

Fisiopatología del síndrome de ovario poliquístico

Pathophysiology of polycystic ovary syndrome

Gilda Monteagudo Peña^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-3815-0675>

¹Instituto de Endocrinología (INEN). Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: gilda.monteagudo@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: En la génesis del síndrome de ovario poliquístico intervienen múltiples factores sistémicos y locales que tienen una relación multidireccional sobre los que persisten muchas cuestiones aún sin dilucidar y cierta confusión e incertidumbre.

Objetivo: Describir el enfoque actual sobre las causas y los mecanismos involucrados en el origen y desarrollo del síndrome de ovario poliquístico.

Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica tipo estado del arte. Se revisaron alrededor de 250 artículos, que se obtuvieron de las bases PubMed, Medline, SciELO y Google Académico. Se describen los factores y las vías que se proponen para explicar la etiopatogenia y fisiopatología de alteraciones genéticas, ambientales, endocrinas y metabólicas asociadas al síndrome y su expresión clínica.

Conclusiones: La fisiopatología del síndrome de ovario poliquístico es compleja. Muchos aspectos permanecen sin esclarecerse, pero se tiene cada vez más conocimiento que aporta luz a los enigmas que aún persisten y a la comprensión de fenómenos previamente desconocidos. Existe el convencimiento creciente de que la alteración central es a nivel ovárico, que el síndrome es heterogéneo en todos sus elementos y que conocer la gran diversidad de factores y mecanismos que intervienen en su etiología y patogenia es fundamental no sólo desde lo científico, sino también por su utilidad práctica.

Palabras clave: síndrome de ovario poliquístico; etiopatogenia; fisiopatología; hiperandrogenismo ovárico; foliculogénesis.

ABSTRACT

Introduction: Multiple systemic and local factors are involved in the genesis of polycystic ovary syndrome that have a multidirectional relationship about which many there are questions yet to be clarified and some confusion and uncertainty persist.

Objective: To describe the current approach to the causes and mechanisms involved in the origin and development of polycystic ovary syndrome.

Methods: A state-of-the-art literature review was performed. The factors and pathways proposed to explain the etiopathogenesis and pathophysiology of genetic, environmental, endocrine and metabolic alterations associated with the syndrome and its clinical expression are described.

Conclusions: The pathophysiology of polycystic ovary syndrome is complex. Many aspects remain unclear, but there is increasing knowledge that sheds light on the enigmas that still persist and on the understanding of previously unknown phenomena. There is a growing conviction that the central alteration is at the ovarian level, that the syndrome is heterogeneous in all its elements and that knowledge of the great diversity of factors and mechanisms involved is fundamental, not only from the scientific point of view but also for its practical utility.

Keywords: polycystic ovary syndrome; etiopathogenesis; pathophysiology; ovarian hyperandrogenism; folliculogenesis.

Recibido: 05/04/2021

Aprobado: 25/12/2021

Introducción

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es el ejemplo típico de un trastorno multifactorial complejo. En su génesis intervienen múltiples factores sistémicos y locales que tienen una

relación multidireccional. La presencia de unos favorece la expresión de otros y viceversa, generando una secuencia de eventos cuya temporalidad resulta difícil de precisar. Por ello, a pesar de haberse realizado numerosos estudios, muchas cuestiones permanecen aún sin dilucidar y persiste cierta confusión e incertidumbre.^(1,2,3,4)

El entendimiento de que se trata de un síndrome y no de una enfermedad es crucial para comprender la gran variabilidad en los mecanismos que se relacionan con su origen y desarrollo o la complejidad de cómo se estructura la interrelación entre ellos. El síndrome incluye etiologías diversas, que se presentan con intensidad variable y se asocian a condiciones desencadenantes o agravantes, también diversas, lo que determina que sea muy heterogéneo.⁽⁸⁾

Se realizó una revisión bibliográfica tipo estado del arte para describir el enfoque actual sobre las causas y los mecanismos involucrados en el origen y desarrollo del síndrome de ovario poliquístico.

Métodos

Se revisaron alrededor de 250 artículos que se obtuvieron de las bases PubMed, Medline, Scielo y Google Académico. Se emplearon como motores de búsqueda las frases “síndrome de ovario poliquístico”, “fisiopatología y síndrome de ovario poliquístico”, “etiopatogenia y síndrome de ovario poliquístico”, tanto en español como en inglés, o se identificaron como recurrentes en las fuentes consultadas. Se seleccionaron aquellos que a criterio de la autora aportaban información más valiosa, sobre todo, los publicados en los últimos cinco años.

Etiopatogenia del síndrome de ovario poliquístico

La etiología exacta del SOP no se conoce completamente. No obstante, la evidencia disponible sugiere que intervienen factores genéticos y ambientales, de cuya interacción derivan alteraciones endocrinas que condicionan la expresión fenotípica del síndrome.^(5,6,7,8)

Factores genéticos

La hipótesis sobre el origen genético del SOP surge de la observación de mayor prevalencia del síndrome, o sus componentes en miembros de una familia o en gemelas homocigóticas, así como de evidencias que apoyan la teoría del origen prenatal del SOP. A partir de ello, diversos estudios han confirmado que se presenta con un patrón de agregación familiar de alta heredabilidad.^(8,9,10,11)

Se han identificado múltiples polimorfismos genéticos de susceptibilidad para diversos elementos del síndrome, los que es común que se asocien.^(12,13) Se han descrito cambios en la expresión de genes implicados en la esteroidogénesis, la foliculogénesis, la calidad ovocitaria, el control del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, la receptividad endometrial, el receptor de FSH (FSHR), el de andrógenos (AR), el de la hormona antimülleriana (AMH), la resistencia a la insulina (RI), y el estado pro inflamatorio, entre otros.^(14,15,16) En los últimos años se señala, además alteraciones de genes mitocondriales que indican nuevas vías patogénicas.^(17,18)

El modelo de herencia no está definido, por un tiempo se postuló la transmisión autosómica dominante con transmisión predominantemente paterna. Sin embargo, se ha observado heterogeneidad fenotípica en una misma familia y para muchos genes candidatos no se ha podido demostrar su reproducibilidad o su relación con mayor susceptibilidad para el SOP.^(19,20) Asimismo, se han descrito alteraciones epigenéticas que persisten en la línea celular germinal, con transmisión transgeneracional.^(17,21,22) Por ello, la mayoría de los autores concuerdan en que el SOP es un rasgo genético complejo altamente heredable, cuya etiología es poligénica con expresividad variable, con fuerte influencia de factores ambientales, étnicos o geográficos; con una amplia gama de variantes genéticas.^(6,7,8,12)

Factores ambientales

La presencia de éstos desempeña un papel decisivo en la etiología del SOP. En mujeres con susceptibilidad genética, la exposición pre o posnatal a diversas condiciones favorece o amplifica la expresión de alteraciones fisiopatológicas intrínsecas o genera daño epigenético. Actúan entonces como factores de riesgo, desencadenantes o agravantes.^(4,5,6) Entre las exposiciones prenatales reconocidas sobresalen la malnutrición o daño fetal y la exposición intrauterina a hiperandrogenismo.^(5,6,22) De las exposiciones posnatales, la

obesidad se considera la más relevante porque puede agravar prácticamente todos los mecanismos fisiopatogénicos del SOP y porque muchos de los restantes factores ambientales median su acción a través de ella.^(4,5,6)

El bajo peso al nacer y la prematurez se mencionan como factores de riesgo para desarrollar SOP desde las primeras descripciones del síndrome, aunque algunos estudios prospectivos no han podido probar esta relación.^(23,24) Se postula que la exposición a un ambiente nutricional intrauterino insuficiente provoca cambios epigenéticos que condicionan un fenotipo “ahorrador” que las hace más susceptibles de padecer RI tras el nacimiento y los trastornos metabólicos y reproductivos asociados a ésta, incluyendo el SOP.^(11,23) Asimismo, en modelos animales y en humanos se ha descrito que la exposición prenatal temprana a exceso de andrógenos (de origen materno o exógeno), por influencia ambiental o mecanismos epigenéticos, puede inducir una “programación fetal” que condiciona cambios permanentes en la fisiología reproductiva y resulta en fenotipos similares al SOP.^(3,24,25) En hijas de mujeres con hiperandrogenismo en el embarazo es mayor la frecuencia de alteraciones endocrinas o metabólicas y SOP.^(11,26)

