



UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
FACULTAD DE MEDICINA.
DEPARTAMENTO DE HISTOLOGÍA Y EMBRIOLOGÍA.



MONOGRAFÍA.

SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO Y PROGRAMACIÓN FETAL

CICLO DE METODOLOGÍA CIENTÍFICA II.

CCGI- 6° AÑO.

MONTEVIDEO, 2015

EQUIPO:

- Alonso, Cecilia.
- Aristarán, Carolina.
- Ávila, Esthefani.
- Bermolen, Virginia.
- Tihista, Ana.

ORIENTADOR:

Gabriel Anesetti.

Departamento de Histología y Embriología.

ÍNDICE.

Resumen.....	pág. 3
Introducción y Justificación.....	pág. 4
Materiales y Métodos.....	pág. 5
Etiopatogenia.....	pág. 6
Presentación clínica.....	pág. 8
El SOP, el exceso de andrógenos y la programación fetal. Modelos animales.....	pág. 9
Factores genéticos e inmunológicos asociados al SOP.....	pág. 14
Conclusiones.....	pág. 17
Referencias Bibliográficas.....	pág. 18
Agradecimientos.....	pág. 22

SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO Y PROGRAMACIÓN FETAL.

RESUMEN.

El presente trabajo es una revisión bibliográfica sobre el tema síndrome de ovario poliquístico asociado a la programación fetal.

El síndrome de ovario poliquístico es un trastorno muy frecuente en las mujeres en edad reproductiva. En su patogenia influyen factores genéticos asociados a múltiples factores ambientales. El hiperandrogenismo durante la vida fetal es el que se ha visto más vinculado al desarrollo de dicho síndrome.

No existen animales en los que este síndrome se desarrolle espontáneamente. En animales de experimentación se induce un síndrome similar, desarrollando un ambiente hiperandrogénico durante la gestación produciendo una programación fetal. De estos modelos animales se desprende que la exposición a un exceso de andrógenos durante el embarazo, determina en la descendencia femenina características similares a las encontradas en mujeres con síndrome de ovario poliquístico; como subfertilidad, alteraciones en el ciclo reproductivo, ovarios poliquísticos, alteraciones en el perfil lipídico y en la homeostasis insulina-glucosa. Estas manifestaciones difieren según el tiempo de exposición a andrógenos y la etapa de la gestación en la que ésta ocurre.

Los factores genéticos juegan un papel muy importante en el desarrollo del síndrome de ovario poliquístico, no conociéndose aún la totalidad de genes que tienen un rol en su etiopatogenia. Los genes que se han vinculado con más fuerza son aquellos que influyen en el sistema endócrino, como los relacionados con la secreción y acción de la insulina, de gonadotrofinas y andrógenos. Los factores inmunológicos también juegan un papel importante, entre éstos se pueden destacar los mediadores inflamatorios.

En el futuro, es necesario realizar más investigaciones, para determinar si existen factores protectores sobre los cuales se pueda actuar con el fin de contribuir a su prevención, además de tratamientos exitosos para disminuir el hiperandrogenismo durante la gestación y de esta forma disminuir su incidencia y repercusiones.

PALABRAS CLAVE:

Síndrome de ovario poliquístico.

Programación fetal.

Hiperandrogenismo.

INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) es la endocrinopatía más frecuente en las mujeres en edad reproductiva (1). Su prevalencia varía entre un 6% y un 15% (2). Este síndrome fue descrito por primera vez por los doctores Stein y Leventhal en el año 1935, quienes analizaron a siete pacientes con amenorrea, hirsutismo, obesidad y ovarios con "degeneración quística bilateral" (3). Actualmente el SOP es considerado un trastorno endócrino- metabólico complejo y es una causa importante de anovulación y la consiguiente subfertilidad. También se asocia con un trastorno metabólico que se caracteriza por hiperinsulinemia y resistencia a la insulina que conlleva un mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo II en la edad adulta (4). Su mayor alteración es una secreción o función excesiva de los andrógenos. Afecta a diversos sistemas del organismo, resultando en varias complicaciones para la salud como disfunciones menstruales, infertilidad, hirsutismo, acné, obesidad y síndrome metabólico (1). Se ha visto que es mucho más frecuente el síndrome en familiares de pacientes con SOP que en la población general, lo que ha permitido deducir que tiene un fuerte componente familiar (5).

Las manifestaciones clínicas del SOP varían de acuerdo a la edad de la paciente (6-7). Los signos de pubarquia precoz, así como hiperandrogenemia adolescente con o sin resistencia a la insulina pueden constituir las primeras etapas del síndrome. Además, el fenotipo puede cambiar a través del ciclo de vida de la mujer, por lo que el cuadro clínico es muy impredecible (8).

En 1990 en Estados Unidos se establecieron los "Criterios diagnósticos del National Institute of Health" (NIH) que definieron al SOP como un trastorno caracterizado por hiperandrogenismo clínico o bioquímico asociado con un trastorno menstrual, debiendo excluirse otras patologías como el síndrome de Cushing, la hiperplasia suprarrenal congénita y la hiperprolactinemia (9). En el 2003, en Rotterdam, la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) y la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM), establecieron los criterios para el diagnóstico de SOP, conocidos como "Criterios de Rotterdam"; estos son hiperandrogenismo clínico o bioquímico, oligo-anovulación y morfología de ovarios poliquísticos en la ecografía, siendo necesarios dos de los tres criterios para hacer diagnóstico (10). En 2006, la Sociedad de Exceso de Andrógenos (AES) sugirió que el exceso de andrógenos (hirsutismo y/o hiperandrogenemia) es el componente clave del SOP relacionado tanto a su presentación clínica como a su morbilidad a largo plazo, y que los criterios diagnósticos deberían ser modificados, para incluir solamente hiperandrogenismo (clínico o bioquímico) y disfunción ovárica (ovarios de morfología poliquística y/o oligo-anovulación),

con la exclusión de otros desórdenes relacionados, como la hiperplasia adrenal por deficiencia de 21-hidroxilasa, tumores secretores de andrógenos, uso o abuso de drogas anabólicas o androgénicas, síndrome de Cushing, disfunción tiroidea e hiperprolactinemia, entre otras (11). El diagnóstico de SOP continúa siendo controversial al día de hoy, y no hay un único criterio que sea suficiente para su diagnóstico en la práctica clínica.

