



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Estudio de Casos y Controles en Síndrome de Ovario Poliquístico: Determinantes Analíticos, Trombofilias y Calidad de Vida Útiles para su Evaluación Clínica.

D^a Shiana Corbalán Biyang

2021



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Estudio de casos y controles en síndrome de ovario poliquístico: determinantes analíticos, trombofilias y calidad de vida útiles para su evaluación clínica.

D^a. Shiana Corbalán Biyang

Directores

Dra. María Luisa Sánchez Ferrer
Dra. María Teresa Prieto Sánchez

AGRADECIMIENTOS

Nunca pensé que llegaría este momento. Desde que se inició este proyecto han pasado muchos años y las fuerzas han flaqueado en muchas ocasiones.

A la primera que tengo que agradecer este trabajo es a Marisa. Fue quien me propuso participar en el proyecto con toda la ilusión del mundo y nunca ha desfallecido. Ha tenido más fe en mí que yo misma. Y siempre está ahí, cuando la necesitas.

A Mariate. Directa, inteligente, concienzuda, exigente y trabajadora. Es todo un ejemplo a seguir.

A Jaime y a Alberto, por su paciencia y disposición.

A Ana I. Hdez y Ana Carmona, que juntas formamos el equipo SOP. Hemos compartidos muchas cosas estos años, en especial los madrugones y un busca que no paraba de sonar.

A mis compañeras de residencia, Flori, Laura, Coral y Natalia, por todos los buenos momentos que hemos compartido y que seguimos compartiendo.

A Maribel, porque durante ese tiempo fue una gran tutora y ahora es una gran amiga.

A mi padre. Por esa afinidad que tenemos por tantas cosas. Por preocuparse y mimarme siempre. Y por ser un amigo y, ante todo, un padre.

A Santi, por ser mi compañero y confidente. Por ser la persona que más me ha animado cuando quería claudicar, siendo la voz de la cordura después de tanto trabajo. Gracias por quererme.

A mi yaya y a mi abuela; a Bianca, a mi familia y a mis amig@s por animarme.

A mi madre. Por ser mi luz, por ser mi todo. Ojalá estuvieras aquí.

Los trabajos y estudios conducentes a esta tesis doctoral han sido financiados por el Fondo de Investigaciones Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III [PI13/01237].

ÍNDICE

1. DOCUMENTO DE TESIS POR COMPENDIO DE PUBLICACIONES	1
2. RESUMEN/SUMMARY	5
3. INFORMACIÓN Y PRESENTACIÓN DE LOS TRABAJOS	11
4. INTRODUCCIÓN	17
4.1. SOP	19
4.1.1. Concepto y epidemiología	19
4.1.2. Etiología	20
4.1.3. Fisiopatología	23
4.1.4. Manifestaciones clínicas	25
4.1.5. Criterios diagnósticos	27
4.1.6. Tratamiento	29
4.2 Morbilidad a largo plazo en SOP	32
4.2.1 Enfermedad cardiovascular	32
4.2.1.1. Hemostasia y coagulación	33
4.2.1.2. Estados de hipercoagulabilidad o Trombofilias y SOP	35
4.3. HAM	37
4.3.1. Concepto de HAM	37
4.3.2. HAM y SOP	38
4.3.3. Otras hormonas	40
4.4. Calidad de vida	44
5. BIBLIOGRAFÍA	45
6. JUSTIFICACIÓN	61
7. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	65
8. CONCLUSIONES FINALES	69
9. COPIA DE LOS TRABAJOS PUBLICADOS	73

10. ANEXOS _____ 109

10.2. Otros artículos relacionados _____ 109

1. DOCUMENTO DE TESIS POR COMPENDIO DE PUBLICACIONES

2. RESUMEN/SUMMARY

2.RESUMEN/SUMMARY

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El síndrome de ovario poliquístico (SOP) está asociado a la gran mayoría de los síntomas anovulatorios e hiperandrogenismo en mujeres, afectando al 4-21% de las mujeres en edad reproductiva según los criterios diagnósticos que se utilicen. Por lo tanto, es la endocrinopatía más frecuente en la edad reproductiva en mujeres.

Su etiopatogenia aún no está clara, aunque se presupone la interacción de múltiples factores, que incluyen tanto influencias genéticas como ambientales, cobrando especial protagonismo la teoría de la relación entre la exposición a un ambiente hormonal intrauterino hiperandrogénico durante la vida fetal y el desarrollo posterior de SOP.

Más allá de los problemas que el SOP presenta en la esfera reproductiva por la anovulación, según la evidencia actual, el SOP se asocia a medio y largo plazo a un mayor riesgo cardiovascular por las alteraciones metabólicas a las que va ligado, como la resistencia a la insulina, dislipemia, diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico. Las alteraciones de la coagulación y del sistema hemostático (como son las trombofilias) se asocian también a un riesgo aumentado de riesgo cardiovascular. En relación al diagnóstico de SOP, varios estudios han sugerido la inclusión de la hormona antimülleriana (HAM) como criterio diagnóstico. La HAM es producida por las células de la granulosa, se relaciona con el recuento de folículos antrales y constituye un marcador de reserva ovárica. Sus valores séricos dependen, por tanto, del número de folículos ováricos, por lo que desciende con la edad y aumenta en el SOP. Pero también se podrían incluir otras hormonas que suelen verse alteradas en el síndrome, como la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) o la androstendiona.

Debido a las manifestaciones clínicas que el SOP asocia, como obesidad, infertilidad, hirsutismo, se ha relacionado con un deterioro de la autoestima y de la imagen personal, lo que repercute negativamente en la calidad de vida de estas pacientes.

Los objetivos de nuestro estudio en pacientes con SOP fueron: 1) analizar si las pacientes diagnosticadas de SOP en nuestro medio tienen más alteraciones metabólicas, especialmente trombofilias y factores de riesgo cardiovascular (incluso analizando los distintos fenotipos del SOP), 2) proponer algunos marcadores analíticos para el diagnóstico de este síndrome y 3) estudiar la repercusión de este síndrome y su afectación en la calidad de vida de las pacientes afectadas objetivado mediante escalas de calidad de vida validadas.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio observacional de casos y controles en el Servicio de Ginecología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca en Murcia (España), entre septiembre de 2014 y mayo de 2016. Todas las participantes, tanto casos como controles, fueron mujeres de entre 18 y 40 años seleccionadas bajo criterios estrictos de inclusión y exclusión. Se excluyeron a aquellas que estuvieran gestantes o dando lactancia materna, que hubieran estado expuestas a un tratamiento oncológico, que tuvieran trastornos endocrinológicos (como el síndrome de Cushing, hiperplasia adrenal congénita, tumores secretores de andrógenos, hiperprolactinemia o hiper o hipotiroidismo), prolapso de órganos pélvicos o se encontraran tomando metformina y/o anticonceptivos durante los 3 meses previos a su participación en el estudio.

El grupo de casos lo conformaron mujeres que fueron reclutadas en la consulta de ginecología endocrina del hospital y los controles se reclutaron en la consulta de ginecología general (mujeres en las que se excluyó el diagnóstico de SOP y que reunían criterios de participación). Los casos se clasificaron como tales tras una historia clínica que incluyó anamnesis, escala de Ferriman-Galwey modificada (mF-G), ecografía transvaginal y niveles hormonales entre el segundo y cuarto día del ciclo. El diagnóstico de SOP se estableció cuando la paciente cumplía al menos 2 de los 3 criterios de Rotterdam, que son: 1) hiperandrogenismo clínico (escala de mF-G ≥ 12) o bioquímico (testosterona total ≥ 2.6 nmol/l) con o sin alopecia androgénica o presencia de acné; 2) oligo-anovulación (ciclos menstruales superiores a 35 días o amenorrea mayor de 3 meses); 3) morfología de ovario poliquístico (MOP) mediante ecografía transvaginal (12 folículos o más de entre 2-9mm de diámetro de media en ambos ovarios).