En relación con la obesidad se conoce que tiene una relación bidireccional con la RI y el estado proinflamatorio se asocia a mayor concentración de andrógenos circulantes y alteración en la secreción de gonadotropinas, lo que le suma vías fisiopatogénicas a la disfunción endocrina y metabólica intrínseca del síndrome.^(27,28) En mujeres con SOP se han reportado alteraciones específicas del tejido adiposo como: mayor adiposidad abdominal independiente del peso corporal, producción anormal de adipocitocinas, alteración de la lipólisis estimulada por catecolaminas, el metabolismo de los ácidos grasos libres y la función del transportador intracelular de glucosa 4 (GLUT4), entre otras.⁽⁸⁾

Las dietas ricas en carbohidratos y grasas, el sedentarismo y los estilos de vida no saludables, no se relacionan de forma directa con la etiología del SOP, pero se consideran factores coadyuvantes porque conducen a obesidad o a descontrol metabólico. La importancia de focalizar la atención en estos radica en que son factores modificables, lo que permite acciones preventivas.⁽²⁹⁾

Entre los factores emergentes se encuentran la exposición a disruptores endocrinos como químicos industriales (Bisfenol A y similares), fármacos (dietilestilbestrol, valproato de

magnesio, insulina), pesticidas organofosforados, fitoestrógenos, contaminantes ambientales en contextos con gran polución y la deficiencia de vitamina D.^(7,30,31)

Factores endocrinos

De las alteraciones endocrinas presentes en el SOP sobresalen tres, muy interrelacionadas entre sí: 1) el trastorno en la secreción de gonadotropinas y la regulación neuroendocrina del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, 2) la disfunción de la esteroidogénesis y foliculogénesis ovárica, y 3) la resistencia a la insulina, con la consecuente hiperinsulinemia.^(5,6,7,8,10)

A nivel hipotálamo-hipofisario, se ha demostrado aumento en la frecuencia y amplitud de los pulsos de secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), en la secreción de hormona luteinizante (LH) y, en ocasiones, niveles circulantes elevados de esta última. La hormona estimulante del folículo (FSH) suele ser normal o tener una disminución relativa que se evidencia en aumento de la relación LH/FSH. Existe resistencia a la retroalimentación negativa hipotalámica de las hormonas sexuales. Las células de la teca responden de forma exagerada a la LH y las de la granulosa tienen una respuesta aberrante a FSH (hiperrespuesta en folículos preantrales y resistencia en estadios posteriores).^(5,8,9,32) Se discute si el SOP se asocia a hiperprolactinemia.⁽³³⁾

Concerniente a las alteraciones de la esteroidogénesis, existe evidencia de disfunción enzimática ovárica y suprarrenal. Se manifiesta por incremento en la actividad de la enzima citocromo P450c17, que cataliza la acción de las enzimas 17 alfa hidroxilasa y 17-20 liasa e induce mayor producción de andrógenos. La síntesis de estradiol puede ser normal o disminuida (por menor actividad de las aromatasas) y se pierden las variaciones cíclicas normales, lo que lleva a un estado de “estro continuo”, con niveles que corresponden a los de fase folicular temprana a media. La estrona aumenta, por aromatización del exceso de androstenediona. Todo ello incrementa la relación andrógenos/estrógenos y estrona/estradiol. La anovulación se asocia a progesterona disminuida.^(10,34,35,36)

Los folículos muestran alteraciones cuantitativas y cualitativas. Las mujeres con SOP nacen con mayor número de folículos y en edad reproductiva tienen 2-6 veces más folículos en desarrollo que en un ovario normal. Predominan (a diferencia de otras causas de folículos múltiples) los preantrales o antral pequeño. La granulosa exhibe cambios degenerativos y

grados variables de luteinización y la teca es hiperplásica. El desarrollo folicular anormal es de las características distintivas del SOP. Existe mayor reclutamiento folicular, pero la selección del folículo dominante y la atresia se inhiben, lo que determina que se acumule un exceso de folículos activos.^(10,37)

En condiciones normales todo folículo que deja de crecer en estado preantral sufre atresia. En el SOP no ocurre así, quedan detenidos en su desarrollo. Este fenómeno conocido como “arresto folicular”, es único del SOP. Los folículos detienen su crecimiento en estadio antral medio, no progresan, pero no son atrésicos ni muestran signos de apoptosis, son viables y esteroideogénicamente muy activos. Las células de la granulosa disminuyen en número, pero son funcionalmente robustas. La membrana basal se mantiene íntegra y no ocurre colapso folicular. El acúmulo progresivo de fluido folicular expande el antro que queda claramente delimitado por una capa lineal de la granulosa y la teca engrosada, lo que le confiere apariencia quística, de donde deriva la denominación del síndrome.^(38,39)

El disturbio en la foliculogénesis incluye además alteraciones en la calidad ovocitaria, comprobadas en modelos animales y en mujeres a las que se les realiza reproducción asistida.^(5,6,7,8) Al comparar ovocitos de mujeres con SOP y de mujeres con función ovárica normal, de buena calidad y similar morfología, se han demostrado patrones de expresión global de genes diferentes,⁽⁴⁰⁾ defectos en la meiosis y alteración de la ultraestructura y función mitocondrial del ovocito, así como deficiencias en la señal bidireccional célula de la granulosa-ovocito.^(41,42)

Del mismo modo, se han descrito alteraciones en múltiples factores locales con influencia en el crecimiento folicular, la selección del folículo dominante, la esteroideogénesis y la calidad de los ovocitos. Entre ellos ha cobrado importancia creciente en los últimos años la AMH, que se encuentra aumentada en las mujeres con SOP desde el nacimiento, es proporcional al número de folículos preantrales y guarda relación con los niveles de andrógenos y LH. Por su función fisiológica en el control del desarrollo de los folículos primarios y el reclutamiento, podría explicar algunos de los mecanismos hasta ahora no bien precisados en la génesis de las alteraciones de la foliculogénesis propias del SOP.^(43,44,45)

También se ha reportado aumento de la inhibina B, la proteína ósea morfogénica 15 (BMP-15), la relación folistatina/activina, los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF),

de crecimiento epidérmico (EGF), de necrosis tumoral α (TNF- α), de crecimiento de neurotropina (NGF) e interleucinas (IL). También figuran la disminución del factor de crecimiento y diferenciación 9 (GDF-9), de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y la proteína transportadora de IGF (IGF-BP). Además, se señala incremento del estrés oxidativo y la acumulación de productos finales de la glucosilación avanzada (AGE) en las células de la granulosa y la teca.^(5,7,36,46)

La RI y la hiperinsulinemia compensatoria están presentes en cerca de la mitad de las pacientes con SOP, independientemente del peso corporal. Se manifiestan desde la niñez o pubertad temprana y preceden al hiperandrogenismo bioquímico. Su etiología exacta sigue sin esclarecerse, pero se acepta que se trata de un trastorno en la señal post receptor temprana. Se han identificado alteraciones genéticas y epigenéticas relacionadas con ésta y puede exacerbarse por la obesidad y otros factores ambientales.^(6,7,47,48,49)

Fisiopatología

La comprensión de los mecanismos que llevan al desarrollo del SOP permanece fragmentaria y no totalmente dilucidada. Se ha intentado atribuir el rol principal a: la disfunción hipotálamo-hipofisaria, el defecto en la esteroidogénesis (ovárica o adrenal) y/o la foliculogénesis, o la RI. No existe un hallazgo constante, por lo que se han objetado todas las hipótesis formuladas. Se propone que, como otros elementos del síndrome, la fisiopatología es también heterogénea y no hay un mecanismo único, sino varias vías que conducen a un fenotipo común.^(9,49,50)

Suma complejidad al entendimiento que, por ser el SOP un trastorno multigénico y multifactorial pueden presentarse diversas variantes genéticas y asociarse a disímiles factores ambientales que con independencia de cuál sea el evento primario interactúan, se superponen y se agravan mutuamente, por lo que resulta muy difícil determinar qué es causa y qué es consecuencia.