Diversos estudios clínicos y estudios en animales, han demostrado que el ambiente intrauterino influye en el crecimiento y desarrollo del feto y en el posterior desarrollo de enfermedades en la vida adulta, lo que ha sido definido como “Programación Fetal” (12). El hiperandrogenismo durante la gestación se ha postulado como un factor predisponente para la programación del desarrollo de SOP en las hijas de estas mujeres (13).

Considerando la importancia del ambiente intrauterino para el desarrollo posterior de patologías en la vida adulta, es de gran importancia clínica el conocimiento de los efectos de la exposición a niveles elevados de andrógenos durante el desarrollo fetal, así como de factores genéticos e inmunológicos, que pudieran influir en el desarrollo futuro del SOP.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Realizamos una revisión bibliográfica sobre el tema Síndrome de Ovario Poliquístico y Programación Fetal, utilizando como bases de datos PUBMED y SCIELO. Se incluyeron tanto artículos originales como artículos de revisión. La búsqueda bibliográfica se acotó principalmente a los últimos diez años.

En PUBMED, se utilizaron los siguientes términos de búsqueda: “POLYCYSTIC OVARY SYNDROME”, “POLYCYSTIC OVARY SYNDROME AND FETAL PROGRAMMING”, “POLYCYSTIC OVARY SYNDROME AND GENETIC FACTORS”, “POLYCYSTIC OVARY SYNDROME AND ANIMAL MODELS”; los filtros seleccionados fueron los siguientes: Text availability: “free full text” y publication dates: “10 years”.

En SCIELO se utilizaron los términos “OVARIO POLIQUÍSTICO” y “OVARIO POLIQUÍSTICO Y PROGRAMACIÓN FETAL”.

ETIOPATOGENIA

La exposición a un ambiente hiperandrogénico en la vida intrauterina, programa y diferencia los tejidos blanco en la etapa fetal, lo cual implica que hay un período crítico durante el desarrollo fetal que puede modificar la susceptibilidad genética a presentar la enfermedad posteriormente en la etapa reproductiva (15). Se ha visto que cualquier causa de hiperandrogenismo fetal incrementa el riesgo de adrenarquia precoz, obesidad, hiperinsulinismo y ovarios de morfología poliquística. (16).

A su vez, se sabe que las manifestaciones clínicas del hiperandrogenismo en personas susceptibles genéticamente, pueden revelarse y empeorar con cambios ambientales, como son el sobrepeso u obesidad, los malos hábitos alimenticios y el sedentarismo. (5).

El hiperandrogenismo y la anovulación crónica son características típicas del SOP. Las anomalías intrínsecas de la esteroidogénesis ovárica son genéticamente controladas y parecen ser anomalías primarias. En estudios *in vitro* se demuestra que generaciones de células cultivadas de la teca de mujeres con SOP, aún sin la influencia del medio hormonal, producen cantidades excesivas de andrógenos (17).

Una observación importante es que los ovarios de las pacientes con SOP contienen de dos a tres veces el número normal de folículos antrales. Éstos aparentemente, detienen su crecimiento y desarrollo cuando llegan a 4-7 mm de diámetro y aportan un número mayor de tecas esteroidogénicamente activas para la producción de andrógenos ováricos. Generalmente, se observa una mejoría clínica después de los 35 años, que probablemente se deba a la disminución natural de la reserva y del número de folículos antrales. Se ha visto que el paso limitante del ovario y la glándula suprarrenal para la síntesis de hormonas esteroideas, es la conversión de colesterol a pregnenolona por la enzima clivadora de la cadena lateral del colesterol (P450_{scc}) y la P450_{c17} con actividad de 17 alfa-hidroxisilasa y 17-20 liasa. Una desregulación intrínseca del metabolismo esteroideo de la teca ha sido demostrada en pacientes con SOP. Cultivos primarios de células tecales provenientes de ovarios poliquísticos producen más testosterona, dehidroepiandrosterona (DHEA), progesterona, 17 alfa-hidroxiprogesterona y androstenediona que células tecales provenientes de ovarios normales, y doblan la capacidad esteroidogénica aún en múltiples generaciones de cultivos. Las células granulosas de pacientes con SOP producen más Inhibina A, la cual potencia la acción de la LH en cultivos de células tecales sobre la producción de andrógenos. La hormona antimulleriana (AMH), producida en mayor cantidad por células granulosas de ovarios poliquísticos, también está relacionada por su acción parácrina

sobre el hiperandrogenismo ovárico y, probablemente interfiera con la aromatización de andrógenos inducida por FSH, lo que contribuye con la detención del desarrollo folicular observado en estos pacientes (5).

Las mujeres con SOP tienen un aumento de la frecuencia y amplitud de pulsos de Hormona Luteinizante (LH). Esta alteración es consecuencia de un incremento anormal de la frecuencia de los pulsos de Hormona Liberadora de Gonadotropina (GnRH) a nivel hipotalámico. El incremento de GnRH favorece una mayor producción hipofisaria de LH sobre la Hormona Folículo Estimulante (FSH), y este desbalance a favor de la LH estimula la producción ovárica de andrógenos por la teca y el estroma glandular, al estimular las enzimas intraováricas involucradas en la producción de testosterona y sus precursores. A su vez, la anormalidad resultante de la esteroidogénesis ovárica influye a nivel del generador de pulsos, lo que favorece el patrón acelerado de pulsos de GnRH y el consecuente predominio de la secreción de LH sobre FSH. De esta forma, se crea un círculo de retroalimentación en el eje y se perpetúa el hiperandrogenismo y, por lo tanto, la anovulación y las demás manifestaciones del SOP (5).

