al calcidiol o 25-hidroxivitamina D₃ (25-OH- D₃), la forma de la VD₃ más presente en la circulación (Brakta et al., 2015).

Figura 22. Síntesis y procesamiento de la VD₃ en el organismo



Nota: Brakta et al., 2015, p.6

Además de esta hidroxilación hepática, en los túbulos distales de los riñones se produce una segunda transformación mediada por la enzima 1α -hidroxilasa, que transforma la 25-OH-D₃ en calcitriol o 1,25-dihidroxitamina D₃ (1,25-(OH)₂-D₃). La enzima 1α -hidroxilasa (conocida como CYP27B1) se ha encontrado también en ovarios, cerebro, mamas, próstata, colon, hueso, endotelio, músculos vasculares lisos, páncreas y placenta (Irani y Merhi, 2014).

La VD₃ en su forma activa (1,25-(OH)₂-D₃) actúa a través de su receptor (VDR), que pertenece a la familia de los receptores hormonales nucleares esteroideos/tiroideos. Cuando el calcitriol actúa sobre el VDR, este sufre una transformación conformacional y forma un heterodímero con el receptor X retinoide α (RXR), que le capacita para unirse a regiones reguladoras, de los genes sobre los que tiene efecto para realizar su acción genómica (Brakta et al., 2015).

Funciones de la Vitamina D₃

Entre las más comunes y conocidas de la VD₃, se incluye la regulación del metabolismo óseo, mineralización y el control de la homeostasis del calcio y del fósforo. La principal acción de la VD₃ es la que ejerce en el esqueleto, en relación con la regulación de la absorción de calcio en el intestino, evitando complicaciones que pudieran causar osteoporosis (Carmeliet et al., 2015).

La amplia distribución de los VDR en muchos otros tejidos, incluyendo las células endoteliales y las de músculo liso de la pared arterial, las células B pancreáticas, monocitos, queratinocitos y neuronas, ha sugerido que los VDR podrían estar también involucrados en la modulación de múltiples funciones fisiológicas, que se encuentran en la expresión de genes relacionados con la autoinmunidad, inflamación, proliferación celular, apoptosis y enfermedades degenerativas (Haussler et al., 2011).

Los VDR juegan un papel clave en la regulación de ciertos genes implicados en la diferenciación y apoptosis celular, así como en la génesis tumoral (por ejemplo, la inducción de los supresores de tumores p53 y p21), lo que les confieren un potencial efecto anticancerígeno. La inhibición de la proliferación celular por la VD₃ es debida a su capacidad para producir parada del ciclo celular en la fase G₀/G₁, a través de la alteración en reguladores del ciclo celular, como las ciclinas, las quinasas dependientes de ciclinas (CDK) o los inhibidores quinasa dependientes de ciclinas. Todos estos reguladores han demostrado tener secuencias VDRE en sus regiones promotoras (Brakta et al., 2015).

Interés por la prevalencia de la deficiencia de Vitamina D₃

La deficiencia severa de VD₃ no solo se asocia a deficiencias en la mineralización ósea, sino también a tipos comunes de cáncer, enfermedades alérgicas, infecciones, trastornos autoinmunes y enfermedades cardiovasculares. La deficiencia de la VD₃ es un hecho constatado, y se la valora en la actualidad como epidemia a nivel global (Tamblyn et al., 2015).

Este dato ya está revelado en la 14^a Reunión de Consenso en Vitamina D, en la cual se concluyó que la deficiencia de VD₃ representa un importante problema de salud. En 2010, el IOM recomendó un aumento en la ingesta diaria mínima de VD₃ de 600 IU (600 IU=15µg) /día, y afirmó que, al menos, 1500 a 2000 UI/día de la vitamina son necesarios para mantener un nivel en sangre de 25-OH-D₃ > 30 ng/ml, con un nivel superior máximo de 4000 UI/día para adultos, incluidas las mujeres embarazadas (Holick et al., 2011).

Hay grupos especiales que tienen mayor riesgo de padecer esta deficiencia, como son las personas de piel oscura, las embarazadas y las mujeres que lactan durante mucho tiempo, las personas que viven en zonas del globo con poca exposición al sol, las mujeres con síndrome del ovario poliquístico o con elevados índices de masa corporal (IMC) (Tamblyn et al., 2015).

Vitamina D₃ en la reserva ovárica y desarrollo folicular

La reserva ovárica está representada por el conjunto de folículos que hay en los ovarios, incluyendo todos los estadios de desarrollo en los que se encuentran. Los métodos más comunes para medir la reserva ovárica son: ecográficamente, a través del recuento de folículos antrales (RFA), y hormonalmente, mediante la HAM y la FSH. La HAM es la más empleada, al ser la más indicativa y menos variable (Jirge, 2011).

La HAM es una glicoproteína de la familia de los "factores de crecimiento transformantes" o "TGF" que se produce en las células de granulosa de los folículos primarios, preantrales y antrales pequeños. Es secretada a la circulación sanguínea y su efecto principal, al unirse a su receptor, es el de suprimir la maduración folicular, evitando el crecimiento y desarrollo de los folículos, y así permitir la selección de algunos de ellos para la ovulación. La HAM va declinando con la edad, reflejando la disminución en la reserva ovárica (Irani y Merhi, 2014).

La FSH es otro modo de medir la reserva ovárica. Las células de la granulosa humanas tienen sensibilidad a esta hormona durante la primera fase del desarrollo folicular (metafase I), pero la pierden al llegar a fases de maduración (metafase II). La FSH basal se mide el día 3 del ciclo menstrual. Se sabe que sus niveles aumentan conforme avanza la depleción de los folículos, por lo que tiene una relación inversa con la reserva ovárica. La desventaja de la FSH como marcador de reserva ovárica es su variabilidad, y por eso suele usarse más la HAM (Jirge, 2011).

Diversos estudios han obtenido resultados relacionando los niveles de VD₃ con la HAM o la FSH. En 2009 se demostró que en el promotor del gen de la HAM se encontraba un VDRE, lo que indicaba que debía existir una relación entre la VD₃ y la HAM. Existe una relación inversa entre los niveles séricos de VD₃ y los de FSH urinaria. La deficiencia en VD₃ se corresponde con

altos niveles de FSH y bajos niveles de HAM, indicando una baja reserva ovárica. Bajos niveles de VD₃ podrían influir en la reserva ovárica, predisponiendo a una menopausia temprana (Jukic et al., 2015).