Disfunción en la esteroidogénesis y la foliculogénesis

Existe cada vez más evidencia que apunta a que las anomalías cardinales del SOP son principalmente ováricas. En animales y en transexuales se ha demostrado que la administración de andrógenos induce la morfología ovárica característica del

síndrome,^(51,52) estudios moleculares evidencian la disfunción de las células foliculares⁽⁵³⁾ y la práctica clínica señala al hiperandrogenismo como el hallazgo más constante y el atributo más relevante del SOP. La mayoría de los autores concuerdan en que el hiperandrogenismo ovárico funcional (HOF) es la alteración fundamental en las variantes típicas del SOP, como un fenómeno primario o como consecuencia de otros factores etiológicos.^(37,43,54,55)

La secuencia de eventos fisiopatogénicos del HOF presumiblemente se inicia en la hiperactividad intrínseca de las enzimas esteroidogénicas, que lleva a aumento en la producción de andrógenos en el ovario. El hiperandrogenismo intraovárico, por un mecanismo paracrino y autocrino, condiciona la foliculogénesis alterada y el incremento del pool de folículos activos, lo que provoca alteración de factores intraováricos e hiperandrogenemia. El exceso de andrógenos circulantes, por un mecanismo endocrino, altera los pulsos de secreción de GnRH e induce aumento selectivo de LH, que estimula la teca, incrementa más la síntesis de andrógenos y crea un círculo vicioso. La relación positiva bidireccional entre hiperinsulinemia e hiperandrogenismo pudiera agravar lo anterior.^(5,36,49,55)

El papel del aumento de los andrógenos suprarrenales en el desarrollo del SOP no está claro, pero se pudiera explicar por los efectos de la hiperandrogenemia a nivel ovárico e hipotálamo-hipofisario, que induce disfunción en la foliculogénesis y las consecuencias que de ello derivan.^(5,8,50)

Disfunción hipotálamo-hipofisaria

La hipótesis que señala la disfunción neuroendocrina como el elemento primario en la fisiopatogénesis del SOP se desestima por la inconstancia del incremento de LH en estas mujeres, lo que dificulta que se le pueda atribuir un rol principal. Sin embargo, se acepta que puede ser la vía en algunos casos.

La ruta fisiopatogénica se origina en el aumento de la frecuencia y amplitud de los pulsos secretorios de GnRH y el subsiguiente incremento de LH. Se formulan como posibles responsables de estas alteraciones el aumento de la sensibilidad hipofisaria a la GnRH, el estímulo de la secreción mantenida de estrógenos sobre la síntesis de gonadotropinas o receptores de GnRH, la hiperinsulinemia, el aumento de la fracción libre de los IGF o la

disociación en las vías dopaminérgicas y opioidérgicas hipotalámicos (intrínseca o secundaria a otros factores).^(5,15,50,56)

La LH, principal regulador de la síntesis de andrógenos, estimula las células de la teca, donde induce la expresión de genes que codifican la actividad de las enzimas esteroidogénicas, lo que incrementa la síntesis de andrógenos y provoca trastornos en la foliculogénesis por las vías ya descritas. La hiperandrogenemia resultante agrava la disfunción neuroendocrina y crea un círculo vicioso.^(8,32,36)

Resistencia a la insulina

Se considera que la RI pudiera ser la alteración primaria solo en casos específicos, debido a que no es un hallazgo constante en las mujeres con SOP. No todas las mujeres con RI desarrollan SOP y existen estudios que sugieren que las anomalías intrínsecas en los ovarios y/o la secreción de gonadotropinas son un prerrequisito para que se manifiesten las acciones reproductivas de la insulina.⁽⁴⁷⁾ No obstante, se reconoce que cuando está presente agrava el SOP y tiene un rol cardinal en la patogenia de las alteraciones metabólicas, el incremento del riesgo de enfermedad aterosclerótica y las complicaciones tardías del síndrome.

La insulina actúa por estímulo directo en la esteroidogénesis y la foliculogénesis o de forma indirecta, potenciando la acción de la LH o favoreciendo la disfunción neuroendocrina.^(9,50) A nivel ovárico actúa a través de sus receptores propios o los de IGF que, por su similitud estructural, reconocen indistintamente ambas moléculas. El hiperinsulinismo incrementa la síntesis de IGF-1, el efecto de la FSH en la síntesis de receptores de LH en la granulosa y, en sinergia con la LH, promueve la actividad de la enzima citocromo P450-17alfa, la luteinización de la granulosa y la proliferación de las células de la teca y el intersticio. Funciona como una co-gonadotropina que modula la esteroidogénesis inducida por LH, causa hiperandrogenismo y favorece la anovulación. También puede alterar la expresión de genes vinculados al proceso meiótico del ovocito y afectar su calidad.^(9,47)

El exceso de insulina aumenta la liberación hipofisaria de LH basal y estimulada por GnRH, reduce la síntesis hepática de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y de IGF-BP (lo que condiciona aumento de la fracción libre de los andrógenos y la IGF, con mayor actividad biológica), aumenta la síntesis de andrógenos suprarrenales

mediada por ACTH y, por su acción adipogénica, favorece la obesidad y el estado pro inflamatorio. El efecto conjunto de hiperandrogenismo y obesidad empeora la RI y crea un círculo vicioso.^(9,47,50)

Contribución de los factores ambientales

Estos factores participan en la fisiopatología del SOP por varias vías provocando cambios epigenéticos, favoreciendo o exacerbando la obesidad, RI o disfunción neuroendocrina, induciendo disminución de SHBG y generando estrés oxidativo, estado pro inflamatorio o incremento de los niveles séricos de AGE.^(5,6,7,8,57)

La obesidad, aunque parece tener poca relevancia como factor primario en las formas típicas del SOP, se reconoce su importancia en las formas no típicas y como agravante en las formas típicas. El exceso de tejido graso contribuye a la síntesis de andrógenos a partir de formas débiles circulantes, la disminución en la síntesis hepática de SHBG, el desarrollo de hiperandrogenismo funcional adrenal y la producción de adipocinas que intervienen en la disfunción endocrina y metabólica.^(5-9,43) El sobrepeso de la madre en el embarazo es factor de riesgo para el desarrollo de SOP en la descendencia y para aborto, diabetes gestacional, hipertensión inducida por el embarazo, macrosomía o bajo peso al nacer.⁽⁵⁸⁾

El Bisfenol A, un factor que ha cobrado importancia creciente por su amplio empleo en artículos de uso común y su elevado potencial para la exposición humana⁽⁵⁹⁾ puede propiciar SOP ya que por su estructura fenólica se une al receptor de estrógenos y a SHBG, lo que incrementa la testosterona libre y la síntesis de andrógenos en la teca. Además, activa la transcripción de factores adipogénicos y sobre regula genes que estimulan la diferenciación del adipocito y la acumulación de lípidos, con lo que favorece la obesidad y la RI. Promueve un estado pro inflamatorio por inhibición de la producción de adiponectina y estímulo de la de IL-6 y TNF- α . La exposición intrauterina o neonatal se asocia a aumento de los pulsos de secreción de GnRH en la adultez y desarrollo de SOP.⁽⁶⁰⁾

La deficiencia de vitamina D, un hallazgo frecuente en mujeres con SOP, puede contribuir al síndrome porque condiciona RI, obesidad y alteraciones metabólicas y se asocia a incremento del acúmulo de AGE en las células foliculares y a alteración de las vías intracelulares que regulan el receptor de AMH y de FSH. Su suplementación mejora la

irregularidad menstrual, el desarrollo folicular y las tasas de embarazos, lo que puede considerarse una evidencia indirecta.^(7,8,61)

Hiperandrogenismo en el SOP

El exceso de actividad androgénica es la alteración hormonal más relevante en el SOP. Depende del aumento en su producción ovárica, suprarrenal y/o periférica, del incremento en la fracción biológicamente más activa (por la disminución de SHBG que deriva del hiperandrogenismo, la disminución relativa de estrógenos, la obesidad y/o la RI) y la disminución en la actividad de las aromatasas (que hace que la conversión a estradiol sea insuficiente para lograr el aclaramiento del exceso de androstenediona producida en la teca).^(6,7,8,36)

El hiperandrogenismo ovárico resulta del efecto conjunto de la disfunción de las células de la teca y su aumento en número. Lo primero determina mayor secreción basal de andrógenos (por la hiperactividad enzimática) y en respuesta a la estimulación con LH (por incremento de la sensibilidad a esta). El engrosamiento de la teca, dependiente de la hipersecreción de LH, polimorfismos genéticos que codifican una LH con mayor actividad biológica, la hiperinsulinemia y el efecto modulador de factores intraováricos (IGF-1, TNF α , TGB β y otros) determina que esta hiperproducción se multiplique.^(36,37,62)