En la fase lútea del ciclo menstrual normal, el incremento de la progesterona y del estradiol produce un enlentecimiento fisiológico del patrón pulsátil de GnRH y, en consecuencia, de la LH. Se ha visto que en pacientes con SOP no se produce este enlentecimiento, probablemente, debido a una disminución de la sensibilidad hipotálamo-hipofisaria a la progesterona. Esta insensibilidad hipotalámica parece estar mediada por los andrógenos circulantes. Hasta el momento no se ha identificado en forma clara un defecto primario a nivel hipotalámico que explique las anomalías neuroendócrinas observadas en el SOP, lo que apoyaría el hecho de que pudieran ser secundarias al ambiente hormonal anormal (14).

La cuantificación de insulina, la relación glucosa/insulina en ayunas y el área bajo la curva de la insulina y glucosa durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa, evidencian una disminución significativa y sustancial de la sensibilidad periférica a la insulina en la mayoría de mujeres con SOP. Esta disminución de la sensibilidad de un 30% a un 40% es de una magnitud similar a la observada en pacientes con diabetes tipo II. Existe una elevada prevalencia de diabetes tipo II en pacientes con SOP, que constituyen un grupo de alto riesgo para desarrollar esta patología, presentando un riesgo cinco a diez veces mayor que el de la población general. Por esto, se plantea que la intervención temprana puede prevenir la progresión definitiva hacia esta enfermedad. El sobrepeso u obesidad, la distribución corporal de la grasa, la masa muscular, la falta de ejercicio y el tipo de alimentación, tienen un efecto independiente adicional sobre la sensibilidad a la insulina (18). La hiperinsulinemia asociada al SOP es el resultado de un

aumento en la secreción de esta hormona y de una disminución en su aclaramiento secundario a una extracción hepática disminuida. Esto último, es consecuencia del incremento de la actividad lipolítica de la grasa intraabdominal y la elevación de los ácidos grasos libres. Además, los ácidos grasos libres participan en la resistencia a la insulina en el músculo e hígado e interfieren también con la secreción pancreática de insulina por las células beta. Se ha postulado que el incremento de la lipólisis en la grasa visceral, se debe a una desregulación de los adipocitos por un aumento selectivo en la función de un complejo formado por la proteinquinasa A (PKA) y la lipasa sensible a hormonas (LSH), y se observa un aumento de la lipólisis visceral inducido por catecolaminas mayor del doble cuando se compara con mujeres sin SOP (5). Los adipocitos de pacientes obesas y no obesas con SOP muestran una reducción significativa en la utilización de glucosa inducida por insulina, tanto *in vitro* como *in vivo*, lo que altera la curva dosis-respuesta en la estimulación del transporte de glucosa (19).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los principales motivos de consulta vinculados al SOP son: trastornos menstruales, sobre todo oligomenorrea, amenorrea secundaria y sangrado uterino disfuncional; hirsutismo; acné; ganancia de peso; alteraciones de la fertilidad y otras manifestaciones dermatológicas. La sintomatología generalmente comienza a manifestarse alrededor de la menarca (20).

La anovulación crónica se manifiesta con ciclos menstruales irregulares, oligomenorrea con períodos amenorreicos y metrorragias ocasionalmente intensas. Las pacientes no padecen síndrome premenstrual y, como el crecimiento del endometrio no presenta oposición gestagénica, puede ocasionar hiperplasia y tendencia a la génesis de adenocarcinoma. Por otra parte, es la responsable de la esterilidad presente en estas pacientes. Los andrógenos actúan sobre la unidad pilo-sebácea, por lo tanto, cuando están aumentados se manifiestan con hirsutismo, seborrea y acné en grados variables de intensidad. Esta variabilidad se explica porque influyen las diferencias raciales e individuales del metabolismo androgénico y de los receptores de andrógenos en los órganos diana. La hiperandrogenemia clínicamente se caracteriza por presentar: acné, alopecia androgénica, hirsutismo; aumento de los andrógenos (testosterona, testosterona libre, androstenediona y DHEAS), disminución de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), debiendo excluirse las causadas por hiperprolactinemia, acromegalia o hiperplasia suprarrenal congénita para confirmar su origen ovárico (21).

En cuanto a la obesidad como otra manifestación clínica, si bien se observa un patrón androide en general, no existe un tipo particular de distribución de la grasa, pero sí un aumento global de la misma. Es un signo importante incluido en la fisiopatología del síndrome porque provoca disminución de SHBG, contribuye a la estimulación estrogénica crónica por el aumento de la conversión periférica de andrógenos a estrógenos y está en relación con la resistencia a la acción de la insulina, considerada un elemento clave en la génesis y perpetuación del hiperandrogenismo ovárico (21).

La acantosis nigricans se caracteriza por la hiperpigmentación simétrica, vellosa y gris-parda de la piel. Afecta a nuca, axilas e ingle, y se ha asociado a síndromes hiperandrogénicos (21).

Estudios recientes han demostrado que existe una clara relación entre el SOP, hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y alteraciones metabólicas a largo plazo, tales como diabetes tipo II, dislipemias e hipertensión arterial. De hecho, un 40-45% de las pacientes con SOP ya presentan una prueba de tolerancia oral a la glucosa alterada en la exploración inicial. La obesidad en asociación con el hiperandrogenismo y el SOP, incrementa el riesgo de padecer intolerancia a la glucosa. Sin embargo, la insulinoresistencia también se observa en mujeres con SOP sin obesidad y, al parecer, es más intensa en aquellas pacientes con anovulación que en aquellas que tienen ciclos menstruales normales (21).