A todas las mujeres se les realizó anamnesis, un análisis sanguíneo hormonal (incluyendo HAM), perfil androgénico, prolactina, niveles de insulina y hormona estimulante de la tiroides, estudio de coagulación y trombofilias, y un estudio antropométrico. Además, se les realizó ecografía transvaginal y examen físico con mediciones de la distancia anogenital (DAG). También se les facilitaron cuestionarios de actividad física, calidad de vida y alimentación. A su vez los casos de SOP fueron clasificados en los distintos fenotipos: (A) hiperandrogenismo + oligo/amenorrea (H + O), (B) hiperandrogenismo + morfología de ovario poliquístico (H + MOP), (C) oligo/amenorrea + POM (O + POM) y (D) hiperandrogenismo + oligo/amenorrea + POM (H + O + POM). Se llevó a cabo un análisis estadístico para valorar la asociación entre SOP y trombofilias (como factor determinante en el aumento del riesgo cardiovascular de estas mujeres), la utilidad de la HAM y la SHBG en el diagnóstico de la enfermedad, y la valoración de la calidad de vida de estas pacientes mediante un cuestionario calidad de vida relacionada con la salud (en el que se calcularon ocho escalas y las puntuaciones se resumieron en dos componentes, físico (PCS) y mental (MCS)).

RESULTADOS: En el primer estudio comparamos parámetros hormonales, de trombofilia basal y metabólicos, entre paciente con SOP y controles. Tras el ajuste por IMC y edad, las mujeres con SOP presentaron un nivel más alto de hormona luteinizante (LH) ($P < 0,001$), testosterona ($P < 0,001$), testosterona libre ($P = 0,01$) y HAM ($P < 0,001$) y menores niveles de hormona folículo estimulante (FSH) ($P = 0,03$) en comparación con los controles, mientras que los niveles de SHBG no fueron diferentes. Además, las pacientes con SOP mostraron unos niveles de proteína S, glucosa, insulina y resistencia a la insulina (HOMA-IR) significativamente más altas en comparación con los controles ($P < 0,05$). No hubo diferencias en los niveles de proteína C, antitrombina III, tiempo de protrombina, homocisteína, dímero D, factor V de Leyden, polimorfismo de protrombina G20210A o PCR. El fenotipo H + O (hiperandrogenismo + oligomenorrea) mostró los resultados metabólicos más pobres, en cuanto a la insulina y HOMA-IR ($P = 0,04$ y $0,05$).

En el segundo trabajo nuestros resultados mostraron que los niveles de androstendiona y HAM fueron significativamente más altos en el grupo de SOP y los niveles de SHBG

más bajos. Además, la combinación de los niveles séricos de HAM junto con los de SHBG mostró un área bajo curva (AUC) significativamente más alta para el diagnóstico de SOP con un AUC de 0,843 y una especificidad del 81,1% y una sensibilidad del 72,7%.

En el último trabajo, evaluamos la calidad de vida relacionada con la salud de las mujeres con SOP y sus fenotipos (reagrupándolos como ovulatorio o anovulatorio). Todas las mujeres con SOP y SOP anovulatorio presentaron una puntuación más baja en la calidad de vida física en comparación con los controles ($P < 0.01$), después de ajustar por edad, índice de masa corporal, infertilidad, nivel educativo y ocupación actual.

CONCLUSIÓN: No hemos observado diferencias en la prevalencia de trombofilias basales en pacientes con SOP en comparación con mujeres sin SOP, por lo que, en nuestra muestra no podemos relacionar el mayor riesgo cardiovascular de estas pacientes a trombofilias, pero sí observamos que aquellas pacientes con SOP del subtipo H+O presentaron el peor perfil metabólico de todos los subgrupos. Por otro lado, los niveles de HAM y SHBG fueron más altos en pacientes con SOP, y nuestros resultados sugieren que su combinación podría usarse como un biomarcador diagnóstico en SOP. Por último, la calidad de vida relacionada con la salud fue menor en aquellas pacientes con SOP que en los controles.

SUMMARY

INTRODUCTION: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is associated with the vast majority of anovulatory symptoms and hyperandrogenism in women, and according to the diagnostic criteria used, affects 4-21% of women of reproductive age. Therefore, it is the most frequent endocrinopathy in women at reproductive age.

Its etiopathogenesis is still unclear, although the interaction of multiple factors is assumed, including both genetic and environmental influences, with the theory of the relationship between exposure to a hyperandrogenic intrauterine hormonal environment during fetal life and the subsequent development of PCOS.

Beyond the problems that PCOS presents in the reproductive sphere due to anovulation, according to current evidence, PCOS is associated in the medium and long term with an increased cardiovascular risk due to the metabolic alterations to which it is associated, such as insulin resistance, dyslipidaemia, type 2 diabetes and the metabolic syndrome. Alterations in coagulation and the hemostatic system (such as thrombophilias) are also associated with an increased risk of cardiovascular risk. Due to the diagnosis of PCOS, several studies have suggested the inclusion of anti-Müllerian hormone (AMH) as a diagnostic criteria. AMH is produced by granulosa cells, is related to the antral follicle count and is a marker of ovarian reserve. It's serum values therefore depends on the number of ovarian follicles, which is why it decreases with age and increases in PCOS. But other hormones that are often altered in the syndrome could also be included, such as sex hormone binding globulin (SHBG) or androstenedione.

And as for the clinical manifestations associated with PCOS, such as obesity, infertility, hirsutism, they have been related to a decrease in self-esteem and personal image, which has a negative impact on the quality of life of these patients.

MATERIAL AND METHOD: An observational study of cases and controls was carried out in the Gynecology Service of the Virgen de la Arrixaca University Clinical Hospital in Murcia (Spain), between September 2014 and May 2016. All participants, both cases and controls, were women between 18 and 40 years old, selected under strict inclusion and exclusion criteria. The group of cases was made up of women who were captured in the endocrine gynecology clinic of the hospital and the controls of the general

gynecology clinic (women without PCOS and who did not meet the exclusion criteria). The cases were classified as such after a clinical history with a modified Ferriman-Galwey scale, transvaginal ultrasound and hormonal levels, and only if they met 2 of the 3 Rotterdam criteria, which are:

1) clinical hyperandrogenism (3-12 mF-G scale) or biochemical (total testosterone $3.2.6$ nmol / l) with or without androgenic alopecia or presence of acne; 2) oligo-anovulation (menstrual cycles greater than 35 days or amenorrhea greater than 3 months); 3) polycystic ovary morphology (POM) by transvaginal ultrasound (12 or more follicles with a mean diameter of 2-9mm in both ovaries).

In turn, the patients were also classified into different PCOS phenotypes: (A) hyperandrogenism + oligo / amenorrhea (H + O), (B) hyperandrogenism + polycystic ovary morphology (H + MOP), (C) oligo / amenorrhea + POM (O + POM) and (D) hyperandrogenism + oligo / amenorrhea + POM (H + O + POM). Anamnesis, a hormonal blood test (including anti-Müllerian hormone (AMH)) with androgenic profile, prolactin, insulin and thyroid-stimulating hormone levels, coagulation and thrombophilias studies, and an anthropometric study were performed on all women. In addition, they underwent a transvaginal ultrasound and physical examination with measurements of anogenital distance or HGD, and questionnaires on physical activity, quality of life and diet were provided. A statistical analysis was carried out to assess the association between PCOS and thrombophilias (as a determining factor in the increased cardiovascular risk of these women), the usefulness of AMH and HBS in the diagnosis of the disease, and assess the quality of life of these patients using a health-related quality of life questionnaire (in which eight scales were calculated and the scores were summarized in two components, physical (PCS) and mental (MCS)).