La hiperandrogenemia se manifiesta por niveles séricos elevados de testosterona total, testosterona libre y/o androstenediona. En ocasiones existe incremento del sulfato de dihidroepiandrosterona (DHEAs), que sugiere contribución suprarrenal. Se presenta con amplias variaciones interindividuales en cuanto a intensidad, tipo y número de andrógenos elevados. En algunos casos puede no detectarse, lo que se explica por la disminución en los niveles de SHBG, que determina menor concentración de formas inactivas y enmascara la magnitud del exceso.^(9,36,37,63)

Alteraciones de la foliculogénesis

La foliculogénesis alterada es de los elementos fisiopatogénicos de mayor impacto en el SOP y el de más difícil comprensión por su extraordinaria complejidad y porque la evidencia es muy cambiante. El mecanismo específico permanece impreciso, pero se reconoce que intervienen variantes genéticas que condicionan disfunción intrínseca de las

células de la granulosa, la teca o el ovocito. También participan diversos factores intra y extraováricos que mediante interacciones endocrinas, paracrinas y autocrinas promueven un microambiente folicular que propicia anomalías en la foliculogénesis y la ovogénesis.^(5,6,7,8,43)

El exceso de folículos funcionales se postula que es resultado del incremento en el número de folículos reclutados, el deterioro en la selección del folículo dominante (que condiciona enlentecimiento del desarrollo) y el retardo en el proceso de muerte celular (que lleva a que tengan una sobrevivencia prolongada). La detención de la maduración y selección folicular se atribuye a una diferenciación prematura de los folículos, cuya causa aún no se entiende completamente. Se piensa que depende del exceso de andrógenos intraováricos, el aumento de la sensibilidad a LH, la resistencia relativa a FSH (intrínseca o secundaria al aumento de AMH) y el incremento en la relación intrafolicular de andrógenos/estrógenos.^(5,8,43)

El arresto, por un tiempo se pensó que dependía de una disfunción específica de las células foliculares, pero la evidencia actual apunta a que es secundario a la alteración de la esteroidogénesis.^(5,8,43) La inhibición de la atresia folicular se imputa a una modificación en los mecanismos apoptóticos, ya sea por predisposición genética o por acción de factores intra o extraováricos.^(7,43)

Entre los factores involucrados en el crecimiento y función folicular deficiente, el hiperandrogenismo intraovárico parece ser el elemento central. El exceso de andrógenos aumenta la expresión y actividad de sus propios receptores. Amplifica sus acciones y participa de forma directa o indirecta en la génesis de todas las alteraciones: la disfunción de las células de la granulosa, la luteinización prematura de la teca, el desarrollo del estroma, el incremento de la sensibilidad a la FSH, el reclutamiento folicular y el aumento de AMH inducidos por FSH, la inhibición en la selección del folículo dominante y el arresto folicular.^(5,7,43)

En monos, la administración de testosterona a dosis altas induce el crecimiento de gran número de folículos sin que alguno llegue a dominante y las células de la granulosa tienen aumento del receptor de FSH, altos índices de actividad mitótica y bajos índices de apoptosis.⁽⁶⁴⁾ Estudios básicos indican que los andrógenos ováricos elevados estimulan el crecimiento del folículo en etapa preantral y pueden inhibir la ovulación.^(55,65) En la clínica se demuestra el desarrollo de SOP secundario a otras causas de hiperandrogenismo.

La FSH parece tener un papel relevante en el aumento del reclutamiento folicular. Se ha demostrado que las células de la granulosa de mujeres anovuladoras con SOP son hiperrespondedoras a FSH en estadios iniciales del desarrollo folicular,⁽⁶⁶⁾ lo que hace suponer que es posible que ésta estimule el crecimiento del folículo en etapas más tempranas de lo que ocurre en condiciones normales.⁽⁶⁷⁾ Los andrógenos estimulan el crecimiento y la maduración folicular dependiente de FSH mediante la inducción genómica y no genómica de la expresión del FSHR en las células de la granulosa.^(43,65) Así, el aumento de la sensibilidad a FSH depende de la disfunción intrínseca y/o del hiperandrogenismo.^(7,43)

Se postula que la AMH podría desempeñar un rol esencial en la detención de la maduración y el deterioro en la selección folicular como contraparte de la FSH en la autorregulación fisiológica del crecimiento y la diferenciación folicular.^(43,68) El mecanismo para explicar el incremento de AMH en el SOP no está claro. Por un tiempo se pensó que dependía del hiperandrogenismo pero las evidencias actuales sugieren que es inducido por la FSH y que el exceso de andrógenos actúa de forma indirecta, mediante el aumento de la sensibilidad a FSH.^(43,69) Niveles séricos altos de AMH se relacionan con mayor número de folículos pequeños e incremento de testosterona y/o LH, niveles altos en el líquido folicular se asocian a disminución de la aromatización y la síntesis de estradiol, ovocitos inmaduros y menor tasa de fertilización.^(70,71) Se ha descrito un posible efecto estimulante de la AMH en la secreción de GnRH, que es independiente de los niveles séricos de andrógenos y FSH, lo que sugiere la posibilidad de que participe en el control de la secreción de LH y el círculo vicioso del SOP.^(72,73,74)

Los estrógenos se implican como otro posible factor vinculado al deterioro en la maduración folicular por el rol que desempeñan en la progresión del folículo antral a folículo terminal. Su producción depende de la acción de las aromatasas, cuya actividad está regulada por el gen CYP19 que es estimulado por FSH⁽⁷⁵⁾ y se inhibe por la AMH que anula la actividad inducida por FSH.⁽⁷⁶⁾ En presencia de estradiol se suprime el efecto estimulador de la FSH sobre la producción de AMH, lo cual no ocurre si la producción de este último es insuficiente.⁽⁴³⁾

Las complejas interrelaciones entre andrógenos, FSH, AMH y estrógenos parecen ser la clave en la vía fisiopatogénica de la foliculogénesis alterada del SOP. Para ayudar a

entenderlas, Dewailly y otros⁽⁴³⁾ proponen la teoría de los dos triángulos que se suceden cronológicamente, un modelo que no es exhaustivo, pero ofrece un esquema que facilita la comprensión de las vías fundamentales (Fig. 1).

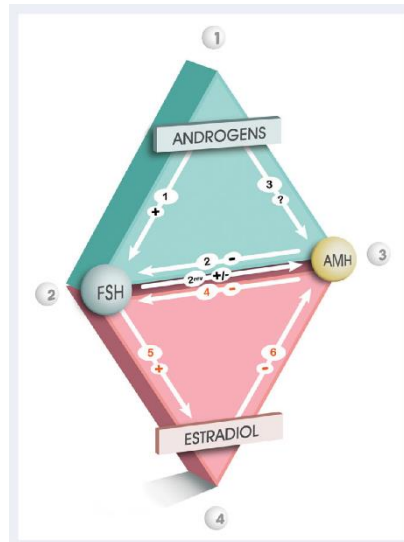


Fig. 1 - Teoría de los dos triángulos para explicar las interrelaciones entre andrógenos, FSH, AMH y estrógenos.

De acuerdo con esta teoría, en condiciones fisiológicas normales en la etapa de folículo preantral (triángulo 1) independiente de gonadotropinas, los andrógenos incrementan la sensibilidad a la FSH. Esta última induce la producción de AMH y, dado que la secreción de estradiol es baja, la expresión de AMH es máxima, lo que disminuye la acción de la FSH, inhibe el reclutamiento folicular dependiente de ésta y protege la reserva folicular. En la etapa de folículo antral (triángulo 2) dependiente de gonadotropinas, los andrógenos disminuyen. La FSH tiene un incremento paulatino que estimula la síntesis de estradiol, el que aumenta hasta alcanzar el umbral en el que induce la supresión de la secreción de AMH y el desarrollo y maduración folicular terminal.⁽⁴³⁾

Según este paradigma, en el SOP el triángulo 1 está sobredimensionado y el triángulo 2 es disfuncional. En la etapa preantral, la actividad androgénica excesiva hace que los folículos sean hipersensibles a la FSH por lo que es posible que ésta, en sinergia o potenciando la acción de factores intraováricos, estimule el crecimiento del folículo, el aumento en el reclutamiento y la producción excesiva de AMH. Durante la etapa antral, los andrógenos se

mantienen elevados, la deficiencia relativa de FSH, más la inhibición de su actividad por el incremento de AMH, alteran la expresión de las aromatasas y la síntesis de estradiol, por lo que no se logra inhibir la AMH, cuyo efecto protector se exagera y lleva a la consiguiente detención en el crecimiento y la diferenciación del folículo.⁽⁴³⁾