EL SOP, EL EXCESO DE ANDRÓGENOS Y LA PROGRAMACIÓN FETAL. MODELOS ANIMALES.

Diversos estudios en modelos animales han demostrado la relación entre la exposición a un exceso de andrógenos y el desarrollo de SOP. No existe en animales un síndrome con tales características, por lo cual, los estudios son llevados a cabo en animales en los cuales se inducen características similares mediante el uso de andrógenos e inhibidores de enzimas, entre otros. Los modelos animales que imitan el exceso de andrógenos en el feto proveen un punto de vista único de los orígenes del SOP, ya que permiten modificar el ambiente intrauterino mediante andrógenos induciendo una programación fetal que favorece el desarrollo de esta patología en la vida adulta. Muchos de los modelos animales que manifiestan el fenotipo de SOP involucran un tratamiento perinatal con Testosterona (T) y son llamados “modelos hiperandrogenizados”.

Hembras de mamíferos expuestas a un exceso de andrógenos, *in útero* o durante la vida postnatal temprana, típicamente muestran un comportamiento masculinizado, disfunción ovárica y genitales virilizados; aunque las disfunciones ovulatorias y del comportamiento pueden coexistir sin genitales virilizados, de acuerdo al tiempo de exposición al exceso de andrógenos. Ratas, ovejas y monos Rhesus son los modelos más estudiados, y cada uno de estos modelos ofrece diferentes beneficios para la investigación (22).

Genealógicamente, los monos son óptimos para su uso como modelo experimental por su gran similitud con los humanos, pero su extensa línea de desarrollo (la menarca ocurre aproximadamente a los 2,5 años y la competencia reproductiva entre los 2,5 y 3, 5 años) y su alto costo, limita su uso extenso en investigación. Los monos completan su diferenciación ovárica dentro del útero, de forma similar a los humanos, y su gran tamaño permite la extracción de muestras de forma secuencial (22). Por otra parte, los monos Rhesus, tienen estrechas similitudes con la fisiología de los andrógenos suprarrenales encontrados en seres humanos, lo que los hace animales adecuados como modelos para la investigación de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes al exceso de andrógenos suprarrenales. En hembras hijas de monos Rhesus expuestas a tratamiento con andrógenos durante la gestación temprana, se ha encontrado exceso de andrógenos suprarrenales, y en la edad adulta éstas exhiben niveles basales elevados de DHEAS, los cuales son típicos en mujeres con SOP (23). Las hembras, cuyas madres fueron tratadas con exceso de andrógenos de forma temprana en la gestación, exhiben hiperandrogenismo, oligomenorrea, y ovarios grandes polifoliculares, además de hipersecreción de LH, alteraciones del desarrollo fetal, insulinoresistencia acompañada de obesidad visceral, alteraciones en la respuesta insulínica a la glucosa e hiperlipidemia (13). En comparación con las hembras hijas de madres que han sido expuestas a exceso de andrógenos durante la gestación tardía, las cuales exhiben hiperandrogenismo ovárico y anormalidades menstruales, pero desarrollan menos alteraciones metabólicas acompañantes (24).

La utilización de ovejas como modelo animal para investigaciones ofrece varios beneficios, su gran tamaño en comparación con los modelos de roedores permite la monitorización secuencial de la dinámica folicular ovárica mediante ecografía, y su trayectoria del desarrollo reproductivo sigue una línea de tiempo similar a la de los seres humanos (25). Se han realizado estudios experimentales dirigidos a analizar los efectos del exceso de andrógenos en sectores específicos de la reproducción o del metabolismo, así como también hay series de revisiones encargadas de analizar y concluir la variedad de estudios realizados con modelos hiperandrogenizados. También se ha estudiado el efecto del hiperandrogenismo a nivel de la hipertensión,

enfocándose en el SOP como un síndrome que por sus alteraciones metabólicas incrementa los factores de riesgo cardiovasculares. A pesar de que el tratamiento con testosterona durante la vida fetal remedia muchas de las características del SOP en modelos de ovejas, los efectos cardiovasculares no habían sido objeto de estudio, hasta que en 2007, King AJ et al. (26) se plantean como objetivo determinar si la hipertensión y la dislipemia se producen también en el caracterizado modelo de oveja de SOP. En este estudio, se demostró que la exposición prenatal a testosterona, provoca hipertensión leve, probablemente por mayor activación del tono simpático, y dislipemia tanto en ovejas magras como en obesas (26).

Se han realizado diversos estudios que evalúan los cambios reproductivos, algunos de los cuales se han enfocado a evidenciar los cambios morfológicos de los ovarios y su relación con la infertilidad. Los estudios *in vitro* podrían probar la hipótesis de que los andrógenos alteran de forma temprana la foliculogénesis, pero las técnicas de cultivo convencionales para los pequeños folículos son generalmente inadecuadas en especies diferentes a los roedores de laboratorio. Es así, que en un estudio llevado a cabo por Qureshi et al. en 2008 (27), utilizaron un método para investigar los efectos de la testosterona sobre la foliculogénesis, adaptando una técnica en la que fragmentos de ovario corticales de cordero fueron injertados sobre la membrana corioalantoidea de huevos de pollo fertilizados; y la exposición del tejido a la testosterona en este modelo, causó un aumento selectivo en la proporción de folículos primarios, evidenciando que los andrógenos son responsables de las anomalías foliculares tempranas vistas en el SOP (27).