Influencia de la Vitamina D₃ en el Síndrome de Ovario Poliquístico

La relación entre la VD₃ y el fenotipo SOP viene respaldada por un creciente apoyo de publicaciones que refuerzan las implicaciones entre los mecanismos de deficiencia de VD₃ y la resistencia a la insulina, inflamación, dislipidemias y obesidad; es decir, con aquellos fenómenos clínicos y metabólicos que se encuentran comúnmente en el SOP, aunque la mayoría de los estudios sobre niveles de VD₃ han demostrado que su deficiencia es más común en mujeres con SOP que en mujeres sanas (Li et al., 2011).

Relación de la Vitamina D₃ con el IMC, IR e hiperandrogenismo

Teniendo en cuenta que la VD₃ es una hormona liposoluble, es posible que su secuestro en el tejido adiposo pudiera explicar el aumento de las tasas de deficiencia de VD₃ observado en mujeres con SOP (Wortsman et al., 2000).

Los niveles séricos de 25-OH-D₃ han demostrado que se correlacionan negativamente con el IMC, la obesidad central y las medidas de adiposidad. Sin embargo, aunque la obesidad sí parece asociarse con la deficiencia de VD₃, el impacto de niveles bajos de 25-OH-D₃ sobre el IMC no está tan claro. Refuerzan este hecho las observaciones de que los pacientes obesos suelen requerir dosis más altas de VD₃ para tratar la deficiencia de VD₃ que los que tienen un peso normal (Aguirre et al., 2012).

La asociación inversa entre concentraciones de 25-OH-D₃, IMC o IR, también ha sido recogida en diferentes estudios observacionales. En un estudio sobre 38 mujeres con SOP, el análisis de regresión multivariante mostró que las bajas concentraciones de 25-OH-D₃ estuvieron determinadas por el grado de adiposidad, permitiendo hipotetizar que la deficiencia de VD₃ en SOP es consecuencia de la obesidad y que, a través de esta vía, podría agravarse la resistencia a la insulina de forma independiente (Muscogiuri et al., 2012).

Estudios de suplementación con VD₃, diferentes a los observacionales, han constatado también esta relación, ya que en ellos la administración de VD₃ mejoraba el IR y reducía los andrógenos en suero. Además, en un ensayo controlado y aleatorio, se demostró que la corrección de la deficiencia de VD₃ en los obesos adolescentes se asociaba con una mejoría significativa en la sensibilidad a la insulina (Belenchia et al., 2013).

El autor Kotsa, al evaluar el efecto de la suplementación con 1 µg de 1α-OH-D₃ sobre el índice de sensibilidad a la insulina en 15 mujeres obesas con SOP, observó una mejoría en la primera fase de la secreción de insulina y una disminución significativa de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y triglicéridos, sin cambios en el IMC (Kotsa et al., 2009).

Obermayer y cols., tras una suplementación semanal de 20.000 UI de colecalciferol durante 24 semanas en 57 mujeres con SOP y una media de IMC de 25,4 kg/m², observaron una disminución significativa, en ayunas y tras la estimulación, de las concentraciones de glucosa y péptido C. El 50% de las mujeres que previamente tenían oligomenorrea, normalizaron o mejoraron sus ciclos menstruales después de la suplementación de VD₃. La concentración media de 25-OH-D₃ después del tratamiento fue 52,2 ng/ml (Wehr et al., 2011).

Los mecanismos aceptados por los que la VD₃ guardaría relación con la IR serían:

- a) Estimulación en la expresión de los receptores de insulina, que conlleva un aumento en la capacidad de respuesta a la insulina para el transporte de glucosa y una disminución en la sensibilidad a la insulina (Maestro et al., 2003).
- b) Regulación de más de 300 genes, incluyendo genes implicados en el metabolismo de la glucosa, a través de los complejos de VD₃ unida a su receptor D/VDR (Kim et al., 2014).
- c) Supresión de citoquinas (Teegarden & Donkin, 2009).

Respecto de la relación entre VD_3 e hiperandrogenismo, disponemos de estudios en los que la deficiencia de VD_3 en pacientes con SOP se asoció con un desequilibrio en los marcadores de hiperandrogenismo, y se correlacionó con los niveles de testosterona, dehidroepiandrosterona (DHEAS) y con la relación LH/FSH, contribuyendo, de esta forma a la desregulación hormonal en pacientes con SOP (Kozakowski et al. 2014).

Relación de la Vitamina D_3 con la función ovárica en SOP

Los productos finales de glicación avanzada (AGE) son un grupo heterogéneo de moléculas proinflamatorias constituido por proteínas, lípidos o ácidos nucleicos altamente reactivos. que resultan de la interacción no enzimática entre los azúcares reductores (principalmente glucosa) y sus residuos amino libres. Estos AGEs, tras unirse a receptores de la superficie celular (RAGE), dañan las estructuras celulares a través de la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la síntesis de citoquinas proinflamatorias (Vazzana et al., 2012).

Existen numerosas evidencias al respecto de una asociación entre el sistema AGE- RAGE y ciertos aspectos del SOP, incluida la obesidad, resistencia a la insulina, disfunción de los adipocitos y disfunción de las células de la granulosa (Diamanti et al., 2007).

Aunque la formación de AGE ocurre lentamente en condiciones fisiológicas, la IR, como un contribuyente importante en la fisiopatología del SOP, podría acelerar la generación de estos compuestos que, al acumularse en la teca y células de la granulosa, acaban interfiriendo y alterando la función ovárica. El sistema AGE-RAGE podría ser la causa del fallo de la ovulación comúnmente visto en pacientes con SOP, al interferir con la acción de la LH y afectar al desarrollo normal del folículo (Diamanti et al., 2007).

Para defenderse del daño generado por estas moléculas, la célula dispone de unas isoformas solubles del receptor de AGE (sRAGE), que son capaces de detectarlos y unirse a ellos para inhibir competitivamente las interacciones AGE-RAGE. Un aumento en los niveles séricos de sRAGE tendría efectos beneficiosos al suprimir la respuesta inflamatoria. Los niveles de sRAGE en líquido folicular, de mujeres sometidas a técnicas de FIV, han sido correlacionados

positivamente con la dosis necesaria de gonadotropina por ciclo (se necesita menos dosis), número de ovocitos recuperados y niveles de HAM en líquido folicular (Merhi et al., 2014).