Entre otros factores, se le concede importancia a la LH. Por su papel en la hiperproducción de andrógenos, puede contribuir a todos los efectos mediados por éstos. La respuesta inapropiada a LH de las células de la granulosa de folículos pequeños determina su luteinización precoz que condiciona la detención del crecimiento de los folículos. El aumento de LH se asocia además a incremento de inhibina B y a procesos meióticos prematuros en los ovocitos.^(7,8,38,43,50)

Los niveles elevados de insulina circulante también se involucran como un factor de relevancia. Participan agravando el hiperandrogenismo, la disfunción de las células foliculares y las alteraciones en la calidad del ovocito. También por su contribución a la disfunción neuroendocrina y el aumento de LH, así como por sus efectos metabólicos y pro inflamatorios locales y sistémicos. La paradoja de la RI sistémica con hiperrespuesta folicular se explica porque la RI ovárica es selectiva (respeta las vías mitogénicas) y porque algunas de sus acciones en el ovario se ejercen a través de receptores de IGF1.^(5,8,47,41) Lo dicho sobre que la RI altera los procesos reproductivos solo si existe una predisposición genética previa responde el por qué no todas las mujeres con hiperinsulinemia son hiperandrogénicas.⁽⁴⁷⁾

La producción anormal de péptidos vinculados al control intraovárico se relaciona con exceso de andrógenos, crecimiento folicular lento, alteraciones en la calidad ovocitaria y/o disfunción ovulatoria.^(5,7,8,77) Los IGF provenientes de la granulosa son potentes estimuladores del crecimiento folicular, mientras que el aumento del IGF-1 secretado por la teca induce detención del crecimiento.⁽⁷⁸⁾ El incremento de EGF en el líquido folicular inhibe la síntesis de estrógenos.⁽⁷⁹⁾ El aumento de folistatina bloquea la actividad estimuladora de la activina en el desarrollo del folículo y la maduración de los ovocitos.⁽⁷⁾ Las inhibinas suprimen la producción de FSH y estimulan la de andrógenos.^(70,78,79)

Los niveles elevados de BMP-15 derivado de ovocitos, TNF- α , interleucinas y de especies reactivas de oxígeno en el líquido folicular, así como la disminución de GDF-9, VEGF, NGF y la acumulación de AGE o EROS en las células de la teca y la granulosa están

estrechamente asociados a anomalías del desarrollo de los ovocitos y alteraciones de la foliculogénesis.^(67,70,78,79,80) El incremento de las BMP procedentes de la teca estimula la secreción de AMH.⁽⁸¹⁾ Más recientemente se sugiere un papel potencial de las kisspeptinas producidas localmente, de biomoléculas relacionadas con el metabolismo de los carbohidratos, los lípidos o las proteínas y del aumento de homocisteína.⁽⁷⁾

Sobre la inhibición de la atresia folicular en otro tiempo se especuló que los genes de “sobrevivencia” bcl2 y mdm2 están sobreexpresados en las células de la granulosa de mujeres con SOP.⁽⁸²⁾ Hoy día se propone que depende de reguladores intraováricos con funciones antiapoptóticas como el aumento intrafolicular de AMH, TNF- α , proteínas de membrana Fas o chaperonas moleculares como las proteínas de choque térmico.^(7,78,83)

Relación con las manifestaciones clínicas

En este sentido se puede señalar en primer lugar que la gran variabilidad en la expresión clínica del SOP se corresponde con la falta de uniformidad en la presencia de los factores involucrados en la etiopatogenia del síndrome que, es heterogénea.^(5,6,7,8,9) Esto permite explicar la variedad de fenotipos, la ausencia de elementos distintivos del SOP en algunas pacientes y las particularidades que se observan en la respuesta terapéutica.^(84,85)

El hiperandrogenismo clínico depende de la magnitud de la hiperandrogenemia, el tipo de andrógeno predominante y el grado de actividad biológica de estos. No siempre es proporcional a los niveles de andrógenos circulantes, lo que se imputa a anomalías genéticas en el receptor de andrógenos que disminuyen su actividad, variaciones en los niveles de SHBG o influencias étnicas.^(5,7) La pubarquia prematura es más frecuente cuando existe un componente adrenal en el origen del SOP o RI y sobrepeso.^(7,85) Se señala como elemento de importancia terapéutica que el hiperandrogenismo del SOP es funcional y dependiente de LH, por lo que cualquier intervención que suprima ésta puede suprimirlo.⁽⁵⁾

La presencia de hiperprolactinemia en el SOP no tiene una definición clara, aunque se ha intentado explicar de diferentes maneras. En teoría, el SOP puede condicionar hiperproducción de prolactina por el efecto estimulador de los estrógenos circulantes crónicamente elevados o la disminución del tono dopaminérgico del eje hipotálamo-hipofisario, pero esto no ha podido probarse consistentemente.⁽³³⁾ Al mismo tiempo, la hiperprolactinemia puede inducir un SOP secundario por sus efectos en la síntesis de

andrógenos y la secreción de gonadotropinas, lo cual se señala como un hallazgo frecuente y un mecanismo más probable.⁽⁸⁶⁾

Las alteraciones en la foliculogénesis provocan hiperandrogenismo, anovulación y morfología ovárica poliquística (MOP). Se expresan clínicamente por hirsutismo, acné, alopecia androgénica, trastornos menstruales, infertilidad, riesgo de aborto, síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO) o resistencia a la inducción de ovulación.⁽⁵⁾ El riesgo de hiperplasia y carcinoma endometrial se relaciona con la obesidad, el hiperandrogenismo, el hiperestrinismo relativo y la infertilidad.⁽⁷⁾

La MOP no es patognomónica del SOP, se observa en otros trastornos que cursan con hiperandrogenismo y en alrededor del 30 % de las mujeres con función ovárica normal.⁽⁸⁷⁾ Su frecuencia es mayor en adolescentes y disminuye en la mediana edad.⁽⁸⁷⁾ Algunos autores opinan que cuando se presenta de forma aislada puede tratarse de una variante menor del espectro fenotípico del síndrome o una etapa temprana en el continuo natural del SOP.⁽⁴⁷⁾ El número de folículos observables por ecografía obedece a la cantidad de folículos funcionales y es proporcional a las concentraciones séricas de AMH.⁽⁸⁸⁾ El aumento del volumen ovárico se explica por el exceso de folículos y el engrosamiento del estroma.⁽⁸⁹⁾

La infertilidad depende, además de la anovulación, de las anomalías en la calidad de los ovocitos y alteraciones en el funcionamiento y receptividad del endometrio, las que se atribuyen a trastornos genéticos o al hiperandrogenismo, el exceso de LH, la secreción de péptidos locales, la RI y/o la obesidad.^(22,77,90) El riesgo de desarrollar SHEO o resistencia a la inducción de la ovulación se imputa a la respuesta folicular aberrante a gonadotropinas y a variaciones en el tono de la AMH.⁽⁴³⁾ Para el SHEO se postula que el aumento suprafisiológico de FSH derivado de la administración exógena supera el efecto inhibitorio de la AMH, y los folículos, por el incremento intrínseco en el número y la sensibilidad de los FSHR.⁽⁴³⁾ También se señala que pueden presentarse polimorfismos en genes que determinan reducción de la unión de la AMH a sus receptores y condicionan mayor sensibilidad folicular a la FSH.⁽⁹¹⁾ La resistencia a la inducción de la ovulación es mayor en pacientes con hipertecosis (variante grave del SOP), RI severa o niveles séricos persistentemente elevados de LH.⁽⁵⁰⁾

El riesgo aumentado de aborto no tiene una etiología clara. El sobrepeso corporal es un factor de riesgo bien establecido y se sugiere la posible contribución de las alteraciones en

la calidad y función del ovocito, la disminución en la expresión de moléculas de implantación como la integrina α y la glicodelina o alteraciones de factores locales derivadas del hiperandrogenismo y/o RI.^(7,92) Las complicaciones gestacionales se relacionan con el hiperandrogenismo materno y placentario, niveles elevados de AMH durante el embarazo, RI y obesidad, que condicionan alteraciones en el metabolismo de la glucosa, la vascularización uterina o aumento de citocinas proinflamatorias (IL, TNF α) en el citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto.^(7,93,94) El parto prematuro y cesárea se asocian a estas complicaciones⁽⁹⁵⁾ y el bajo peso al nacer a RI, obesidad materna o diabetes gestacional.⁽²⁶⁾ La mayor prevalencia de diabetes mellitus, dislipidemias o estado proinflamatorio en mujeres con SOP se imputa a la RI, la obesidad, otros factores ambientales o a modificaciones genéticas específicas para estos trastornos.^(6,7,96,97) El riesgo de enfermedad aterosclerótica se relaciona con las alteraciones anteriores.^(96,98) El fenotipo clásico del SOP expresa más manifestaciones metabólicas⁽⁹⁶⁾ y las variantes metabólicas severas se asocian a peor pronóstico reproductivo.⁽⁹⁹⁾ La pérdida de peso mejora el perfil metabólico, los trastornos menstruales, la tasa de ovulación y embarazo, las complicaciones gestacionales y perinatales.^(29,100)

Conclusiones

La fisiopatología del SOP es tan compleja como apasionante. Muchas cuestiones permanecen sin esclarecerse, pero se tiene cada vez más conocimiento que aporta luz a los enigmas que aún persisten y a la comprensión de fenómenos previamente desconocidos. Existe la convicción creciente de que la alteración central en el origen y desarrollo del síndrome es ovárica y que la heterogeneidad en todos sus elementos es una característica distintiva del mismo.