RESULTS: In the first study we compared hormonal, basal thrombophilia and metabolic parameters between patients with PCOS and controls. After adjusting for BMI and age, women with PCOS had a higher level of LH (P <0.001), testosterone (P <0.001), free testosterone (P = 0.01) and anti-Müllerian hormone (P <0.001) and lower FSH (P = 0.03) compared to controls, while the levels of sex hormone transporting globulin were not different. The cases showed significantly higher levels of protein S, glucose, insulin and

insulin resistance (HOMA-IR) compared to the controls ($P < 0.05$). There were no differences in levels of protein C, antithrombin III, prothrombin time, homocysteine, D-dimer, Leyden factor V, prothrombin polymorphism G20210A, or CRP. The H + O phenotype (hyperandrogenic + oligomenorrhea) showed the poorest metabolic results, in terms of insulin and HOMA-IR ($P = 0.04$ and 0.05). In the second work, our data showed that the levels of insulin, LH, testosterone, ANDST and AHM were significantly higher in the PCOS group and the levels of FSH and SHBG were lower. Significantly, the combination of AMH with SHBG showed a higher area under the curve (AUC) for the diagnosis of PCOS with an AUC of 0.843 and a specificity of 81.1% and a sensitivity of 72.7%. The last work, we evaluated the health-related quality of life of women with PCOS and their phenotypes (ovulatory or anovulatory). All women with PCOS and anovulatory PCOS had a lower score on physical quality of life compared to controls [mean (95% CI): 53.7 (52.5-54.9) and 52.9 (51.5-54.4) vs 55.8 (54.8-56.8); $p < 0.01$], as well as lower scores for five of the eight test scales ($p < 0.05$) after adjusting for age, body mass index, infertility, educational level, and current occupation.

CONCLUSION: There were no statistically significant differences in the presence of basal thrombophilias in patients with or without PCOS (and we cannot relate the increased cardiovascular risk of these patients to this fact), but we do observe that those patients with PCOS of subtype H + O had the worst metabolic profile of all the subgroups. On the other hand, AMH and SHBG levels were higher in PCOS patients, and our results suggest that their combination can be used as a diagnostic biomarker in PCOS. And finally, the health-related quality of life was lower in those patients with PCOS than in the controls.

3. INFORMACIÓN Y PRESENTACIÓN DE LOS TRABAJOS

3.INFORMACIÓN Y PRESENTACIÓN DE LOS TRABAJOS

Esta tesis doctoral ha sido realizada según la modalidad de compendio de publicaciones en revistas de reconocido prestigio, indexadas en bases de datos internacionales (*Journal Citation Reports, JRC*).

La normativa que avala este tipo de tesis doctoral se especifica en el Artículo 20 del Capítulo II del Reglamento de Doctorado de la Universidad de Murcia.

ARTÍCULO 1:

“María L Sánchez-Ferrer, María T Prieto-Sánchez, Shiana Corbalán-Biyang, Jaime Mendiola, Evdochia Adoamnei, Ana I Hernández-Peñalver, Ana Carmona-Barnosi, Eduardo J Salido-Fiérrez, Alberto M Torres-Cantero. Are there differences in basal thrombophilias and C-reactive protein between women with or without PCOS? *Reproductive Biomedicine Online*. 2019 Jun;38(6):1018-1026. doi: 10.1016/j.rbmo.2019.01.013. PMID: 31023609”

INFORMACIÓN Y CRITERIOS DE CALIDAD:

- Revista: *Reproductive Biomedicine Online*. ISSN: 14726483
- Manuscrito recibido el 5 de septiembre de 2018 y aceptado el 24 de enero de 2019.
- Factor de impacto (JCR, 2019): 3.218
- Área temática: Obstetrics and Gynecology. Posición 17/82 (Q1)

APORTACIONES DE LA DOCTORANDA A LOS TRABAJOS:

- Recogida de datos (asociada al trabajo de campo) de todas las participantes del estudio (anamnesis, realización dirigida de cuestionarios, examen físico, realización de ecografía transvaginal y extracción sanguínea).
- Elaboración de una base de datos para el posterior análisis estadístico.
- Búsquedas bibliográficas para actualizar la información existente sobre el objetivo del estudio e interpretar los resultados obtenidos.
- Análisis estadísticos buscando una asociación entre el SOP y trombofilias basales, como determinante del aumento del riesgo cardiovascular.
- Participación en la redacción y actualización de los borradores hasta la versión final del manuscrito.

ARTÍCULO 2

“Mireya Calzada, Natividad López, Jose A. Noguera, Jaime Mendiola, Ana I. Hernández, Shiana Corbalán, Maria Sanchez & Alberto M. Torres (2019): AMH in combination with SHBG for the diagnosis of polycystic ovary syndrome, Journal of Obstetrics and Gynaecology 2019 Nov;39(8):1130-1136. DOI: 10.1080/01443615.2019.1587604. PMID: 31208261”

INFORMACIÓN Y CRITERIOS DE CALIDAD:

- Revista: Journal of Obstetrics and Gynaecology. ISSN: 0144-3615
- Manuscrito publicado el 17 de junio de 2019.
- Factor de impacto (JCR, 2019): 0.807

Área temática: Obstetrics and Gynecology. Posición 78/82 (Q4)

APORTACIONES DE LA DOCTORANDA A LOS TRABAJOS:

- Recogida de datos (asociada al trabajo de campo) de todas las participantes del estudio (anamnesis, realización dirigida de cuestionarios, examen físico, realización de ecografía transvaginal y extracción sanguínea).
- Elaboración de una base de datos para el posterior análisis estadístico.
- Búsquedas bibliográficas para actualizar la información existente sobre el objetivo del estudio e interpretar los resultados obtenidos.
- Análisis estadísticos buscando una asociación entre el SOP y trombofilias basales, como determinante del aumento del riesgo cardiovascular.
- Participación en la redacción y actualización de los borradores hasta la versión final del manuscrito.

ARTÍCULO 3

“María L. Sánchez-Ferrer, Evdochia Adoamnei, María T. Prieto-Sánchez, Jaime Mendiola, Shiana Corbalán-Biyang, Miriam Moñino-García , Joaquín A. Palomar-Rodríguez and Alberto M. Torres-Cantero. Health-related quality of life in women with polycystic ovary syndrome attending to a tertiary hospital in Southeastern Spain: a case-control study. Health and Quality of Life Outcomes. 2020 Jul 16;18(1):232 <https://doi.org/10.1186/s12955-020-01484-z>. PMID: 32677953”.

INFORMACIÓN Y CRITERIOS DE CALIDAD:

- Revista: Health and Quality of Life Outcomes. eISSN: 1477-7525
- Manuscrito recibido el 30 Enero de 2020 y aceptado el 8 julio de 2020.
- Factor de impacto (JCR, 2019): 2.344
- Área temática: Health Care Sciences and Services. Posición 44/102 (Q2).

APORTACIONES DE LA DOCTORANDA A LOS TRABAJOS:

- Recogida de datos (asociada al trabajo de campo) de todas las participantes del estudio (anamnesis, realización dirigida de cuestionarios, examen físico, realización de ecografía transvaginal y extracción sanguínea).
- Elaboración de una base de datos para el posterior análisis estadístico.
- Búsquedas bibliográficas para actualizar la información existente sobre el objetivo del estudio e interpretar los resultados obtenidos.
- Análisis estadísticos buscando una asociación entre el SOP y trombofilias basales, como determinante del aumento del riesgo cardiovascular.
- Participación en la redacción y actualización de los borradores hasta la versión final del manuscrito.

4. INTRODUCCIÓN

4. INTRODUCCIÓN

4.1 SOP

4.1.1 Concepto y epidemiología

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es la causa más frecuente de anovulación e hiperandrogenismo en mujeres (Azziz et al., 2004; Carmina et al., 2006) y se estima que afecta al 4-21% de las mujeres en edad reproductiva, dependiendo de los criterios diagnósticos en los que nos basemos (Lizneva et al., 2016). Es, por lo tanto, la endocrinopatía crónica más frecuente en las mujeres en edad reproductiva.

Se caracteriza por hiperandrogenismo clínico (hirsutismo, acné y alopecia), hiperandrogenismo bioquímico, trastornos menstruales e infertilidad asociado a unas características morfofuncionales típicas a nivel ovárico que suelen tener una traducción a nivel ecográfico (Goodarzi et al., 2011). En resumen, es un síndrome heterogéneo caracterizado por un exceso de andrógenos clínicos y/o bioquímicos, disfunción ovulatoria y ovarios de morfología poliquística en ecografía.