El efecto beneficioso de la suplementación de VD₃ sobre la función ovárica pudo observarse en un trabajo que incluía a 67 mujeres, con o sin SOP, diagnosticadas de déficit de VD₃. Este estudio demostró que la suplementación de VD₃ en mujeres con SOP aumentó significativamente los niveles de sRAGE en suero y disminuyó, también de manera significativa, las concentraciones séricas, anormalmente elevadas, de HAM. Este cambio, sin embargo, no se produjo en las mujeres sin SOP (Merhi et al., 2014).

La disminución sérica de los niveles anormalmente elevados de HAM en pacientes con SOP podría mejorar potencialmente el proceso ovulatorio, al disminuir el nivel de andrógenos intrafoliculares y aumentar la sensibilidad folicular a la FSH (Chang et al., 2013).

Además de este papel beneficioso sobre la función ovárica, la VD₃ ejercería otra valiosa función al haber sido involucrada en el desequilibrio entre mecanismos pro y antiapoptóticos descritos en el SOP. La deficiencia de VD₃ podría aumentar las concentraciones de proteínas antiapoptóticas, como la fosfoproteína enriquecida en diabetes (PED/PEA-15), contribuyendo de esta forma al deterioro del mecanismo apoptótico del ovario, que conduciría a un exceso de folículos. (Savastano et al., 2011).

Relación de la Vitamina D₃ con las irregularidades menstruales en SOP

En 1999, un trabajo de suplementación de VD₃ y calcio, durante un período de 6 meses en mujeres con SOP, observó la normalización de los ciclos menstruales en 7 de las 9 mujeres oligomenorreas (Thys-Jacobs et al., 1999). Estos resultados fueron confirmados 10 años después en otro trabajo, en el que 60 mujeres con SOP fueron suplementadas con VD₃ (Rashidi et al., 2009). Las mujeres con el tratamiento demostraron mayor número de folículos dominantes en los 3 meses de seguimiento.

En otro estudio, llevado a cabo en 57 mujeres con SOP durante 24 semanas, el 50% de las mujeres con oligomenorrea normalizaron o mejoraron sus ciclos menstruales después de la suplementación de VD₃ (Wehr et al., 2011).

Relación de la Vitamina D₃ con el éxito reproductivo en mujeres con SOP

Según los autores Veause et al. (2011), indican que la inducción de la ovulación constituye la primera aproximación para el tratamiento del SOP relacionado con la infertilidad ovulatoria. En un reciente trabajo retrospectivo de Pal y colaboradores (Pal et al., 2015), en el que se utilizaron muestras sanguíneas almacenadas de 626 mujeres, quienes habían participado en un estudio sobre embarazo en el SOP para la evaluación de los niveles de 25-OH-D₃, se observó:

- La probabilidad de obtener ovulación tras el tratamiento varió directamente en función del nivel de VD₃ en aquellas pacientes con deficiencia de VD₃, insuficiencia y estado normal (68%, 77% y 78% respectivamente). Las mujeres con deficiencia de VD₃ tuvieron significativamente menos probabilidades de ovular, en comparación con aquellas con niveles de 25-OH-D₃ ≥ 20 ng/ml.
- Las probabilidades de aborto disminuían a medida que aumentaban los niveles de VD₃. Un nivel de 25-OH-D₃ ≥ 38 ng/ml se asoció con un 82% menos de probabilidades de aborto, en comparación con los niveles inferiores.

Con base en estos resultados, los autores reafirmaron la relevancia de disponer de unos niveles adecuados de 25-OH-D₃ para el éxito reproductivo en mujeres con SOP tratadas mediante inducción de ovulación. Estos niveles deben ser superiores a los 30 ng/ml, que se consideran como normales, y proponen niveles de 25-OH-D₃ de ≥ 45 ng/ml como "óptimos" para las mujeres que intentan concebir.

Figura 23. Efectos de la VD3 en mujeres con SOP

Nota: Hato (2016), p.31

CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO

A continuación, se detallan los aspectos de la metodología que se va a seguir para el análisis respectivo de este trabajo.

Método

Para el presente estudio se realiza una revisión bibliografía, para la cual se seleccionaron un total de 18 artículos, en inglés y en español, y no se consideraron artículos en otros idiomas. Los temas de los artículos son específicamente sobre el síndrome del ovario poliquístico, el exceso de los andrógenos, además de la efectividad de las vitaminas en el síndrome del ovario, en estudios de todo el mundo. Se excluyeron todos los demás artículos que no abarcaran el tema de la investigación, o aquellos que tuvieran más de 15 años de haber sido publicados.

Fuentes de información

La fuente de información para realizar dicha revisión bibliográfica, se recabo de distintas bibliotecas del país, como la de ciencias de la salud de la Universidad de Costa Rica (UCR), la de la Universidad Iberoamérica (UNIBE), de estas se obtuvieron trabajos finales de graduación, además se obtuvo información de la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social de la Caja Costarricense del Seguro Social (BINASS), también se recopilaron datos, de la OMS, del MINSA y de la CCSS; por otro lado también se obtuvieron artículos científicos de diferentes bases de datos como lo son: Scielo, Redalyc, Elsevier, Dialnet y Pubmed, de todas estas bases de datos se recopiló información acerca del síndrome del ovario poliquístico, metformina, vitamina D, para obtener un total de 18 artículos.