En un estudio llevado a cabo por Veiga-López et al (28), ovejas gestantes tratadas con testosterona manifestaron oligo o anovulación, hiperandrogenismo funcional, exceso de LH, morfología de ovarios poliquísticos y resistencia a la insulina, características encontradas en mujeres con SOP. Los hallazgos de este estudio proporcionaron evidencia de que el exceso prenatal de testosterona altera la dinámica hormonal periovulatoria. Esto lleva a un aumento del estradiol preovulatorio retrasado pero amplificado, una oleada primaria de gonadotropina retrasada y severamente disminuida, cambios en las proteínas reguladoras de la FSH con un aumento de la proporción de Activina A circulante en relación a la Folistatina e Inhibina A, una tendencia al aumento en la magnitud de la segunda oleada de FSH y defectos lúteos (28).

Otro estudio de Veiga-Lopez et al. realizado en 2012 (29), se enfocó en estudiar el impacto del exceso de testosterona prenatal sobre la expresión de reguladores claves implicados en el reclutamiento folicular en el ovario, como es el caso de la hormona antimulleriana (AMH). Se

objetivó que la exposición prenatal a la testosterona se asocia con cambios en la expresión de la AMH en folículos antrales y preantrales en ovarios adultos, similares a los resultados obtenidos en las mujeres con SOP. Estos hallazgos indican que la foliculogénesis anormal en el SOP puede ser, al menos en parte, mediada por los cambios en la expresión de la AMH (29).

Otros estudios se centraron en las alteraciones producidas en los hijos varones de madres hiperandrogenizadas durante el embarazo, uno de los cuales reveló que el exceso de testosterona prenatal reduce el conteo de espermatozoides y su motilidad, ya que este exceso tiene efectos opuestos en los testículos y la hipófisis; es decir, un aumento de la sensibilidad a la GnRH a nivel de la hipófisis y una disminución de la sensibilidad de los testículos a la LH (30).

En 2007, Dumesic et al (31) realizaron una revisión sobre los efectos del tratamiento prenatal con testosterona en animales adultos de las especies mono Rhesus y ovejas. A nivel reproductivo, se enfocaron principalmente en la secreción de LH, desarrollo de los folículos y la competencia de los ovocitos desarrollados, y a nivel metabólico, estudiaron los efectos en la glucosa e insulina. Se pudo concluir que el tratamiento prenatal con testosterona en monos y ovejas programa un fenotipo similar al SOP, caracterizado por hipersecreción de LH al reducir la retroalimentación negativa por pérdida de sensibilidad hipotalámica a las hormonas sexuales, dando hiperandrogenismo funcional, disfunción ovulatoria, ovarios poliquísticos y deterioro de la homeostasis de la glucosa-insulina. Además, ambas especies presentaron subfertilidad, dada por el deterioro del desarrollo de la competencia de los ovocitos primarios. Esta revisión revela que existen momentos críticos durante el desarrollo fetal cuando el estado esteroideo de la madre puede alterar permanentemente la fisiología del feto y modificar su susceptibilidad a la enfermedad después del nacimiento, principalmente en exposiciones tempranas y duraderas. Por lo tanto, la optimización de los efectos de la dieta materna y el ambiente hormonal sobre el crecimiento fetal y el desarrollo, podría minimizar la susceptibilidad transgeneracional del SOP y sus alteraciones metabólicas en varones descendientes. De esta forma se podría mejorar la fertilidad de las mujeres con SOP al mismo tiempo que se reduciría el riesgo de complicaciones relacionadas con el embarazo (31).

Modelos de ratas también han sido ampliamente utilizados para estudiar las diversas manifestaciones del SOP, así como también para dilucidar los mecanismos involucrados en su producción. La foliculogénesis, tanto en ovejas, como en monos Rhesus ocurre durante la mitad de la gestación; sin embargo, en ratas la formación de los folículos se produce en los primeros días luego del nacimiento. Por esta razón, la mayoría de los experimentos llevados a cabo en

ratas no sólo incluyen tratamientos en la etapa gestacional, sino también en la etapa postnatal temprana (32).

En 2007, Mannerås et al (33), describieron un modelo de ratas que exhibía tanto las características metabólicas como las ováricas del SOP. En este estudio, ratas hembras fueron tratadas con el andrógeno no aromatizable dihidrotestosterona (DHT) o con el inhibidor de la aromataza Letrozol (que impide la conversión de andrógenos a estrógenos por la enzima aromataza). Las ratas adultas tratadas con DHT tuvieron ciclos irregulares, ovarios poliquísticos caracterizadas por quistes formados a partir de folículos atrésicos, y una capa granulosa disminuida. En ellos, también se constataron características metabólicas del SOP como aumento del peso corporal, aumento de la grasa corporal y adipocitos mesentéricos agrandados, así como niveles elevados de leptina y resistencia a la insulina. Todas las ratas que fueron tratadas con Letrozol presentaron anovulación y desarrollaron ovarios poliquísticos con cambios estructurales muy similares a los del SOP humano. (33).

Siguiendo esta línea de trabajo, Wang et al en el año 2012 (34), crearon un modelo de experimentación en ratas mediante la inyección de DHEAS durante el embarazo y llegaron a la conclusión de que el exceso de andrógenos puede afectar gravemente la fertilidad en estos animales. Se encontró que las ratas inyectadas con DHEAS durante todo el embarazo habían perdido por completo la fertilidad. En cambio, las tratadas durante el embarazo temprano mostraron más aberraciones graves en la fertilidad que las que fueron tratadas durante la última etapa del embarazo en comparación con los controles. Esto demostró que el exceso de andrógenos durante el embarazo, especialmente en la etapa temprana, puede causar alta toxicidad para la reproducción y una morfología y función anormal de los ovarios en la descendencia femenina de éstas (34).