La expresión del SOP presupone la interacción de múltiples factores, incluyendo influencias tanto genéticas (Franks et al., Sin fecha; Urbanek et al., 1999) como ambientales (Kahsar-Miller et al., 2001). Este es un síndrome con un origen multifactorial que comienza en la pubertad y que más allá de los problemas reproductivos, pueden desencadenar complicaciones metabólicas y cardiovasculares a largo plazo.

El SOP se asocia a distintas anomalías metabólicas, que incluyen resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, dislipemia y síndrome metabólico (de Mendonça-Louzeiro et al., 2013), todos ellos factores de riesgo bien conocidos de enfermedad cardiovascular. Aunque estudios recientes apuntan a un aumento del riesgo cardiovascular en estas pacientes (Oral et al., 2009), esta relación continúa siendo controvertida, seguramente debido a que nos encontramos ante un síndrome multifactorial con distinta expresión fenotípica

que implica también distinta gravedad y que puede ir acompañado de distintas alteraciones metabólicas.

Por tanto, el diagnóstico de SOP tiene implicaciones de por vida, con un mayor riesgo de infertilidad, síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad cardiovascular y carcinoma de endometrio (Norman et al., 2001; Wild et al., 2000).

Pero no sólo produce manifestaciones clínicas y metabólicas. Varios estudios recientes han demostrado que el síndrome de ovario poliquístico se asocia también a problemas psicológicos como ansiedad, depresión y problemas de adaptación social (Podfigurna-Stopa et al., 2017).

4.1.2 Etiología

El SOP se considera un trastorno endocrino complejo que surge de la interacción de factores genéticos y ambientales, que se manifiesta por primera vez cuando los niveles de gonadotropinas alcanzan la madurez en la pubertad (Rosenfield et Ehrmann, 2016). La patogenia del síndrome de ovario poliquístico puede concebirse de acuerdo con una hipótesis de "dos golpes", por la cual el trastorno surge como una predisposición programada congénitamente ("primer golpe") que se manifiesta en presencia de un factor provocador ("segundo golpe") (Rosenfield et Ehrmann, 2016). Los factores congénitos pueden ser hereditarios (genéticos) o adquiridos (por ejemplo, la presencia de andrógenos maternos o trastornos nutricionales que afectan al feto durante la vida intrauterina). El factor provocador posnatal suele ser el hiperinsulinismo secundario a la resistencia a la insulina, que puede haber sido programado congénitamente y / o adquirido posnatalmente debido a la obesidad (Shaw et al., 2020).

Es por tanto evidente el origen multifactorial del síndrome, que sería el resultado de la interacción entre unas disfunciones ováricas intrínsecas y unos factores congénitos y/o

ambientales que ya en la vida fetal dan lugar a una alteración en la esteroidogénesis (Ehrmann, 2005).

Factores hereditarios

- *Síndrome de ovario poliquístico materno*: el síndrome de ovario poliquístico materno es un factor de riesgo para el síndrome de ovario poliquístico en las hijas; aproximadamente el 25% de las mujeres con SOP tienen una madre con SOP, aunque las estimaciones varían ampliamente (Leibel NI et al., 2006; Kahsar-Miller et al. 2001; Sam et al., 2006). Según la evidencia publicada hasta ahora, el patrón de herencia sería autosómico dominante (Govind et al. 1999), pero con una penetrancia variable. Y entre hermanas esta tasa se estima que se eleva a un 32% (Kahsar-Miller et al. 2001).
- *Ovario de morfología poliquística*: la morfología del ovario poliquístico (POM) se refiere al número y a la distribución característica de los folículos en crecimiento dentro del ovario que se asocian de forma variable con el síndrome. Esta característica histológica, según varios estudios, parece heredarse de forma autosómica dominante en el SOP (Carey et al., 1993; Govind et al.; 1999) y se basa en aumento de folículos preantrales y antrales pequeños y un mayor reclutamiento folicular, además de asociar una ralentización e incluso detención del proceso de selección folicular. Ecográficamente, los folículos (12 o más folículos en uno o ambos ovarios de 2- 9 mm de diámetro, sin dominancia) se distribuyen de forma dispersa en el estroma ovárico. Esta morfología ovárica no es exclusiva del SOP y podemos encontrarla en mujeres que no padecen este síndrome, por ejemplo, en un 36,2% de mujeres adolescentes (Codner et al, 2011; Fruzzetti et al, 2009) y por ello no es imprescindible para el diagnóstico de SOP.
- *Hiperandrogenemia*: hay estudios que concluyen que las concentraciones séricas de testosterona y de SHBG tienen una fuerte influencia genética y su incremento puede ser heredado de madres a hijas (Coviello et al., 2011; Stone et al., 2009).

- *Síndrome metabólico*: el síndrome metabólico se origina principalmente en el desarrollo de resistencia a la insulina y obesidad, que a su vez dan lugar a hiperglucemia, dislipidemia e hipertensión.
Existe una alta prevalencia de síndrome metabólico o de alguno de sus componentes (p. ej., resistencia a la insulina y/o obesidad) en familiares de primer grado de pacientes con SOP, lo que sugiere que estos factores están fuertemente asociados con la patogenia del SOP (Rosenfield and Ehrmann 2016; Crisosto et al.,2017).
- *Cambios epigenéticos*: Los cambios epigenéticos alteran la expresión genética y pueden reflejar exposiciones ambientales (Carbone et al., 2019). Algunos de estos cambios parecen estar implicados en la patogenia del SOP. Se ha identificado una metilación epigenética anormal de los islotes de citosina-guanina (CpG) en tejidos de mujeres adultas con SOP.
- *Ambiente intrauterino*: El epigenoma embrionario y fetal en desarrollo se puede ver alterado por un ambiente intrauterino adverso, lo que puede producir una expresión génica alterada y enfermedades en la vida posterior (Rosenfield and Ehrmann 2016). La exposición prenatal excesiva a un ambiente hiperandrogénico (que da lugar a una virilización congénita) de madres con SOP y la sobrenutrición y desnutrición intrauterina (que dan lugar a largo plazo a una reprogramación metabólica) se han incriminado como factores de riesgo para el SOP (Homburg et al.,2017).

Factores postnatales

- *Hiperinsulinismo y resistencia a la insulina*: La obesidad es la causa más común de resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina causa hiperinsulinemia compensadora, que promueve la anovulación en mujeres con SOP (Robinson et al., 1999).
- *Hiperandrogenismo (HA)*
- *Otros factores: Compuestos disruptores endocrinos*: Como pueden ser el bisphenol A, un disruptor endocrino que agrava el SOP.

4.1.3. Fisiopatología

Se calcula que el 90% de las mujeres con SOP tienen una producción androgénica ovárica disfuncional (Rosenfield and Ehrmann, 2016; Hirshfeld-Cytron et al., 2011). En aproximadamente la mitad de los casos se encuentra un aumento de la resistencia a la insulina, obesidad o exceso de hormona luteinizante (LH). Por lo tanto, el denominador común en el SOP parece ser el HA ovárico, siendo el hiperinsulinismo resistente a la insulina un factor agravante no esencial pero bastante común en la fisiopatología (Shaw et al., 2020).

Exceso de andrógenos

En la mayoría de las mujeres con SOP, la causa del HA ovárico parece ser intrínseca al mismo. En una pequeña minoría de mujeres con SOP, la hiperandrogenemia de origen extraovárico (proveniente de, por ejemplo, las suprarrenales o de otras fuentes periféricas) causa anovulación y ovarios poliquísticos.