Tabla 1. Fuentes de información

Artículo	Resumen
2017. Allen et al. Anticoncepción hormonal. España.	Se demostró que los anticonceptivos hormonales pueden llegar a presentar patologías como la enfermedad tromboembólica, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular trombótico y hemorrágico. entre otras.
2017. Bakhshalizadeh et al. Modulation of steroidogenesis by vitamin D3 in granulosa cells of the mouse model of polycystic ovarian syndrome. España.	Se utilizó Vitamina D3 en un ratón como modelo, en lo cual se demostró que el tratamiento con vitamina D3 disminuyó el ARNm y los niveles de expresión proteica de enzimas esteroidogénicas en células granulosas cultivadas.
2017. Arce, Ávila y Monge. Uso de anticonceptivos hormonales y ocurrencia de eventos tromboembólicos venosos en mujeres sanas en edad fértil. Costa Rica.	El uso de anticonceptivos que contienen drospirinona se asoció con un mayor riesgo de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, en relación con los anticonceptivos combinados de segunda y tercera generación.
2016. Bevilacqua y Bizzarri. Physiological	Se obtuvo una evidencia creciente sobre la

<p>role and clinical utility of Inositols in Polycystic Ovary Syndrome. Italia.</p>	<p>posible influencia de la vitamina D (VD) en la función reproductiva, la relación entre VD y las manifestaciones clínicas o de laboratorio del síndrome de ovario poliquístico (SOP).</p>
<p>2015. Pérez, Tenorio. Manual completo de Vitaminas y Minerales. Costa Rica.</p>	<p>Se hizo una herramienta de primera mano para el profesional de salud, para brindarle una ayuda durante la atención farmacéutica o médica, y así también evacuar dudas de los estudiantes y profesores de las diferentes universidades a nivel nacional.</p>
<p>2015. Arguedas, Conejo. Prevalencia del Síndrome de Poliquistosis Ovárica en adolescentes de décimo y undécimo años del Colegio Calasanz. Costa Rica.</p>	<p>Se determinó que el SOP está presente desde las etapas puberales, demostrado en este estudio con una prevalencia de 13,3%. Además, se logró evidenciar la existencia de un importante antecedente familiar de HTA, lo que se traduce en una predisposición genética, dando como lugar, en un futuro, un aumento de desarrollar enfermedades cardiovasculares, en relación con aquellos que no presentan ningún factor.</p>
<p>2014. Villalobos. Uso del ejercicio, la nutrición y vitamina D como métodos</p>	<p>Se determinó que los niveles disminuidos de la vitamina D en los adultos mayores</p>

<p>preventivos y de tratamiento para la Sarcopenia en el adulto mayor. Costa Rica.</p>	<p>está asociado con la presencia de Sarcopenia, caídas, fracturas de cadera, y alta mortalidad y, además, el uso de la vitamina D tiene efectos positivos en los ancianos, para implementarlo dentro de la dieta.</p>
<p>2014. Ugalde y Wu. Obesidad y Resistencia a la Insulina asociados a Síndrome de Ovario Poliquístico. Costa Rica.</p>	<p>Se logró establecer que la mejor opción terapéutica para el síndrome del ovario poliquístico es la combinación de cambios en el estilo de vida, la metformina y los anticonceptivos orales, y el citrato de clomifeno por si acaso la paciente quisiera concebir.</p>
<p>2014. Calderón, Torres. Patología ovárica causa de infertilidad en mujeres entre los 15-49 años de edad. Costa Rica.</p>	<p>Se estableció que la infertilidad está adquiriendo una presencia cada vez mayor en la sociedad, la cual podría ser curable en la mayoría de los casos si se hiciera un diagnóstico adecuado. Sin embargo, la falta de dicho diagnóstico impide lograr el embarazo.</p>
<p>2014. Laganà et al. Evaluation of ovarian function and metabolic factors in women affected by polycystic ovary syndrome after treatment with D-Chiro-Inositol. Alemania.</p>	<p>Determinaron los efectos de D-Chiro-Inositol en mujeres afectadas por el síndrome de ovario poliquístico (SOP); se logró evidenciar una reducción estadísticamente significativa de la presión</p>

	arterial sistólica.
2013. Colby. Síndrome metabólico asociado a pacientes con síndrome de ovario poliquístico: Factores de riesgo y posibles tratamientos. Costa Rica.	Se evidenció, en sus respectivos estudios, que tanto el síndrome del ovario poliquístico como el síndrome metabólico comparten la resistencia a la insulina como elemento fundamental de la fisiopatología, y debido a esto presentan similares características clínicas.
2012. González. Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) en una población universitaria en edad fértil en Costa Rica. Costa Rica.	Se estableció la prevalencia del SOP, y se demostró que la frecuencia del SOP en la población de estudio es alta y, además, sirvió para ver el comportamiento de este síndrome en esa población de mujeres.
2012. Parker. Síndrome de Ovario Poliquístico como causada de infertilidad y anovulación. Costa Rica.	Se determinó que la obesidad está relacionada con problemas de anovulación, abortos y complicaciones tardías durante el embarazo.
2010. Rodríguez et al. Determinación de la cifra umbral de la glucosa en ayunas para identificar la tolerancia anormal a la glucosa en ayunas para identificar tolerancia anormal a la glucosa en mujeres con SOP en el hospital de las mujeres: Dr. Adolfo Carit Eva, de febrero del 2009 a	Se logró determinar que la cifra de corte de umbral de 101 mg-dl de la glucosa en ayunas es inapropiado para mujeres con SOP, por lo que se recomienda realizar una glicemia dos horas postprandiales a toda mujer con SOP.

mayo del 2010. Costa Rica.	
2010. Silva. Síndrome de Ovario Poliquístico e Infertilidad. Chile.	Se logró determinar que el SOP es la alteración endocrina más frecuente de la mujer, y se presenta en un 5 al 10% de la población en edad reproductiva.
2009. González y Sánchez. El uso de metformina en la mujer embarazada con Síndrome de Poliquistosis Ovárica. Costa Rica.	En esta investigación se enfocaron en la terapéutica con metformina, afirmando mejoras de las estructuras endoteliales y la funcionabilidad uterina en mujeres, exaltando múltiples beneficios y diferentes rutas de acción. Además, ninguna de las fuentes revisadas se relacionó con teratogenicidad.
2006. Carbajal et al. Eficacia y efectos adversos de anticonceptivos hormonales. Estudio comparativo. México.	Se demostró que los efectos secundarios más frecuentes reportados son la cefalea, mareos, dolor pélvico, mastalgia, aumento de peso, cloasma, amenorrea, disminución de la libido y sangrados intermenstruales.

Categorías de análisis

En este apartado se definirán conceptos de los temas necesarios para el desarrollo de los resultados de dicha investigación.