Conocer la gran diversidad de factores y mecanismos que intervienen en su etiología y patogenia es fundamental, además, por su utilidad práctica para entender las amplias implicaciones del síndrome, su variabilidad clínica, la necesidad del manejo médico individualizado, la relevancia de la prevención de las complicaciones y como sustento teórico para elegir entre las opciones terapéuticas o perfeccionar aquellas para las que aún no existe una solución efectiva.

Referencias bibliográficas

1. Fenichel P, Rougier C, Hieronimus S, Chevalier N. Which origin for polycystic ovaries syndrome: Genetic, environmental or both? *Ann Endocrinol (París)*. 2017;78(3):176-85. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2017.04.024>
2. Blesson CS, Chappell NR. Polycystic Ovary Syndrome: A Multifaceted Enigma. *Endocrinol Diabetes Open Access*. 2018 [acceso: 27/12/2021];1(1):102-4. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/328550469_Polycystic_Ovary_Syndrome_A_Multifaceted_Enigma
3. Raperport C, Homburg R. The Source of Polycystic Ovarian Syndrome. *Clin Med Insights Reprod Health*. 2019;13. DOI: <https://doi.org/10.1177/1179558119871467>
4. Charifson MA, Trumble BC. Evolutionary origins of polycystic ovary syndrome: An environmental mismatch disorder. *Evol Med Public Health*. 2019;2019(1):50-63. DOI: <https://doi.org/10.1093/emph/eoz011>
5. Ablan Candia F. Fisiopatología del síndrome de ovario poliquístico. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2016 [acceso: 27/12/2021];76(Supl 1):S17-24. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_issuetoc&pid=0048-773220160003&lng=es&nrm=iso
6. Barba Evia JR. Síndrome de ovario poliquístico. *Rev Mex Patol Clin Med Lab*. 2019 [acceso: 27/12/2021];66(2):107-23. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=89321>
7. De Leo V, Musacchio MC, Cappelli V, Massaro MG, Morgante G, Petraglia F. Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016;14(1):38-55. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12958-016-0173-x>
8. Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol*. 2018;132:321-36. DOI: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002698>
9. Vallejo Hernández R, Rosa González ME, Gómez González del Tánago P, Ortega Polar E, Panadero Carlavilla FJ. Síndrome de ovario poliquístico. *Panorama Actual Med*. 2019 [acceso: 27/12/2021];43(421):180-4. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6873846>
10. Ovies G, Sardiñas I, Monteagudo G, Martínez de Santelices A, Lardoext R. Agregación familiar de causa genética en familiares de primer grado de mujeres con síndrome de

ovarios poliquísticos. Rev Cubana Endocrinol. 2015 [acceso: 27/12/2021];26(1):21-32.

Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532015000100003

11. Abbott DH, Dumesic DA, Levine JE. Hyperandrogenic Origins of Polycystic Ovary Syndrome – Implications for Pathophysiology and Therapy. Expert Rev Endocrinol Metab. 2019;14(2):131-43. DOI: <https://doi.org/10.1080/17446651.2019.1576522>

12. Mykhalchenko K, Lizneva DL, Trofimova T, Walker W, Suturina L, Diamond MP, *et al.* Genetics of the polycystic ovary syndrome. Expert Rev Mol Diagn. 2017;17(7):723-33. DOI: <https://doi.org/10.1080/14737159.2017.1340833>

13. Crespo RP, Bachega TA, Mendonça BB, Gomes LG. An update of genetic basis of PCOS pathogenesis. Arch Endocrinol Metab. 2018;62(3):352-61. DOI: <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000049>

14. Hiam D, Moreno A, Teede HJ, Laven JS, Stepto NK, Moran LJ, *et al.* The Genetics of Polycystic Ovary Syndrome: An Overview of Candidate Gene Systematic Reviews and Genome-Wide Association Studies. J Clin Med. 2019;8(10):1606. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm8101606>

15. Shaaban Z, Khoradmehr A, Jafarzadeh MR, Tamadon A. Pathophysiological mechanisms of gonadotropins and steroid hormones related genes in etiology of polycystic ovary syndrome. Iran J Basic Med Sci. 2019;22:3-16. DOI: <https://doi.org/10.22038/ijbms.2018.31776.7646>

16. Khatun M, Arffman RK, Lavogina D, Kangasniemi M, Laru J, Ahtikoski A, *et al.* Women with polycystic ovary syndrome present with altered endometrial expression of stanniocalcin-1. Biol Reprod. 2020;102(2):306-15. DOI: <https://doi.org/10.1093/biolre/ioz180>

17. Dapas M, Dunaif A. The contribution of rare genetic variants to the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. Curr Opin Endocr Metab Res. 2020;12:26-32. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coemr.2020.02.011>

18. Zhang J, Bao Y, Zhou X, Zheng L. Polycystic ovary syndrome and mitochondrial dysfunction. Reprod Biol Endocrinol. 2019;17(1):67. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12958-019-0509-4>

19. Day F, Karaderi T, Jones MR, Meun C, He C, Drong A, *et al.* Large-Scale Genome-Wide Meta Analysis of Polycystic Ovary Syndrome Suggests Shared Genetic Architecture for Different Diagnosis Criteria. *PLoS Genet.* 2018;14(12):e1007813. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007813>
20. Li S, Zhu D, Duan H, Tan Q. The epigenomics of polycystic ovarian syndrome: from pathogenesis to clinical manifestations. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(12):942-6. DOI: <https://doi.org/10.1080/09513590.2016.1203409>
21. Risal S, Pei Y, Lu H, Manti M, Fornes R, Pui HP, *et al.* Prenatal androgen exposure and transgenerational susceptibility to polycystic ovary syndrome. *Nat Med.* 2019;25(12):1894-1904. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0666-1>
22. Carrasco A, Recabarren MP, Rojas PP, Gutiérrez M, Morales K, Sir Petermann, *et al.* Prenatal testosterone exposure disrupts insulin secretion and promotes insulin resistance. *Sci Rep.* 2020;10(1):404. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-57197-x>
23. Sadrzadeh S, Hui EV, Schoonmade LJ, Painter RC, Lambalk CB. Birthweight and PCOS: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Open.* 2017;2017(2):hox010. DOI: <https://doi.org/10.1093/hropen/hox010>
24. Valgeirsdottir H, Vanky E, Sundström I, Roos N, Løvvik TS, Stephansson O. Prenatal exposures and birth indices, and subsequent risk of polycystic ovary syndrome: a national registry-based cohort study. *BJOG.* 2019;126(2):244-51. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15236>
25. Bell GA, Sundaram R, Mumford SL, Park H, Mills J, Bell EM, *et al.* Maternal polycystic ovarian syndrome and early offspring development. *Hum Reprod.* 2018;33(7):1307-15. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dey087>
26. Vanky E, Hanem DG, Abbott DH. Children born to women with polycystic ovary syndrome short and long term impacts on health and development. *Fertil. Steril.* 2019;111(6):1065-75. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.03.015>
27. Dere KA, Koffi KG, Niamke AG, Bitá DV, Manhan KE, Tiahou G. Polycystic ovary syndrome: Impact of obesity and aging on the profile of gonadotrophin and adrenal hormones. *Int J Med Sci.* 2018;10(7):79-85. DOI: <https://doi.org/10.5897/IJMMS2018.1348>