Disfunción ovulatoria y ovarios de morfología poliquística

Durante el desarrollo folicular ovárico, los folículos primordiales son reclutados, y de todos ellos se selecciona un folículo antral (que será el que ovule). Estos eventos requieren interacciones reproductivas, metabólicas e intraováricas coordinadas (Goodarzi et al., 2011). En el SOP, el HA ovárico, la hiperinsulinemia por resistencia a la insulina y la señalización paracrina intraovárica alterada pueden suspender el crecimiento del folículo, lo que dará lugar a la irregularidad menstrual, la infertilidad anovulatoria y la acumulación de pequeños folículos antrales dentro de la periferia del ovario, lo que le confiere la morfología característica que se conoce como poliquística. Se ha observado que las células de la teca de mujeres con SOP presentan un aumento de la secreción de andrógenos, sugiriendo que el HA es un defecto central primario en el SOP, y que además estas células expresan de forma aumentada las enzimas citocromo p450 de clivaje de cadena lateral (CYP11A), 17 α -hidroxilasa (CYP17) y 17 β -hidroxi esteroide dehidrogenasa (17 β HSD2), que estimulan la síntesis de andrógenos y los mecanismos moleculares que explican la hipersecreción androgénica en estas células (Escobar-Morreale, 2006).

Hiperinsulinismo y obesidad

La resistencia a la insulina no es un hallazgo universal en mujeres con SOP aunque sí bastante frecuente, pues aparece en el 60 % de ellas (Escobar-Morreale. 2006). Se debe a una alteración intrínseca a nivel post-receptor, que dificulta la utilización de la glucosa por parte de los tejidos a nivel periférico dando lugar a una hiperglucemia e hiperinsulinismo compensatorios. A su vez, la hiperinsulinemia en las pacientes con SOP tiene unos efectos colaterales sobre la producción de otras hormonas: a) reduce la producción de globulina transportadora de hormonas esteroideas (SHBG) y de proteína ligadora de factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF1-BP) en el hígado, aumentando así las concentraciones circulantes de andrógenos y de IGF1 libres. Este último estimula la teca y el estroma ovárico aumentando la producción de andrógenos; b) acción directa sobre el ovario estimulando la producción de andrógenos por aumento de actividad de la P45017c; c) también se postula que la insulina tiene acciones directas sobre la producción androgénica suprarrenal y la dinámica de secreción de LH.

La hiperinsulinemia también favorece el depósito periférico de lípidos incrementando la adiposidad, lo que agrava el estado de resistencia a la insulina.

Exceso de LH

La síntesis de FSH y de LH se encuentra regulada por la pulsatilidad de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH); las pacientes con SOP pueden presentar esta pulsatilidad aumentada, favoreciendo la producción de LH sobre FSH. Además, la hiperandrogenemia causa elevación secundaria de LH al interferir con la retroalimentación negativa de progesterona a nivel hipotalámico, a lo que hay que añadir que en un entorno hiperinsulinémico el ovario se vuelve más sensible a la LH y produce más andrógenos.

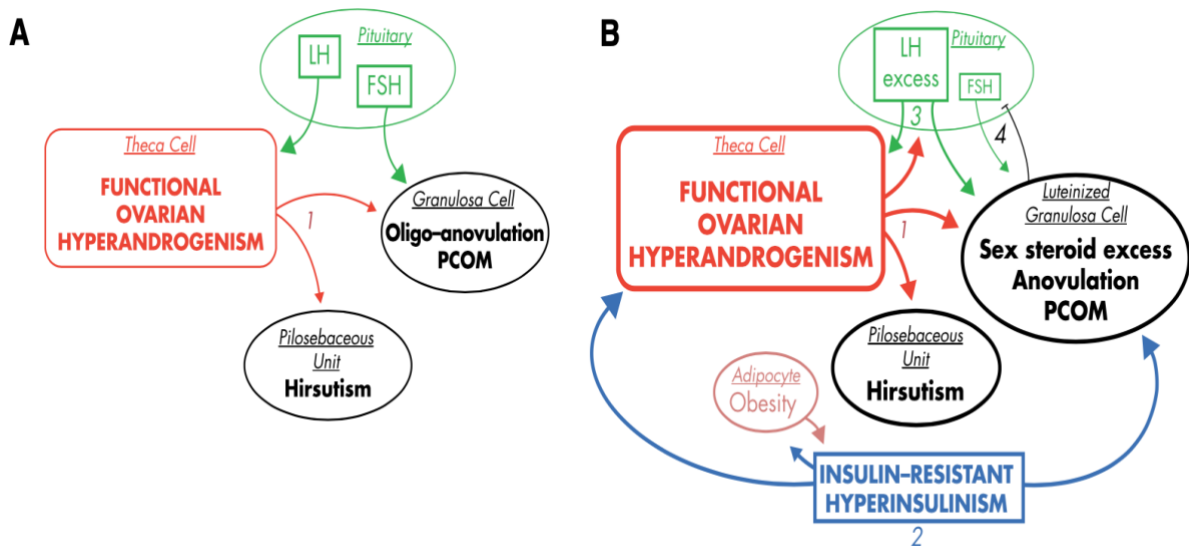


Figura 1. Modelo unificado de fisiopatología del SOP. **A:** El hiperandrogenismo ovárico es casi universal en el SOP y puede explicar todas las características clínicas cardinales del síndrome: hiperandrogenemia, oligoanovulación y ovarios poliquísticos. **B,** Aproximadamente la mitad de los pacientes con SOP e hiperandrogenismo tienen hiperinsulinismo resistente a la insulina. Rosenfield

4.1.4. Manifestaciones clínicas

Debido a los múltiples factores que convergen en la fisiopatología del SOP y que tienen un predominio variable en cada paciente, las manifestaciones clínicas son muy variables también de unas pacientes a otras.

- Hiperandrogenismo clínico: El aumento en la concentración de andrógenos circulantes en la mujer se manifiesta especialmente como hirsutismo (aumento de vello facial y corporal en regiones de distribución típicamente masculina), alopecia androgénica y acné. En casos graves pueden presentar también masa muscular aumentada, voz más grave o clitoromegalia (Castelo-Branco et al., 2005). El HA clínico se evalúa con la escala de Ferriman-Gallway (puntuación superior a 12).
- Hiperandrogenismo bioquímico: Se define como concentraciones de testosterona total superior a 32.6nmol/l. La testosterona total es la testosterona

libre (cuya fracción suele ser menor del 5%) más la testosterona unida a proteínas (albúmina y SHBG). Otros andrógenos que también pueden verse elevados y que es útil determinar en estas pacientes, son el sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHEA) y la testosterona libre (Goodarzi, M. O. et al., 2011).

- Irregularidad menstrual: Definida como oligo/amenorrea cuando hay menos de 8 reglas al año, ciclos >35 días o ausencia de reglas (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2004). La irregularidad menstrual es la manifestación clínica de la anovulación que es la causa principal de infertilidad en estas mujeres.
- Sobrepeso (IMC>25) y obesidad (IMC>30)
- Resistencia a la insulina e hiperinsulinismo: la resistencia en los tejidos periféricos a la insulina produce una hiperglucemia y un hiperinsulinismo compensatorios (Goodarzi et al., 2011).
- Diabetes Mellitus tipo II: A largo plazo se produce una insuficiencia de las células β del páncreas en la secreción de insulina en el intento compensatorio de vencer la resistencia a la misma (Moran et al., 2010).
- Hipertensión y dislipemia (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia) en el contexto del síndrome metabólico con el consecuente aumento del riesgo cardiovascular (enfermedad coronaria e infarto) (Osibogun et al., 2020).
- Aumento del riesgo de malignidad a nivel endometrial: Las mujeres con SOP tienen un mayor riesgo de desarrollar procesos proliferativos a nivel endometrial como hiperplasias e incluso carcinomas. Esto es debido a que la hiperinsulinemia y especialmente la hiperestrogenemia producida por los folículos en crecimiento asincrónico promueven la proliferación anómala de las células endometriales, y que se agrava por la ausencia de progesterona compensatoria que es secundaria también a la falta de cuerpo lúteo por la anovulación (Goodarzi et al., 2001).
- Complicaciones obstétricas: Se ha descrito en las pacientes con SOP cuando quedan gestantes un mayor riesgo de hipertensión gestacional, preeclampsia, parto prematuro, bajo peso para la edad gestacional, abortos y diabetes gestacional (Boomsma et al., 2006; Mikola et al., 2001; Urman et al., 1997).