Categoría 1. Mecanismo de acción de la Vitamina D

Gilaberte et al. (2011) exponen que:

Con el término de vitamina D se definen dos moléculas diferentes en estructura y origen: La vitamina D2 o ergocalciferol, formada por la acción de la radiación ultravioleta sobre el esteroide ergosterol en las plantas. La vitamina D3 o colecalciferol, formada en la piel a partir de la absorción de radiación ultravioleta por el 7-dehidrocolesterol. A partir del 7-dehidrocolesterol, también llamado provitamina D3, y tras la absorción de radiación ultravioleta se forma el compuesto denominado pre-vitamina D3. Este es el primer paso en la formación de la vitamina D3 o colecalciferol a partir de una reacción termoquímica del estado excitado del 7-dehidrocolesterol. A partir de la pre-vitamina D3, y mediante la absorción de fotones tanto del tipo UVB como UVA en una serie de reacciones foto reversibles, se pueden formar otros derivados tipo lumisterol y taquisterol, al igual que mediante la absorción de fotones por parte de la vitamina D3 se pueden formar 5,6-trans-vitamina D3 y supraesterol.

Categoría 2. Mecanismo de Acción de la Metformina

Goodman y Gilman (2012) establecen que: “La metformina es el único miembro de la clase de las biguanidas de los fármacos hipoglucemiantes orales disponibles hoy en día, incrementa la actividad de la proteína cinasa dependiente de AMP (AMPK) (p. 1258).

Categoría 3. Definición de la efectividad combinada con las vitaminas

Gilaberte et al (2011) dicen que:

La vitamina D es conocida como la vitamina del sol. En sentido estricto no se le puede denominar vitamina pues se consideran como tales aquellos compuestos

orgánicos que el organismo requiere como nutrientes en pequeñas cantidades. Por el contrario, dado que los organismos vivos somos capaces de sintetizar vitamina D gracias a la exposición solar, se le puede considerar una auténtica hormona. Una revisión sistemática revela que la vitamina 25(OH) D circulante es un marcador robusto y fiable del estado de vitamina D. No están definidos cuáles son sus niveles sanguíneos óptimos para el ser humano, si estos son los mismos para todas las edades y cuál es el dintel para establecer la necesidad o no de tratamiento con vitamina D.

Categoría 4. Definición de la seguridad combinada con las Vitaminas

Así lo explican Gómez et al. (2011):

Varios autores dan seguridad de que los niños y adolescentes adquieran diariamente 500UI de vitamina D para alcanzar los valores séricos óptimos y cuando estas dosis no son alcanzadas con la dieta y la exposición solar debe adquirirse mediante suplementos. De igual manera para los adultos se necesitan cantidades aún más altas, de aproximadamente 1.700 UI al día.

El miedo a la toxicidad ha limitado las recomendaciones de los autores pero desde hace varios años se recomienda cantidades superiores tanto en hombres como en mujeres entre 700-1.000 UI y otros incluso indican que dosis diarias mayores de 1.000-2.000 UI y hasta 2.600 UI, pueden ser mucho más efectivas para alcanzar niveles más adecuados de vitamina D sin ningún riesgo de toxicidad (p. 57).

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

El capítulo presentado a continuación se desarrollará de acuerdo con los objetivos específicos:

Chan et al. (2011), en Australia, con base en el análisis realizado, se determinó que en los casos de Síndrome de Ovario Poliquístico en que se suplementó Vitamina D3, prevaleció una mejora en el metabolismo, refiriéndose a la glucosa en sujetos con alto peso.

Surajeet et al. (2012) indicaron, en su análisis, que un determinado número de pacientes presentaba deficiencia de Vitamina D3, lo cual hace que la Vitamina D3 sea un excelente mecanismo de resistencia a la insulina, de manera tal que existe una afectación.

En el análisis realizado por Brzozowska y Karowicz (2013), en Hungría, se confirma que la suplementación de Vitamina D3 surte efectos positivos en cuanto a la resistencia a insulina, maduración de folículos ováricos, ovulación y regularidad menstrual, con lo cual se logra demostrar que la correcta suplementación de la Vitamina D3 causa efectos beneficiosos para el correcto desarrollo de la vida.

Laganà et al. (2014), en Berlín, establecieron que la Vitamina D3 en mujeres que padecen el Síndrome de ovario Poliquístico obtuvieron una reducción significativa de la presión arterial sistólica, relación de LH / FSH, testosterona total y prolactina, adicional una mejoría en el ciclo menstrual después del tratamiento, ya que resultó que la vitamina D3 es más eficaz para mejorar la función ovárica y el metabolismo de los pacientes afectados de SOP.

Irani y Merhi (2014) indican que uno de los efectos del síndrome de ovario poliquístico es la alteración metabólica de la fisiología ovárica, con lo cual, con base en el estudio realizado, se determina que la Vitamina D3 produce efectos positivos en dichas alteraciones metabólicas, lo cual se traduce en una fisiología ovárica más saludable.

Adicional a esto, indican que la mayoría de mujeres con SOP presentan obesidad o sobrepeso, lo cual causa problemas en la circulación, ya que la disminuye de 25OH-D al atraparla en el tejido adiposo, con lo cual se llega a la conclusión de que la deficiencia de Vitamina D3 forma parte de la patogénesis del SOP y, a su vez, la vitamina D promete convertirse en una posible suplementación como complemento terapéutico para la disfunción ovulatoria y alteraciones metabólicas en cierto grupo de mujeres que padecen SOP.

En el artículo *High-dose vitamin D supplementation and measures of insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled pilot trial*, Raja et al. (2014), llevaron a cabo un estudio para determinar la sensibilidad a la insulina en el síndrome de ovario poliquístico, y se estableció que no hubo significativas diferencias.

Shoukui et al. (2015) establecen que la Vitamina D3 podría surtir efectos terapéuticos para el Síndrome de ovario Poliquístico, ya que funciona para mejorar anomalías reproductivas y metabólicas, así como síntomas de depresión.

Bevilacqua y Bizzarri (2016) obtuvieron una evidencia creciente sobre la posible influencia de la vitamina D3 (VD) en la función reproductiva, la relación entre VD3 y las manifestaciones clínicas o de laboratorio del síndrome de ovario poliquístico (SOP), y se demostró que los pacientes con PCOS tienen niveles de VD sérica significativamente más bajos y también tienen una mayor prevalencia de deficiencia de vitamina D y, por ende, que los pacientes con PCOS tienen niveles de VD sérica significativamente más bajos, y también tienen una mayor prevalencia de deficiencia de vitamina D. Por otro lado, algunos estudios también documentaron la mejora de la función ovárica y los niveles de andrógenos. Además, el reemplazo de vitamina D puede representar un tratamiento adicional en mujeres con SOP con deficiencia de VD, con el objetivo de mejorar las manifestaciones fenotípicas. (p. 3).