28. Barber TM, Hanson P, Weickert MO, Franks S. Obesity and Polycystic Ovary Syndrome: Implications for Pathogenesis and Novel Management Strategies. *Clin Med Insights Reprod Health*. 2019;13. DOI: <https://doi.org/10.1177/1179558119874042>
29. Kite C, Lahart IM, Afzal I, Broom DR, Randeve H, Kyrou I, *et al.* Exercise, or exercise and diet for the management of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2019;8(1):51-79. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13643-019-0962-3>
30. Kshetrimayum C, Sharma A, Mishra VV, Kumar S. Polycystic ovarian syndrome: Environmental/occupational, lifestyle factors; an overview. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2019;20(4):255-63. DOI: <https://doi.org/10.4274/jtgga.galenos.2019.2018.0142>
31. Li Y, Zhang MW, Wang YJ. Association between the persistent organic pollutants and polycystic ovary syndrome: A protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(34):e16948. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016948>
32. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, *et al.* Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16057. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.57>
33. Delcour C, Robin G, Young J, Dewailly D. PCOS and Hyperprolactinemia: what do we know in 2019? *Clin Med Insights Reprod Health*. 2019;13:1179558119871921. DOI: <https://doi.org/10.1177/1179558119871921>
34. Rosenfield RL, Barnes RB, Cara JF, Lucky AW. Dysregulation of cytochrome P450c17 alpha as the cause of polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril*. 1990 [acceso: 27/12/2021];53(5):785-91. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0015028216535109?via%3Dihub>
35. Peng HM, Im SC, Pearl NM, Turcu AF, Rege J, Waskell L, *et al.* Cytochrome b5 Activates the 17,20-Lyase Activity of Human Cytochrome P450 17A1 by Increasing the Coupling of NADPH Consumption to Androgen Production. *Biochemistry*. 2019;55(31):4356-65. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.6b00532>
36. Ventura E, Hernández M. La esteroidogénesis en el síndrome de ovarios poliquisticos. *Gac Med Mex*. 2019;155(2):184-90. DOI: <https://doi.org/10.24875/GMM.18003955>
37. Rodriguez V, Bertoldo MJ. The Mechanism of Androgen Actions in PCOS Etiology. *Med. Sci*. 2019;7(9):89-101. DOI: <https://doi.org/10.3390/medsci7090089>

38. Franks S, Stark J, Hardy K. Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2008;14(4):367-78. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmn015>
39. Guedikian AA, Lee AY, Grogan TR, Abbott DH, Largaespada K, Chazenbalk GD, *et al.* Reproductive and metabolic determinants of granulosa cell dysfunction in normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2018;109(3):508-15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.11.017>
40. Hu J, Tang T, Zeng Z, Wu J, Tan X, Yan J. The expression of small RNAs in exosomes of follicular fluid altered in human polycystic ovarian syndrome. *Peer J.* 2020;8:e8640. DOI: <https://doi.org/10.7717/peerj.8640>
41. Liu C, Peng J, Matzuk MM, Yao HH. Lineage specification of ovarian theca cells requires multicellular interactions via oocyte and granulosa cells. *Nat Commun.* 2015;6:6934. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms7934>
42. Chappell NR, Zhou B, Schutt AK, Gibbons WE, Blesson CS. Prenatal androgen induced lean PCOS impairs mitochondria and mRNA profiles in oocytes. *Endocr Connect.* 2020;9(3):261-70. DOI: <https://doi.org/10.1530/EC-19-0553>
43. Dewailly D, Robin G, Peigne M, Decanter C, Pigny P, Catteau S. Interactions between androgens, FSH, anti-Müllerian hormone and estradiol during folliculogenesis in the human normal and polycystic ovary. *Hum Reprod Update.* 2016;22(6):709-24. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw027>
44. Vitale SG, Riemma G, Cianci A. Antimüllerian hormone in polycystic ovarian syndrome: from a key role in the pathogenesis to a sentinel for pre-term birth prediction. *Fertil Steril.* 2020;113(2):335-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.10.036>
45. Tata B, Mimouni NE, Barbotin AL, Malone SA, Loyens A, Pigny P, *et al.* Elevated prenatal anti-Müllerian hormone reprograms the fetus and induces polycystic ovary syndrome in adulthood. *Nat Med.* 2018;24(6):834-6. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0035-5>
46. Azhary JM, Harada M, Kunitomi C, Kusamoto A, Takahashi N, Nose E, *et al.* Androgens Increase Accumulation of Advanced Glycation End Products in Granulosa Cells by Activating ER Stress in PCOS. *Endocrinology.* 2020;161(2):bqaa015. DOI: <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa015>

47. Diamanti E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev.* 2012;33(6):981-1030. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2011-1034>
48. Franik G, Bizoń A, Włoch S, Pluta D, Blukacz Ł, Milnerowicz H, *et al.* The effect of abdominal obesity in patients with polycystic ovary syndrome on metabolic parameters. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017 [acceso: 27/12/2021];21(21):4755-61. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29164590/>
49. Sanchez Gaitan E. Actualización del manejo de síndrome de ovario poliquístico. *Rev Med. Sinerg.* 2019 [acceso: 27/12/2021];4(12):e322. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/322>
50. Orrego A. Updated Approach to the Pathophysiology, Classification and Genetics of Polycystic Ovarian Syndrome. *RCEDM.* 2019 [acceso: 27/12/2021];6(2):101-6. Disponible en: <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/view/484>
51. Chang RJ. The reproductive phenotype in polycystic ovary syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3(10):688-95. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0637>
52. Mueller A, Gooren LJ, Naton S, Cupisti S, Beckmann MW, Dittrich R. Prevalence of polycystic ovary syndrome and hyperandrogenemia in female-to-male transsexuals. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(4):1408-11. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2808>
53. Ma Y, Andrisse S, Chen Y, Childress S, Xue P, Wang Z, *et al.* Androgen Receptor in the Ovary Theca Cells Plays a Critical Role in Androgen-Induced Reproductive Dysfunction. *Endocrinology.* 2017;158(1):98-108. DOI: <https://doi.org/10.1210/en.2016-1608>.
54. Hirshfeld J, Barnes RB, Ehrmann DA, Caruso A, Mortensen MM, Rosenfield RL. Characterization of functionally typical and atypical types of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1587-94. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2248>
55. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocr Rev.* 2016;37(5):467-520. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2015-1104>
56. Moore AM, Campbell RE. The neuroendocrine genesis of polycystic ovary syndrome: A role for arcuate nucleus GABA neurons. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016;160:106-17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.10.002>

57. Carvalho LM, dos Reis FM, Candido AL, Nunes FF, Ferreira CN, Gomes KB. Polycystic Ovary Syndrome as a systemic disease with multiple molecular pathways: a narrative review. *Endocr Regul.* 2018;52(4):208-21. DOI: <https://doi.org/10.2478/enr-2018-0026>
58. Bahri M, Boyle JA, Tay CT, Vanky E, Teede HJ, Joham AE, *et al.* Polycystic ovary syndrome and adverse pregnancy outcomes: Current state of knowledge, challenges and potential implications for practice. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;88(6):761-9. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.13579>
59. Wedel Herrera K. Disruptores endocrinos: un riesgo para la salud reproductiva. *Rev Med Sinerg.* 2019 [acceso: 27/12/2021];4(6):24-30. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/242>
60. Palioura E, Kandaraki E, Diamanti E. Endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome: a focus on Bisphenol A and its potential pathophysiological aspects. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2014;17(3):137-44. DOI: <https://doi.org/10.1515/hmbci-2014-0003>
61. Lumme J, Sebert S, Pesonen P, Piltonen T, Järvelin MR, Herzig KH, *et al.* Vitamin D Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Population-Based Study. *Nutrients.* 2019;11(11):2831. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11112831>
62. Deswal R, Nanda S, Dang AS. Association of Luteinizing hormone and LH receptor gene polymorphism with susceptibility of Polycystic ovary syndrome. *Syst Biol Reprod Med.* 2019;65(5):400-8. DOI: <https://doi.org/10.1080/19396368.2019.1595217>
63. Acosta Cedeño A, Monteagudo Peña G, Menocal Alayón A. Patrón Hormonal de mujeres con diagnóstico clínico y ecográfico del síndrome de ovarios poliquísticos. *Rev Cubana Endocrinol.* 2004 [acceso: 27/12/2021];15(2):1561-2953. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532004000200003
64. Vendola KA, Zhou J, Adesanya OO, Weil SJ, Bondy CA. Androgens stimulate early stages of follicular growth in the primate ovary. *J Clin Invest.* 1998;101(12):2622-9. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI2081>
65. Sen A, Prizant H, Light A, Biswas A, Hayes E, Lee HJ, *et al.* Androgens regulate ovarian follicular development by increasing follicle stimulating hormone receptor and microRNA-125b expression. *Proc Natl Acad Sci.* 2014;111(8):3008-13. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1318978111>