- Alteraciones psicológicas: depresión, ansiedad y bulimia asociado a una disminución de la calidad de vida causada por la obesidad y el hirsutismo (Guyatt et al., 2004).
- Disfunción sexual. La calidad y percepción de la sexualidad es multifactorial y puede verse influenciada por factores socio-culturales, problemas fisiológicos y psicológicos además del SOP, pero la obesidad, infertilidad, el hirsutismo y la imagen corporal pueden producir alteraciones sexuales como disminución de la excitación, lubricación, orgasmo, satisfacción sexual y la percepción del propio atractivo sexual (Pastoor et al, 2018).

4.1.5. Criterios diagnósticos

Como ya se ha comentado, es frecuente que las mujeres con SOP presenten hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico, oligoanovulación y morfología poliquística de los ovarios (Van Hooff et al., 2004). Sin embargo, el diagnóstico de SOP se basa en criterios específicos que difieren según la asociación científica que los definió.

En 1935, cuando Stein y Leventhal describieron por primera vez esta condición, lo hicieron basándose en la observación de siete mujeres que tenían una combinación de obesidad, hirsutismo, amenorrea y ovarios poliquísticos agrandados bilaterales.

A principios de los 90, la National Institutes of Health (NIH) propuso por primera vez unos criterios diagnósticos, basándose en la opinión consensuada de expertos. Así, definieron el SOP como una combinación de oligoanovulación y exceso de andrógenos, después de descartar todas las demás razones de infertilidad anovulatoria (Zawadzki, 1994), relegando los criterios ecográficos como "sugestivos" pero no diagnósticos de SOP.

En 2003, la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) y la Sociedad Estadounidense de Medicina Reproductiva (ASRM) modificaron los criterios de NIH e incluyeron las características ecográficas de los ovarios poliquísticos (12 o más

folículos en uno o ambos ovarios de 2- 9mm de diámetro y/o volumen ovárico aumentado (>10cm³) como tercer criterio diagnóstico (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2004). El diagnóstico de SOP se estableció en aquellas mujeres que cumplían al menos, dos de los tres criterios.

En 2006, la Androgen Excess Society (AES) revisó los datos existentes y modificó los criterios originales establecidos por los NIH, aceptándolos junto con algunas modificaciones basadas en la opinión de expertos en la conferencia de Rotterdam de 2003.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de SOP.

NIH/NICHD	ESHRE/ASRM 2004	Androgen Excess Society 2006
Incluye todos los siguientes criterios:	Incluye 2 de los siguientes criterios:	Incluye todos los siguientes criterios:
<ul style="list-style-type: none"> • Signos clínicos y / o bioquímicos de hiperandrogenismo • Alteración menstrual 	<ul style="list-style-type: none"> • Signos clínicos y / o bioquímicos de hiperandrogenismo • Alteración menstrual • Ovarios poliquísticos 	<ul style="list-style-type: none"> • Signos clínicos y / o bioquímicos de hiperandrogenismo • Disfunción ovárica y / o ovarios poliquísticos

Las mujeres con síndrome de ovario poliquístico diagnosticado según los criterios de Rotterdam ESHRE/ASRM se pueden dividir a su vez en cuatro fenotipos en función de los criterios que cumplan. Los fenotipos se nombran como A, B, C, D:

- A) Hiperandrogenismo (HA) y Oligo/amenorrea (O) (HA + O)
- B) Hiperandrogenismo y morfología de ovario poliquístico (HA + POM)
- C) Oligo/amenorrea + POM (O + POM)
- D) Hiperandrogenismo + oligo/amenorrea + POM (HA + O + POM).

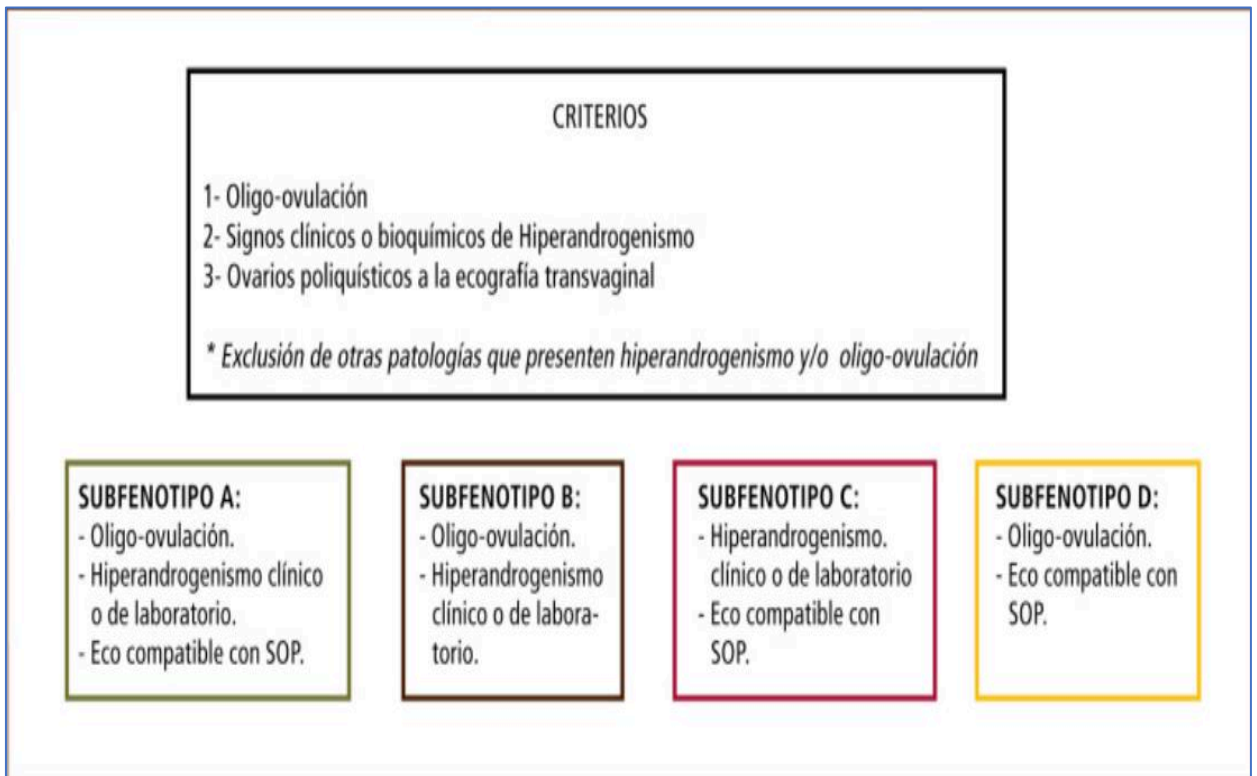


Figura 2. Fenotipos SOP (Sir et al., 2013).

4.1.6. Tratamiento

Dada la gran variabilidad en las manifestaciones clínicas que puede tener cada paciente con SOP, no existe un único tratamiento para el síndrome y hay que individualizar cada caso en función de la clínica presente, así como de los deseos genésicos de la paciente. Los objetivos del tratamiento son mejorar el exceso de andrógenos, corregir las irregularidades menstruales, así como mejorar la resistencia a la insulina y el perfil metabólico. En aquellas pacientes con deseo genésico, mejorar la ovulación o en su caso, inducirla.

1. Como primer escalón de tratamiento en todos los casos se debe proporcionar asesoramiento sobre el estilo de vida que incluirá mejoras desde el punto de vista nutricional y de ejercicio físico encaminadas a la pérdida de peso. La pérdida de peso puede devolver la función ovulatoria y conseguir embarazos, ya que disminuye las tasas de andrógenos circulantes debido al papel que la grasa desempeña en la metabolización de los andrógenos y sus precursores (Pastoor et al, 2018).