En el estudio realizado por Bevilacqua y Bizzarri (2016), en Roma, se evidenció la posible influencia de Vitamina D3 en la función reproductiva, la relación VD y las manifestaciones clínicas o de laboratorio del SOP. Adicionar que esta vitamina logra mejorar la función ovárica y los niveles de andrógenos.

Según Bakhshalizadeh et al. (2017), en Irán, realizaron un análisis en un ratón con SOP como prueba con la Vitamina D3, en el cual se logró determinar que esta vitamina podría modular la vía de esteroidogenesis en células de la granulosa de ratones con SOP, que puede conducir a mejorar el desarrollo folicular y la maduración. Con esto se da un paso hacia un posible tratamiento para el SOP.

En relación a la reserva ovárica, los niveles séricos de VD₃ han demostrado estar asociados positivamente a los de HAM y negativamente a los de FSH. El tratamiento *in vivo* con VD₃ aún no ha demostrado efectos significativos en estas hormonas, pero el tratamiento *in vitro* sí ha evidenciado un efecto de la VD₃ en la mejora de la maduración folicular. Si se corroborara este aspecto, la suplementación con VD₃ sería de utilidad en TRA para mejorar la estimulación ovárica ya que, además, la VD₃ potencia la síntesis de estrógenos y progesterona en los ovarios, mediante la inducción de las enzimas 3β-HSD y aromatasas. (Agic, A. et al., 2007)

Por otro lado, el efecto adverso de la deficiencia de VD₃, que está relacionado con menores niveles séricos de HAM, mayores de FSH y riesgo de disminución de la reserva ovárica, justificaría la suplementación con esta vitamina para impedir la insuficiencia ovárica precoz.

La VD₃ ha sido estudiada en relación a diversas patologías asociadas a infertilidad en la mujer, como el SOP, la endometriosis o la presencia de miomas uterinos.

La deficiencia de VD₃ se ha comprobado que está relacionada con fenómenos clínicos y metabólicos que se encuentran comúnmente en el SOP, tales como resistencia a la insulina, inflamación, dislipidemia y obesidad; y en las mujeres con SOP es más común la deficiencia de VD₃.

Los polimorfismos en el VDR pueden estar implicados en la expresión de este síndrome. Menores niveles de VD₃ en mujeres con SOP se han asociado con mayor obesidad, IR y niveles de andrógenos. (Adorini, L. et al., 2007)

La asociación entre SOP y VD₃ se ha establecido no sólo en situaciones de déficit mediante estudios observacionales sino también en estudios de suplementación. La deficiencia de VD₃ en SOP estaría potenciada por la obesidad y, a través de ella, se agravaría la resistencia a la insulina, pero el déficit severo de VD₃ en sí mismo produce resistencia a la insulina, independientemente del IMC. Estudios clínicos han demostrado que las mujeres con deficiencia de VD₃ tenían menos probabilidades de ovular tras el tratamiento que la que tenían valores normales y que la probabilidad aumentaba al hacerlo el nivel de 25-OH-D₃ por encima de 38 ng/ml. En base a esto, se propuso el valor de 45 ng/ml como el óptimo para maximizar el éxito de las TRA. (Adorini, L. et al., 2007)

Además, los mayores niveles séricos de VD₃ se correspondían con mayor tasa de ovulación, de nacido vivo y menor tasa de aborto, mejorando por tanto el éxito reproductivo.

Estudios de suplementación con VD₃ también han apoyado esta relación favorable, tanto desde la perspectiva analítica (disminución de la resistencia a la insulina y de los andrógenos y lipoproteínas en suero), como desde el resultado clínico, con la normalización o mejora de los trastornos menstruales asociados. Este efecto beneficioso sobre la función ovárica a expensas de un aumento en los niveles de sRAGE en las células de la teca y granulosa, frente a los AGE generados por la resistencia a la insulina, representa un fuerte argumento a favor de la utilidad de la VD₃ en el SOP, aspecto que sale reforzado por la observación de que no ha sido objetivado en mujeres sin SOP. (Adams, J.S. et al., 2009).

Según los autores Adams et al, la disminución sérica de los niveles anormalmente elevados de HAM observada en estas mujeres tras la suplementación de VD₃ es otra circunstancia favorable para normalizar el proceso ovulatorio, al disminuir el nivel de andrógenos intrafolículos y aumentar la sensibilidad folicular a la FSH.

Esta suplementación también podría contrarrestar el aumento en las concentraciones de proteínas antiapoptóticas (PED/PEA-15) contribuyendo a que disminuya el exceso de folículos antrales.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En el presente capítulo se exponen las conclusiones obtenidas con base en los objetivos, las cuales responden los cuestionamientos principales de la investigación; además, se presentan las recomendaciones dirigidas a diversas entidades, así como a profesionales en salud y estudiantes.

Conclusiones

Con respecto al primer objetivo, se comparó la eficacia y seguridad que tienen las vitaminas en comparación con la terapia tradicional antiandrogénica para el síndrome del ovario poliquístico, de manera que se concluye que una suplementación con Vitamina D se ha asociado con mejora en el metabolismo de la glucosa, ya que se demostró que las mujeres con SOP presentan resistencia a la insulina y, además, se estableció el papel de la vitamina D como el mejor predictor de resistencia a la insulina.

Además, se concluye que la vitamina D ayuda significativamente a la presión arterial, relación FSH/LH, testosterona y la prolactina, que da efectos secundarios en las mujeres que padecen del Síndrome del ovario poliquístico.

Se identificó que la metformina, dado su bajo costo, buena tolerancia y ausencia de efectos adversos importantes, es una excelente droga a usar en pacientes con SOP asociado a insulinoresistencia, especialmente en aquellas con trastornos metabólicos y dislipidemias. Además, sería el fármaco de primera línea como inductor de ovulación en pacientes infértiles con este síndrome.

Respecto al segundo objetivo, se confirmaron efectos beneficiosos en la administración de suplementos de la vitamina D, sobre la maduración de los folículos ováricos, la ovulación y la regularidad menstrual, confirmando la efectividad del tratamiento con una dosis de 1.700 UI al día aproximadamente.