Se han realizado diversos estudios para reproducir las alteraciones metabólicas del SOP, ya que éstas tienen un papel preponderante en el desarrollo de síndrome metabólico. Un estudio experimental reveló que los modelos hiperandrogenizados presentaban aumento del colesterol-LDL y triglicéridos, disminución del colesterol-HDL, y no se vio alteración en el colesterol total circulante con respecto a los controles. En este estudio se analizó a las hijas de madres expuestas a exceso de andrógenos, en las cuales se comparó las que presentaron ciclos ovulatorios con respecto a las que presentaron ciclos anovulatorios, y se observó que este último fenotipo presentó mayor relación colesterol total/HDL y triglicéridos/HDL; resultados que sugieren que este fenotipo tendría un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y de síndrome

metabólico. Otro dato interesante aportado por este estudio, es el hecho de que tanto los controles como los modelos hiperandrogenizados presentaron igual peso corporal al mismo plazo, expuestos a las mismas condiciones ambientales; por otro lado, las manifestaciones séricas de dislipemia ya estaban presentes en el modelo hiperandrogenizado. Esto apoya la premisa de que son mejores marcadores del desarrollo de SOP durante la vida adulta las concentraciones aumentadas de colesterol HDL, LDL y de triglicéridos, y no el peso corporal (35). Conclusiones de igual magnitud se encontraron en un estudio realizado por Rizzo et al. en 2011(36), que se enfocó en la búsqueda de marcadores de síndrome metabólico y riesgo cardiovascular en una población determinada de mujeres con SOP (36). Ambos estudios concuerdan que el desbalance lipídico sería un buen marcador de SOP, no así la obesidad, sugiriendo ambos el uso de la determinación del perfil lipídico desde edades tempranas en población de riesgo, como ser hijos de madres con SOP. (35- 36)

FACTORES GENÉTICOS E INMUNOLÓGICOS ASOCIADOS AL SOP.

La genética juega un importante papel en el origen de esta enfermedad, se sabe que es un antiguo trastorno, que es probablemente transmitido entre hombres fértiles y mujeres subfértiles (37).

En la última década se ha fortalecido la hipótesis de una predisposición genética al SOP. Se han realizado varias investigaciones acerca de genes y polimorfismos genéticos, que posiblemente tengan un rol en el desarrollo de SOP. Recientemente se ha sugerido que un defecto genético en una señal de transducción del receptor de la insulina, puede estar vinculado a pacientes con esta patología (38-39). Esta mutación puede aumentar las tasas de diabetes tipo II en los familiares de primer grado y la resistencia a la insulina, tanto en hombres como en mujeres, así como en gemelos (40).

Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) se han convertido en un área de investigación prometedora en el SOP. Desde su introducción en 2005, GWAS se han utilizado para escanear todo el genoma e identificar loci susceptibles de muchas enfermedades, incluyendo la enfermedad de Crohn, la diabetes tipo II y el asma (41-42).

Sin embargo, la consistencia de los resultados entre distintos estudios genéticos sigue siendo el obstáculo más importante. Se plantea que la colaboración entre investigadores fortalecerá la credibilidad y la fortaleza de futuros estudios del genoma completo y su asociación con genes candidatos. Es esencial desarrollar un sistema para recopilar grandes cohortes de mujeres de diferentes etnias, con el fin de examinar posibles variantes. Una de las limitaciones que se presentan a la hora de estudiar las bases genéticas del SOP, es el hecho de que es una patología que tiene una heterogeneidad fenotípica importante, lo que impide conocer con certeza los genes implicados.

La siguiente tabla muestra una clasificación de los genes relacionados al SOP según su mecanismo de acción:

Genes relacionados con la secreción y acción de la insulina	INSR, VNTR, IRS-1 e IRS-2, CAPN10, PPARgamma,
Genes relacionados con la acción y secreción de gonadotrofinas	FST
Genes asociados a la síntesis, secreción, transporte y metabolismo de andrógenos	AR, SHGB, CYP17 y CYP11alfa
<p>INSR: receptor de insulina; VNTR: regulación de la transcripción de la insulina; IRS-1 IRS-2: moléculas post-receptor de insulina que señalizan su vía de acción; CAPN10: efecto sobre la la acción y regulación de insulina; PPAEgamma: relacionado en la resistencia a la insulina; FST: folistatina; AR: receptor de andrógenos; SHGB: globulina transportadora de hormonas sexuales; CYP17 y CYP11alfa: asociado a la hiperandrogenemia</p> <p><i>Datos modificados de (43).</i></p>	

Al parecer, el gen más importante asociado al SOP es la Folistatina (FST), sugiriendo que habría una regulación anormal de ésta, y que en lo que respecta a otros genes como INS, INSR y AR se ven alteraciones polimorfas en el propio gen, o cercanas a éstos, modificando la actividad de la hormona o su receptor (43).

Tanto el factor genético como el inmunológico, actuarían de manera sinérgica, perpetuando el ambiente propicio para el desarrollo y mantenimiento del SOP. La obesidad ha sido recientemente clasificada, como un estado de inflamación de bajo grado, debido a la producción excesiva de citoquinas, adipoquinas y otros. Estos marcadores incluyen: TNF- alfa, IL-6, IL-1, IP-10, CRP e IL-18 (44-45) que actúan como mediadores de la inflamación en el tejido adiposo.

Se cree que la liberación constante de estos mediadores es lo que inicia la resistencia a la insulina, diabetes tipo II y otras complicaciones metabólicas (44).

La Proteína C Reactiva (PCR), es un marcador común en la inflamación, es sintetizado por el tejido adiposo en respuesta a citoquinas pro-inflamatorias (46). Los niveles elevados de PCR están íntimamente correlacionados con el riesgo futuro de complicaciones cardiovasculares (47).