2. Anticonceptivos hormonales combinados: Inhiben el eje hipotálamo-hipofisario-ovárico inhibiendo la producción hormonal ovárica al mismo tiempo que estimulan la síntesis hepática de SHBG, con lo que disminuyen la fracción libre de la testosterona. Son el tratamiento de primera línea para el manejo a largo plazo de las irregularidades menstruales y el hiperandrogenismo en pacientes que no deseen gestación a corto plazo. Con la asociación de estrógenos y gestágenos (seleccionando de forma preferente los gestágenos con mayor efecto antiandrogénico como el acetato de ciproterona) vamos a conseguir la protección del endometrio, el control del ciclo y protección anticonceptiva (Goodarzi et al, 2011).
3. La metformina puede recomendarse en mujeres adultas (y considerarlo en adolescentes) con SOP con sobrepeso u obesidad como coadyuvante para el control del peso y mejorar la resistencia a la insulina.
4. Tratamiento con gestágenos o derivados de progesterona. Controlan el ciclo si se administran en la segunda mitad de este, o tras un periodo de amenorrea de forma periódica. Reducen el sangrado menstrual y protegen el endometrio frente a la acción prolongada de los estrógenos que ocurre en estas mujeres. Se pueden administrar gestágenos vía oral (minipíldora), progesterona natural micronizada, acetato de medroxiprogesterona.
5. El dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel puede utilizarse como protector endometrial, aunque no para control del ciclo menstrual.
6. Antiandrógenos: Son fármacos de distintas familias que tienen la propiedad de neutralizar la acción periférica de los andrógenos. Entre ellos se encuentran la espironolactona, flutamida y finasterida. Se pueden usar sólo o asociados a los anticonceptivos combinados, para el tratamiento del hirsutismo y la alopecia, debido a su acción antiandrogénica en el folículo piloso (Goodarzi et al.,2001).
7. Las estatinas se pueden barajar en el caso de dislipemias. Tienen efectos pleiotrópicos debido a su actividad antiinflamatoria, antioxidante, antiproliferativa

y a que reducen los lípidos, y como bloquean la síntesis de colesterol, la proliferación de células de la teca ovárica se ve inhibida con la consecuente reducción de la síntesis de hormonas esteroideas (Bednarska et al., 2017).

8. Inductores de la ovulación, como el citrato de clomifeno y las gonadotropinas en el caso de esterilidad y deseo de embarazo (Bednarska et al., 2017).
9. Reducción de la masa ovárica mediante drilling ovárico laparoscópico, como última opción para aquellas pacientes resistentes a otros tratamientos antes descritos (Bednarska et al., 2017).
10. Tratamientos nutracéuticos (Aversa et al., 2020): Varios estudios comunican que la suplementación con omega-3, ácido α -lipoico y N-acetilcisteína produce un efecto antioxidante, antiinflamatorio en las pacientes con SOP que mejora la sensibilidad a la insulina y el perfil lipídico de estas mujeres (Macut D. et al., 2013; Salehpour et al., 2009). Recientemente, se está investigando también la utilización del Myoinositol y el D-chiro-inositol por su efecto mimético a la insulina, mejorando la sensibilidad de los tejidos a la misma en estas mujeres. En estos ensayos se ha observado que reduce la glucemia y mejora el índice de resistencia a la insulina (HOMA), reduce también la secreción de LH, DHEA, testosterona y progesterona y mejora los perfiles lipídicos (Unfer V et al., 2012; Aversa et al., 2020). El microambiente folicular se beneficia de una alta concentración de myoinositol, ya que mejora también la disponibilidad de ovocitos, mejorando así la regularidad menstrual, la ovulación y la posibilidad de embarazo.

Además, el tratamiento en combinación de MI con ácido α -lipoico puede mejorar la hiperinsulinemia y disminuir los marcadores de estrés oxidativo a nivel ovocitario, mejorando el perfil hormonal y clínico de las mujeres con SOP, especialmente aquellas con sobrepeso u obesidad (Avera et al., 2020).

4.2. Morbilidad a largo plazo en SOP

4.2.1. Enfermedad cardiovascular

Como ya hemos señalado, el SOP está asociado a varias anomalías metabólicas, entre las que encontramos la resistencia a la insulina, la diabetes tipo 2, dislipidemias y el síndrome metabólico (de Mendonça-Louzeiro et al., 2013). Todos ellos son factores de riesgo bien conocidos de enfermedad cardiovascular. La evidencia reciente muestra un mayor riesgo cardiovascular en las mujeres con SOP, probablemente debido en parte, a todas estas alteraciones metabólicas (Oral, 2009).

Varios estudios en mujeres con SOP que compararon según el IMC con pacientes control, sugieren que estos factores de riesgo de enfermedad cardiovascular relacionados con el SOP, son más graves en mujeres obesas con SOP (Cidula et al., 2000; Legro et al., 2001; Macut et al., 2006; Talbott et al., 2004).

Las alteraciones dislipidémicas aterogénicas más frecuentes en el SOP son la hipertrigliceridemia, el aumento de los niveles de colesterol LDL y la disminución de los niveles de colesterol HDL, y están asociadas en parte al hiperandrogenismo (Castelo-Branco, 2005).

El síndrome metabólico se estima que aparece hasta en el 33-47% de las mujeres con SOP, una tasa de dos a tres veces mayor que la de las mujeres sanas de la misma edad (Moran et al., 2010; Talbott, 2004). El síndrome metabólico que acompaña al SOP se caracteriza por una resistencia a la insulina aterotrombótica inflamatoria que eleva los mediadores proinflamatorios, deteriora la función endotelial, reduce la vasoreactividad y promueve la aterosclerosis subclínica (Casella et al., 2008; Diamantis-Kandarkis et al., 2001; Goodarzi et al., 2001).

En consecuencia (y tras ajustar por edad e IMC) las mujeres con SOP tienen un mayor grosor de la íntima-media carotídea, más calcificación de las arterias coronarias y mayor

enfermedad vascular subclínica que las mujeres sin SOP (Carmina, E. et al., 2006; Talbott et al., 2000; Christian et al., 2003; Luque-Ramírez et al., 2007).

Todo esto implica que las mujeres con SOP tienen más eventos cardiovasculares y menor supervivencia libre de eventos (eventos fatales y no fatales) que las mujeres sin SOP, y que esta diferencia es aún mayor cuando se incluyen los accidentes cerebrovasculares además de los cardíacos (Shaw et al. 2008).

Dos estudios adicionales respaldan aún más la asociación entre las características de las enfermedades cardiovasculares y el SOP (Azevedo et al., 2006; Krentz et al., 2007), y concluyen que esta asociación está probablemente mediada por un aumento de la adiposidad (total y abdominal) y el hiperandrogenismo.

4.2.1.1. Hemostasia y coagulación

El sistema de la hemostasia se encarga de impedir la extravasación de sangre cuando se produce una hemorragia, manteniendo la integridad de la pared vascular y reestableciendo la circulación cuando un vaso se obstruye por algún coágulo.

El sistema hemostático se puede dividir en tres partes interrelacionadas:

a) Hemostasia primaria: Se activa en los primeros minutos de una hemorragia. Depende principalmente de los vasos (vasoespasma reflejo) y de las plaquetas y da lugar a la formación del trombo plaquetario.

b) Coagulación o hemostasia secundaria: Compuesto por proteínas plasmáticas específicas (factores de la coagulación) que se activan en cascada y acaban produciendo un coágulo que obstruye el vaso sanguíneo, evitando la pérdida posterior de sangre. Hay dos vías:

- Vía extrínseca. Daño severo, coagulación hasta en 15 segundos. (Rápida).
- Vía intrínseca. Lesiones más leves. Lenta (1-6 minutos).

c) Fibrinolisis: Proceso mediante el que se disuelve enzimáticamente el coágulo y se restablece la circulación. Este sistema está compuesto por diversas proteínas

plasmáticas que se activan a la vez que el proceso de coagulación, por lo que sirve de mecanismo de defensa cuando se forma fibrina en exceso o sin daño vascular previo:

- La enzima responsable de la fibrinolisis es la plasmina, que es una enzima creada a partir del plasminógeno por la trombina y el activador del plasminógeno tisular (t-PA).
- Inhibidores de la coagulación/anticoagulantes (limitan la extensión de la coagulación):
 - Fibrina: Atrapa la trombina.
 - Antitrombina III. En plasma, forma un complejo irreversible con la trombina inactivándola.
 - Heparina: En tejidos. Acelera o potencia (100-1000 veces) la actividad de la anterior.