Se identificó que la suplementación de la vitamina D, además de los efectos terapéuticos que tiene para las pacientes con síndrome de ovario poliquístico, mejora tanto las anormalidades reproductivas y metabólicas, como los síntomas depresivos.

En relación con el tercer objetivo, se identificó la seguridad de la vitamina D en pacientes con síndrome del ovario poliquístico, ya que en estudios con ratones se demostró que este tratamiento mejora el desarrollo folicular y la maduración, dando como conclusión un posible tratamiento para las mujeres con SOP.

De acuerdo con los aspectos antes mencionados, se concluye, de manera general, que la vitamina D3 es otra alternativa de tratamiento para las mujeres con Síndrome de ovario poliquístico, ya que se observaron múltiples beneficios y, además, es otro posible tratamiento para las mujeres a quienes se le diagnostica esta enfermedad, y quizás sean alérgicas a los estrógenos, siendo el tratamiento más común para el SOP, pero no es el mejor, ya que adicionalmente a esto se identificaron los diferentes efectos secundarios que da la terapia tradicional antiandrogénica.

En cuanto se fue dando la investigación del tratamiento de las vitaminas para el SOP, se pudo rescatar que la única vitamina que logro demostrar eficacia y seguridad para esta enfermedad fue la vitamina D3.

Recomendaciones

Es muy importante que los pacientes con Síndrome del Ovario Poliquístico, hagan conciencia sobre los diversos riesgos que conlleva padecer de esta enfermedad, por lo tanto es conveniente que los médicos en general orienten a este tipo de individuos sobre cuáles son los riesgos a los que están expuestos al presentar esta condición, así mismo mejorar la calidad de vida.

A futuras investigaciones

Evaluar la eficacia y seguridad de diversas vitaminas como nueva alternativa de tratamiento para las pacientes que tienen esta enfermedad, mediante estudios clínicos en pacientes con esta condición, además es importante que se indique todas las condiciones a las que fueron sometidas los participantes de dicho estudio, para una mejor interpretación de los resultados.

Universidad Internacional de las Américas

Se recomienda, al cuerpo docente encargado de impartir cursos como Farmacia Comunitaria, Farmacia Hospitalaria, Toxicología, Farmacognosia y los cursos de Farmacología y Farmacocinética, incorporar, en los programas de cada uno de ellos, información nueva acerca del uso de las vitaminas fuera de lo tradicional, así como ampliar la información ya brindada. Además, es importante implementar un programa de ética, que permita realizar estudios cualitativos y cuantitativos, con el fin de poder obtener investigaciones más completas y actualizadas.

Estudiantes de Farmacia

Se les recomienda realizar proyectos de investigación cualitativos y cuantitativos, con el fin de analizar la relevancia del impacto de las vitaminas y diferentes tratamientos para el SOP.

Farmacéuticos

Es recomendable mantener una constante actualización y capacitación respecto a la utilización adecuada de medicamentos en grupos donde, por características propias de cada persona, la terapia farmacológica requiera ajustes especiales, con el fin de asegurar la seguridad y eficacia de la misma; de manera que la dispensación de fármacos no se convierta en un acto sistematizado.

Asimismo, es importante que los profesionales farmacéuticos proporcionen un papel activo en cuanto a la educación del uso racional de estos, y que informen oportunamente acerca de las consecuencias de la administración irresponsable de los fármacos, especialmente en casos donde, en general, socialmente se subestima el potencial tóxico, ya que no se pueden descartar efectos adversos, por ser vitaminas, o incluso presentar interacciones con otros tratamientos.

Caja Costarricense del Seguro Social

Se recomienda a la institución realizar capacitaciones continuas a todo el profesional de salud, con el fin de ampliar la educación acerca del uso racional de medicamentos, y lo que implica administrar una terapia farmacológica en personas con características especiales.

Población en general

Se le recomienda, a la población en general, seguir las indicaciones terapéuticas brindadas por un médico y/o farmacéutico, así como evitar la automedicación. Además, acudir directamente a uno de estos profesionales en caso de duda con respecto a la administración adecuada de la terapia con fármacos o bien, informar en caso de que noten que el tratamiento no está causando el efecto esperado o que presentan algún efecto adverso, sea de gravedad o no.

Área investigativa

Con respecto al desarrollo de nuevas investigaciones relacionadas, es recomendable tomar en cuenta un posible tratamiento fuera de lo tradicionalmente conocido, que es el de la vitamina D.

Referencias

- Agic, A. et al., 2007. Relative expression of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor, vitamin D 1alpha- hydroxylase, vitamin D 24-hydroxylase, and vitamin D 25-hydroxylase in endometriosis and gynecologic cancers. *Reproductive Sciences*, 14(5), pp.486–497.
- Aguirre Castaneda, R. et al., 2012. Response to Vitamin D3 supplementation in obese and non-obese caucasian adolescents. *Hormone Research in Paediatrics*, 78(4), pp.226–231.
- Al-Hendy, A. et al., 2015. 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulates expression of sex steroid receptors in human uterine fibroid cells. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(4), pp.572–582.
- Anagnostis, P., Karras, S. & Goulis, D.G., 2013. Vitamin D in human reproduction: A narrative review. *International Journal of Clinical Practice*, 67(3), pp.225–235.
- Anagnostis, P., Karras, S. & Goulis, D.G., 2013. Vitamin D in human reproduction: A narrative review. *International Journal of Clinical Practice*, 67(3), pp.225–235.
- Ardabili, H.R., Gargari, B.P. & Farzadi, L., 2012. Vitamin D supplementation has no effect on insulin resistance assessment in women with polycystic ovary syndrome and vitamin D deficiency. *Nutrition Research*, 32(3), pp.195–201.
- Aguirre, C. y Javier, C. (2007). La metformina en el síndrome del ovario poliquístico. *Med. Leg. Costa Rica* 24 (2), p. 123.
- Allen, R., Kaunitz, A. y Hickey, M. (2017). “Anticoncepción hormonal”, p. 668. Recuperado de file:///C:/Users/admin/Downloads/ART01.pdf