CONCLUSIONES

El SOP es un trastorno muy frecuente en las mujeres en edad reproductiva, el cual determina repercusiones de por vida. El aspecto más desafiante al momento de diagnosticar este síndrome es la gran variabilidad de criterios diagnósticos existentes.

Se demostró que existen momentos críticos durante el desarrollo fetal cuando el estado esteroideo de la madre puede alterar permanentemente la fisiología del feto y modificar su susceptibilidad a la enfermedad después del nacimiento, lo que se conoce como “Programación Fetal”.

Diversos estudios se han llevado a cabo en animales de experimentación en los cuales se promueven características similares a las encontradas en mujeres con SOP mediante el uso de andrógenos e inhibidores de enzimas, que permiten inducir un ambiente intrauterino hiperandrogénico estimulando una programación fetal que favorece el desarrollo de esta patología en la vida adulta. En la descendencia femenina, esto se ve reflejado a nivel reproductivo con subfertilidad, alteraciones en el ciclo menstrual y alteraciones morfológicas en los ovarios; y a nivel metabólico, con alteraciones en el perfil lipídico y en la homeostasis insulina- glucosa, lo que nos demuestra que estos modelos animales son aptos para investigar las diferentes características del SOP que se ven en humanos. En la descendencia masculina, también se han evidenciado alteraciones a nivel metabólico de igual magnitud, encontrándose además cambios en la espermatogénesis, con disminución en el recuento y la motilidad espermática.

En el futuro, es necesario realizar más investigaciones, tanto en lo referente a los aspectos genéticos como fisiopatológicos del SOP, para determinar si existen factores protectores sobre los cuales se pueda actuar con el fin de contribuir a la prevención de este síndrome, de forma que se pueda prevenir la agregación familiar de éste, sobre todo factores ambientales que se puedan modificar. También se requieren más estudios experimentales, para determinar, tanto en modelos animales como en humanos, si existen tratamientos exitosos para disminuir el hiperandrogenismo durante la gestación. De esta forma, se evitaría tanto el desarrollo de las características reproductivas, como metabólicas de este síndrome en la descendencia y se disminuirían su alta incidencia y sus repercusiones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Norman R, Dewailly D, Legro R, Hickey T. Polycystic ovary syndrome. *Lancet*. 2007;370:685 - 97.
2. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. 2012 Jan;97(1):28-38 e25.
3. Merino P, Schulin-Zeuthen C, Codner E. [Current diagnosis of polycystic ovary syndrome: expanding the phenotype but generating new questions]. *Rev Med Chil*. 2009 Aug;137(8):1071-80.
4. Abbott DH, Dumesic DA, Franks S. Developmental origin of polycystic ovary syndrome - a hypothesis. *J Endocrinol*. 2002 Jul;174(1):1-5.
5. Angelino M, Freddy FB, Rafael MV, Maria Luisa FS. Etiopatogenia del síndrome de ovario poliquístico. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*. [editorial]. 2007(3):9.
6. Sir-Petermann T, Maliqueo M, Codner E, Echiburu B, Crisosto N, Perez V, et al. Early metabolic derangements in daughters of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Dec;92(12):4637-42.
7. Sir-Petermann T, Codner E, Perez V, Echiburu B, Maliqueo M, Ladron de Guevara A, et al. Metabolic and reproductive features before and during puberty in daughters of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jun;94(6):1923-30.
8. Nader S, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome, oral contraceptives and metabolic issues: new perspectives and a unifying hypothesis. *Hum Reprod*. 2007 Feb;22(2):317-22.
9. Azziz R. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: a reappraisal. *Fertil Steril*. 2005 May;83(5):1343-6.
10. Group REA-SPCW. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. [doi: DOI: 10.1016/j.fertnstert.2003.10.004]. 2004;81(1):19-25.
11. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Nov;91(11):4237-45.

12. Simmons RA. Developmental origins of diabetes: the role of oxidative stress. *Free Radic Biol Med.* 2006 Mar 15;40(6):917-22.
13. Abbott DH, Barnett DK, Bruns CM, Dumesic DA. Androgen excess fetal programming of female reproduction: a developmental aetiology for polycystic ovary syndrome? *Hum Reprod Update.* 2005 Jul-Aug;11(4):357-74.
14. Pastor CL, Griffin-Korf ML, Aloji JA, Evans WS, Marshall JC. Polycystic ovary syndrome: evidence for reduced sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Feb;83(2):582-90.
15. Dumesic DA, Abbott DH, Eisner JR, Goy RW. Prenatal exposure of female rhesus monkeys to testosterone propionate increases serum luteinizing hormone levels in adulthood. *Fertil Steril.* 1997 Jan;67(1):155-63.
16. Adams JM, Taylor AE, Crowley WF, Jr., Hall JE. Polycystic ovarian morphology with regular ovulatory cycles: insights into the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Sep;89(9):4343-50.
17. Nelson VL, Legro RS, Strauss JF, 3rd, McAllister JM. Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries. *Mol Endocrinol.* 1999 Jun;13(6):946-57.
18. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev.* 2012 Dec;33(6):981-1030.
19. Ciaraldi TP, el-Roeiy A, Madar Z, Reichart D, Olefsky JM, Yen SS. Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992 Aug;75(2):577-83.
20. Nelson V, Marinella LdS. Diagnóstico clínico del síndrome de ovario poliquístico. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo.* [editorial]. 2007(3):16.
21. Kazlawskas S, Lucas V, Herrero S. Anovulación: Síndrome Ovarios Poliquísticos. In: Bajo J, Laila J, Xercavins J, editors. *Fundamentos de Ginecología.* Madrid S.E.G.O; 2009. p. 71-9.
22. Padmanabhan V, Veiga-Lopez A. Animal models of the polycystic ovary syndrome phenotype. *Steroids.* 2013 Aug;78(8):734-40.
23. Abbott DH, Zhou R, Bird IM, Dumesic DA, Conley AJ. Fetal programming of adrenal androgen excess: lessons from a nonhuman primate model of polycystic ovary syndrome. *Endocr Dev.* 2008;13:145-58.