66. Erickson GF, Magoffin DA, Garzo VG, Cheung AP, Chang RJ. Granulosa cells of polycystic ovaries: are they normal or abnormal? *Hum Reprod.* 1992;7(3):293-9. DOI: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a137638>
67. Hsueh AJ, Kawamura K, Cheng Y, Fauser BC. Intraovarian control of early folliculogenesis. *Endocr Rev.* 2015;36(1):1-24. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2014-1020>
68. Pellatt L, Rice S, Dilaver N, Heshri A, Galea R, Brincat M, *et al.* Anti-Mullerian hormone reduces follicle sensitivity to follicle-stimulating hormone in human granulosa cells. *Fertil Steril.* 2011;96(5):1246-51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.08.015>
69. Alebić MŠ, Stojanović N, Duhamel A, Dewailly D. The phenotypic diversity in per-follicle anti-Müllerian hormone production in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2015;30(8):1927-33. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dev131>
70. Dumesic DA, Abbott DH. Implications of polycystic ovary syndrome on oocyte development. *Semin Reprod Med.* 2008;26(1):53-61. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-2007-992925>.
71. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Artenisio AC, *et al.* Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update.* 2010;16(2):113-30. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp036>
72. Cimino I, Casoni F, Liu X, Messina A, Parkash J, Jamin SP, *et al.* Novel role for anti-Mullerian hormone in the regulation of GnRH neuron excitability and hormone secretion. *Nat Commun.* 2016;12(7):10055. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms10055>
73. Le MT, Le VN, Le DD, Nguyen VQ, Chen C, Cao NT. Exploration of the role of anti-Mullerian hormone and LH/FSH ratio in diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;90(4):579-85. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.13934>
74. Teede H, Misso M, Tassone EC, Dewailly D, Ng EH, Azziz R, *et al.* Anti-Müllerian Hormone in PCOS: A Review Informing International Guidelines. *Trends Endocrinol Metab.* 2019;30(7):467-78. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.04.006>
75. Stocco C. Aromatase expression in the ovary: hormonal and molecular regulation. *Steroids.* 2008;73(5):473-87. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.esteroides.2008.01.017>

76. Chang HM, Klausen C, Leung PC. Anti-Mullerian hormone inhibits follicle-stimulating hormone-induced adenylyl cyclase activation, aromatase expression, and estradiol production in human granulosa-lutein cells. *Fertil Steril*. 2013;100(2):585-92.e1. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.04.019>
77. Decanter C. Oocyte Quality in PCOS. *Infertility in Women with Polycystic Ovary Syndrome*. *Sprin Intern Publis Switzer*. 2018;31-9. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-45534-1>
78. Giovanni P, Monteleone P, Parisen MR, Matteucci C, Ruggiero M, Cela V, *et al*. Growth factors and folliculogenesis in polycystic ovary patients. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2007;2(2):215-23. DOI: <https://doi.org/10.1586/17446651.2.2.215>
79. Qiao J, Feng HL. Extra and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence. *Hum Reprod Update*. 2011;17(1):17-33. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq032>
80. Piomboni P, Focarelli R, Capaldo A, Stendardi A, Cappelli V, Cianci A, *et al*. Protein modification as oxidative stress marker in follicular fluid from women with polycystic ovary syndrome: the effect of inositol and metformin. *J Assist Reprod Genet*. 2014;31(10):1269-76. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10815-014-0307-z>
81. Estienne A, Pierre A, di Clemente N, Picard JY, Jarrier P, Mansanet C, *et al*. Anti-Mullerian hormone regulation by the bone morphogenetic proteins in the sheep ovary: deciphering a direct regulatory pathway. *Endocrinology*. 2015;156(1):301-13. DOI: <https://doi.org/10.1210/en.2014-1551>
82. Hsueh AJ, Billig H, Tsafiriri A. Ovarian follicle atresia: a hormonally controlled apoptotic process. *Endocr Rev*. 1994;15(6):707-24. DOI: <https://doi.org/10.1210/edrv-15-6-707>
83. Seifer DB, Merhi Z. Is AMH a regulator of follicular atresia? *J Assist Reprod Genet*. 2014;31(11):1403-7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10815-014-0328-7>
84. Rosa AC. Conceito, epidemiologia e fisiopatologia aplicada à prática clínica. Síndrome dos ovários policísticos. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2018. pp. 1-15.
85. Vázquez JC, Calero JL, Carías JP, Monteagudo G. Correspondencia clínica, hormonal y ecográfica en el diagnóstico del síndrome de ovarios poliquísticos. *Rev. Cubana*

- Endocrinol. 2016 [acceso: 27/12/2021];27(1):1561-2953. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532016000100002
86. Kyritsi EM, Dimitriadis GK, Angelousi A, Mehta H, Shad A, Mytilinaiou M, *et al.* The value of prolactin in predicting prolactinoma in hyperprolactinaemic polycystic ovarian syndrome. *Eur J Clin Invest.* 2018;48(7):e12961. DOI: <https://doi.org/10.1111/eci.12961>
87. Mendoza Rivas AO. Diagnóstico ecográfico del síndrome de ovario poliquístico. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2016 [acceso: 27/12/2021];76(Supl 1):S35-8. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_issuetoc&pid=0048-773220160003&lng=es&nrm=iso
88. Capece E, Pelanda M, Dicugno M, González E, Buongiorno G, Corazza N, *et al.* La hormona antimülleriana como marcador de función ovárica. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2016 [acceso: 27/12/2021];53(3):106-13. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0326461016300377>
89. Dumont A, Plouvier P, Dewailly D. Follicle Excess and Abnormalities in Women with PCOS: Pathophysiology, Assessment and Clinical Role. *Infertility in Women with Polycystic Ovary Syndrome. Sprin Intern Publis Switzer.* 2018:89-105. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-45534-1>
90. Benagiano G, Bianchi P, Brosens I. Endometrial Receptivity in PCOS. *Infertility in Women with Polycystic Ovary Syndrome. Sprin Intern Publis Switzer.* 2018:41- 60. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-45534-1>
91. Kevenaar ME, Themmen AP, Laven JS, Sonntag B, Fong SL, Uitterlinden AG, *et al.* Anti-Müllerian hormone and anti-Müllerian hormone type II receptor polymorphisms are associated with follicular phase estradiol levels in normo-ovulatory women. *Hum Reprod.* 2007;22(6):1547-54. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dem036>
92. Giudice LC. Endometrium in PCOS: Implantation and predisposition to endocrine CA. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20(2):235-44. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2006.03.005>
93. Hu KL, Liu FT, Xu H, Li R, Qiao J. High antimüllerian hormone levels are associated with preterm delivery in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2020 ;113(2):444-452. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.09.039>

94. Yao K, Bian C, Zhao X. Association of polycystic ovary syndrome with metabolic syndrome and gestational diabetes: Aggravated complication of pregnancy. *Exp Ther Med*. 2017;14(2):1271-6. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4642>
95. Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2006;12(6):673-83. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dml036>
96. Escobar HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(5):270-84. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.24>
97. Orio F, Muscogiuri G, Nese C, Palomba S, Savastano S, Tafuri D, *et al*. Obesity, type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease risk: an uptodate in the management of polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;207:214-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.08.026>
98. Carmenate Pérez JV, Monteagudo Peña G, Peix González A, Quiroz Luis JJ, Ovies Carballo G, González Domínguez N. Enfermedad cardiovascular subclínica en mujeres de edad mediana con síndrome de ovario poliquistico. *Rev Cubana Cardiol Cirug Cardiovasc*. 2017 [acceso: 27/12/2021];23(1):1561-2937. Disponible en: <http://revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/678>
99. Richards JS, Ren YA, Candelaria N, Adams JE, Rajkovic A. Ovarian follicular theca cell recruitment, differentiation, and impact on fertility: 2017. *Endocrine Reviews*. 2018;39(1):1-20. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2017-00164>
100. Silvestrim RL, Bos A, Roos ML, Frantz N. The Effects of Overweight and Obesity on Assisted Reproduction Technology Outcomes. *JBRA Assisted Reproduction*. 2019;23(3):281-6. DOI: <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20190005>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.