- Azziz, R., Woods, K.S., Reyna, R., Key, T.J., Knochenhauer, E.S. y Yildiz, B.O. (2004). The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2745-2749.
- Baptiste, C.G., Battista, M.C., Trottier, A. y Baillargeon, J.P. (2010). Insulin and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol* 122:42-52.
- Bakhshalizadeh, S., Amidi, F., Alleyassin, A., Soleimani, M., Shirazi, R. y Nashtaei, M. (2017). “Modulation of steroidogenesis by vitamin D3 in granulosa cells of the mouse model of polycystic ovarian syndrome” *SYSTEMS BIOLOGY IN REPRODUCTIVE MEDICINE*. p. 2. Recuperado de <https://sci-hub.tw/10.1080/19396368.2017.1296046>
- Bevilacqua, A. y Bizzarri, M. (2016). “Physiological role and clinical utility of Inositols in Polycystic Ovary Syndrome”. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynecology* 37 (129-139). p. 3. Recuperado de <https://sci-hub.tw/10.1016/j.bpobgyn.2016.03.007>
- Baillargeon, J.P. y Carpentier, A. (2007). Role of insulin in the hyperandrogenemia of lean women with polycystic ovary syndrome and normal insulin sensitivity. *Fertil Steril* 88:886-893.
- Bonacho, I. (2014). Anticoncepción. *Especialista en Ginecología y Obstetricia*. p. 5. Recuperado de <file:///C:/Users/admin/Downloads/ART03.pdf>
- Carbajal, M., Cárdenas, A., Pastrana, E. y López, D. (2006). “Eficacia y efectos adversos de anticonceptivos hormonales. Estudio comparativo”. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. México 46 (1). p. 86. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2008/im081m.pdf>
- Genazzani, A.D., Prati, A., Santagni, S., Ricchieri, F., Chierchia, E., Rattighieri, E.B., Campedelli, A., Simoncini, T. y Artini, P.G. (2012). “Differential insulin response to

myo-inositol administration in obese polycystic ovary syndrome patients”. *Gynecol Endocrinol* 28:969-973.

González, F., Rote, N.S., Minium, J. y Kirwan, J.P. (2006). Reactive oxygen species-induced oxidative stress in the development of insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 91:336-340.

Kamenov, Z., Kolarov, G., Gateva, A., Carlomagno, G. y Genazzani, A.D. (2014). Ovulation induction with myo-inositol alone and in combination with clomiphene citrate in polycystic ovarian syndrome patients with insulin resistance. *Gynecol Endocrinol* 26:1-5.

Laganà, A., Barbaro, L. y Pizzo, A. (2014). “Evaluation of ovarian function and metabolic factors in women affected by polycystic ovary syndrome after treatment with D-Chiro-Inositol” *GYNECOLOGIC ENDOCRINOLOGY AND REPRODUCTIVE MEDICINE* 291 (5). p. 2. Recuperado de <https://sci-hub.tw/10.1007/s00404-014-3552-6medical>

Mahmoud, S., Zhang, L., Jia, C. y Zang, H. (2016). “Adverse Long-term Metabolic and Endometrial Consequences in Women with Polycystic Ovarian Syndrome: A Report of Two Cases”. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27424378>

Raja, N., Shah, J., Stetter, C.M., Lott, M.E., Kunselman, A.R., Dodson, W.C. y Legro, R.S. (2014). “High-dose vitamin D supplementation and measures of insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled pilot trial”. *Academic Medical Center*, p. 3. Recuperado de <https://sci-hub.tw/10.1016/j.fertnstert.2014.02.021#>

Rodríguez, C. (2012). “Síndrome de ovario poliquístico: el enfoque del internista”. *Medicina Interna De México* 28 (1). (pp. 47-48). Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2012/mim121h.pdf>

Rotterdam. ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group (2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 81:19-25.

- Silva, A. (2010). "Síndrome de Ovario Poliquístico e Infertilidad" *Revista Médica Clínica Las Condes*; 21(3). p. 387. Recuperado de <file:///C:/Users/admin/Downloads/5.pdf>
- Schuring, A.N., Schulte, N., Sonntag, B. y Kiesel, L. (2008). Androgens and insulin-two key players in polycystic ovary syndrome. Recent concepts in the pathophysiology and genetics of polycystic ovary syndrome. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 48:9-15.
- Shoukui, X., Yang, W., Long, W. y Hua, F. (2015). "Vitamin D supplementation for depression in women with polycystic ovary syndrome: killing two birds with one stone?". *Anxiety and depression in polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis. Hum Reprod* 26:2442-2451. p. 1. Recuperado de <https://sci-hub.tw/10.1007/s00737-015-0543-y>
- Surajeet, P., Huma, N., Binita, G. y Anju, J. (2012). "Vitamin D as a predictor of insulin resistance in Polycystic Ovarian Syndrome". *Diabetes y Metabolic Syndrome: Clinical Research y Reviews*, p. 148. Recuperado de <https://sci-hub.tw/10.1016/j.dsx.2012.09.006>
- Unfer, V., Porcaro, G. (2014). Updates on the myo-inositol plus Dchiro-inositol combined therapy in polycystic ovary syndrome. *Expert Rev Clin Pharmacol* 7:623-631.
- Venturella, R., Mocciaro, R., De Trana, E., D'Alessandro, P., Morelli, M. y Zullo, F. (2012). Assessment of the modification of the clinical, endocrinal and metabolical profile of patients with PCOS syndrome treated with myo-inositol. *Minerva Ginecol* 64:239-243.
- Ylikomi, T. et al., 2002. Antiproliferative action of vitamin D. *Vitamins & Hormones*, 64, pp.357-406.
- Yu, S. & Cantorna, M.T., 2011. Epigenetic reduction in iNKT cells following in utero vitamin D deficiency in mice. *The Journal of Immunology*, 186(3), pp.1384-1390.
- Zadeh-Vakili, A. et al., 2013. Genetic polymorphism of vitamin D receptor gene affects the phenotype of PCOS. *Gene*, 515, pp.193-196.

Zehnder, D. et al., 2002. The ontogeny of 25-hydroxyvitamin D3 1 α -hydroxylase expression in human placenta and decidua. *American Journal of Pathology*, 161(1), pp.105–114.

Zittermann, A., Gummert, J.F. & Borgermann, J., 2011. The role of vitamin D in dyslipidemia and cardiovascular disease. *Current Pharmaceutical Design*, 17, pp.933–942.