24. Abbott DH, Nicol LE, Levine JE, Xu N, Goodarzi MO, Dumesic DA. Nonhuman primate models of polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2013 Jul 5;373(1-2):21-8.
25. Padmanabhan V, Veiga-Lopez A. Sheep models of polycystic ovary syndrome phenotype. *Mol Cell Endocrinol*. 2013 Jul 5;373(1-2):8-20.
26. King AJ, Olivier NB, Mohankumar PS, Lee JS, Padmanabhan V, Fink GD. Hypertension caused by prenatal testosterone excess in female sheep. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007 Jun;292(6):E1837-41.
27. Qureshi AI, Nussey SS, Bano G, Musonda P, Whitehead SA, Mason HD. Testosterone selectively increases primary follicles in ovarian cortex grafted onto embryonic chick membranes: relevance to polycystic ovaries. *Reproduction*. 2008 Aug;136(2):187-94.
28. Veiga-Lopez A, Ye W, Phillips DJ, Herkimer C, Knight PG, Padmanabhan V. Developmental programming: deficits in reproductive hormone dynamics and ovulatory outcomes in prenatal, testosterone-treated sheep. *Biol Reprod*. 2008 Apr;78(4):636-47.
29. Veiga-Lopez A, Ye W, Padmanabhan V. Developmental programming: prenatal testosterone excess disrupts anti-Mullerian hormone expression in preantral and antral follicles. *Fertil Steril*. 2012 Mar;97(3):748-56.
30. Recabarren MP, Rojas-Garcia PP, Einspanier R, Padmanabhan V, Sir-Petermann T, Recabarren SE. Pituitary and testis responsiveness of young male sheep exposed to testosterone excess during fetal development. *Reproduction*. 2013 Jun;145(6):567-76.
31. Dumesic DA, Abbott DH, Padmanabhan V. Polycystic ovary syndrome and its developmental origins. *Rev Endocr Metab Disord*. 2007 Jun;8(2):127-41.
32. Tyndall V, Broyde M, Sharpe R, Welsh M, Drake AJ, McNeilly AS. Effect of androgen treatment during foetal and/or neonatal life on ovarian function in prepubertal and adult rats. *Reproduction*. 2012 Jan 1;143(1):21-33.
33. Manneras L, Cajander S, Holmang A, Seleskovic Z, Lystig T, Lonn M, et al. A new rat model exhibiting both ovarian and metabolic characteristics of polycystic ovary syndrome. *Endocrinology*. 2007 Aug;148(8):3781-91.
34. Wang F, Yu B, Yang W, Liu J, Lu J, Xia X. Polycystic ovary syndrome resembling histopathological alterations in ovaries from prenatal androgenized female rats. *J Ovarian Res*. 2012;5(1):15.
35. Heber MF, Velez LM, Ferreira SR, Amalfi S, Motta AB. [The role of prenatal hyperandrogenism on lipid metabolism during adult life in a rat model]. *Medicina (B Aires)*. 2012;72(5):389-92.

36. Rizzo M, Longo RA, Guastella E, Rini GB, Carmina E. Assessing cardiovascular risk in Mediterranean women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2011 Jun;34(6):422-6.
37. Azziz R, Dumesic DA, Goodarzi MO. Polycystic ovary syndrome: an ancient disorder? *Fertil Steril*. 2011 Apr;95(5):1544-8.
38. Dunaif A, Finegood D. Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:942 - 7.
39. Svendsen PF, Nilas L, Norgaard K, Jensen JE, Madsbad S. Obesity, body composition and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2008 Sep;23(9):2113-21.
40. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jun;91(6):2100-4.
41. Chen ZJ, Zhao H, He L, Shi Y, Qin Y, Li Z, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for polycystic ovary syndrome on chromosome 2p16.3, 2p21 and 9q33.3. *Nat Genet*. 2011 Jan;43(1):55-9.
42. Shi Y, Zhao H, Cao Y, Yang D, Li Z, Zhang B, et al. Genome-wide association study identifies eight new risk loci for polycystic ovary syndrome. *Nat Genet*. 2012 Sep;44(9):1020-5.
43. Oizerovich S, Labovsky M, Guirgiovich A. Etiopatogenia del síndrome de ovario poliquistico. *Revista de ginecología endocrinológica y reproductiva, SAEGRE*. 2006;13(2).
44. Sabatier L, Miosge N, Hubmacher D, Lin G, Davis EC, Reinhardt DP. Fibrillin-3 expression in human development. *Matrix Biol*. 2011 Jan;30(1):43-52.
45. Amato G, Conte M, Mazziotti G, Lalli E, Vitolo G, Tucker AT, et al. Serum and follicular fluid cytokines in polycystic ovary syndrome during stimulated cycles. *Obstet Gynecol*. 2003 Jun;101(6):1177-82.
46. Stewart DR, Dombroski BA, Urbanek M, Ankener W, Ewens KG, Wood JR, et al. Fine mapping of genetic susceptibility to polycystic ovary syndrome on chromosome 19p13.2 and tests for regulatory activity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Oct;91(10):4112-7.
47. Urbanek M, Sam S, Legro RS, Dunaif A. Identification of a polycystic ovary syndrome susceptibility variant in fibrillin-3 and association with a metabolic phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Nov;92(11):4191-8.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Departamento de Histología y Embriología de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República, por brindarnos el espacio para nuestras reuniones de trabajo.