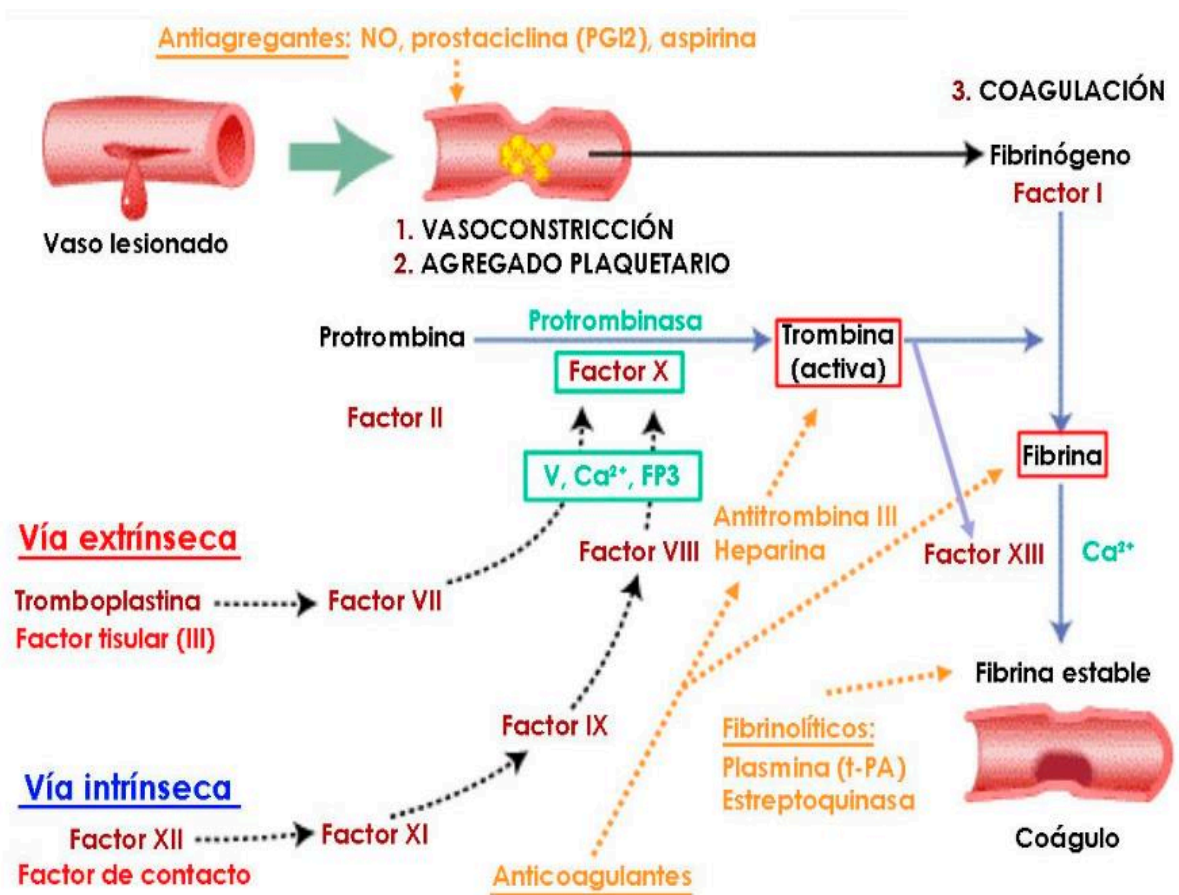


Figura 3. Cascada de la coagulación. Belmonte (2017)
<https://docplayer.es/47851206-Tema-24-plaquetas-hemostasia-y-coagulacion.html>

Resumiendo, la coagulación sanguínea es un conjunto de reacciones que dan lugar a la formación de trombina en el sitio de la lesión vascular. Se inicia en la superficie de las células endoteliales con la exposición del factor tisular al torrente sanguíneo, el cual se une al factor VII para formar el complejo enzimático factor VII activado-factor tisular (FVIIa-FT) que activa los factores IX y X. El factor X activado (Xa) junto a su cofactor, el factor V, convierten la protrombina II en trombina IIa. En la etapa final de la coagulación, la trombina escinde al fibrinógeno para formar un coágulo químicamente estable (fibrina). Este proceso explosivo del sistema de la coagulación no puede existir sin unos mecanismos de regulación conocidos como anticoagulantes naturales que evitan un estado de coagulación incontrolada.

La antitrombina es una proteasa que inhibe la actividad de las enzimas de las vías intrínseca y común de la coagulación; la proteína C activada por trombina en presencia de trombomodulina junto a su cofactor la proteína S, inactiva los factores V y VIII activados (Va y VIIIa). Estas proteínas son las responsables de mantener la fluidez de la sangre ante diversas circunstancias procoagulantes, pero si estos estímulos superan los mecanismos de control, favorecen la aparición de trombosis.

4.2.1.2. Estados de hipercoagulabilidad o Trombofilias y SOP.

Las trombofilias hereditarias constituyen un grupo de trastornos genéticos de la coagulación y suponen un factor de riesgo asociado a tromboembolismo venoso y, por tanto, podrían suponer un factor de riesgo cardiovascular más.

Las trombofilias familiares, para las que se han aislado factores genéticos conocidos mediante estudios poblacionales, se consideran un trastorno genético complejo (Tsanadis et al.,2002). Y ya que el SOP es un síndrome en el que interactúan influencias tanto genéticas como ambientales, sería interesante estudiar la hipótesis de que ciertas mujeres con SOP pueden ocultar una mayor prevalencia de mutaciones y polimorfismos que la población general, y que algunas de ellas pueden ser las mismas que en las trombofilias familiares.

Entre las causas más frecuentes de trombofilia hereditaria encontramos:

- Mutación del Factor V Leiden (FVL): que se expresa mediante la resistencia a la proteína C Activada.
- Heterocigosidad de los genes de la protrombina
- Mutación del gen metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR)
- Deficiencia de la proteína S
- Deficiencia de la proteína C
- Deficiencia de Antitrombina III
- Hiperhomocisteinemia, que también supone un estado protrombótico (genético o adquirido) y que se asocia a trombosis venosa y enfermedad vascular.

La posible relación entre el SOP y las trombofilias sigue siendo controvertida. En varios estudios se ha observado que las pacientes con SOP tienen el triple de eventos trombóticos en su historia familiar (Atiomo et al., 2000b; Aziz et al., 2015a, 2015b; Azziz, 2018; Barry et al., 2014; Brenner et al., 1997; Burchall et al., 2016; de Mendonça-Louzeiro et al., 2013, 2015; Glintborg et al., 2015; González et al., 2013; Okoroh et al., 2012, 2015; Zore et al., 2017). Y otros autores han relacionado abortos recurrentes en mujeres con SOP con algunas trombofilias como la hipofibrinólisis, hiperhomocisteinemia y factor V Leiden, comparándolas con mujeres sin SOP (Kazerooni et al., 2013; Moini et al., 2012).

Pero a pesar de que sabemos que las alteraciones del sistema hemostático y de la coagulación pueden contribuir al aumento del riesgo cardiovascular, en la literatura la evidencia es escasa y controvertida en cuanto al SOP. Pensamos que ampliar el conocimiento en este sentido es importante a la hora de hacer seguimiento y asesoramiento a estas pacientes.

4.3. HAM

4.3.1. Concepto de HAM

La hormona antimülleriana (HAM), también conocida como sustancia inhibidora de Müller, es una hormona glicoproteica dimérica con un peso molecular de 140 kDa y que pertenece a la familia de los transformadores de crecimiento y diferenciación (TGF beta). En el embrión masculino, inhibe el desarrollo de los conductos de Müller. Pero en los últimos 20 años ha incrementado su relevancia como marcador de reserva y función ovárica (Bhide et al., 2012).

Está producida por las células de la granulosa de los folículos menores de 6mm (antrales y preantrales) a partir de la semana 36 de gestación y hasta la menopausia (Streulli et al., 2012). En los embriones femeninos, su ausencia permite el desarrollo del aparato reproductor femenino.

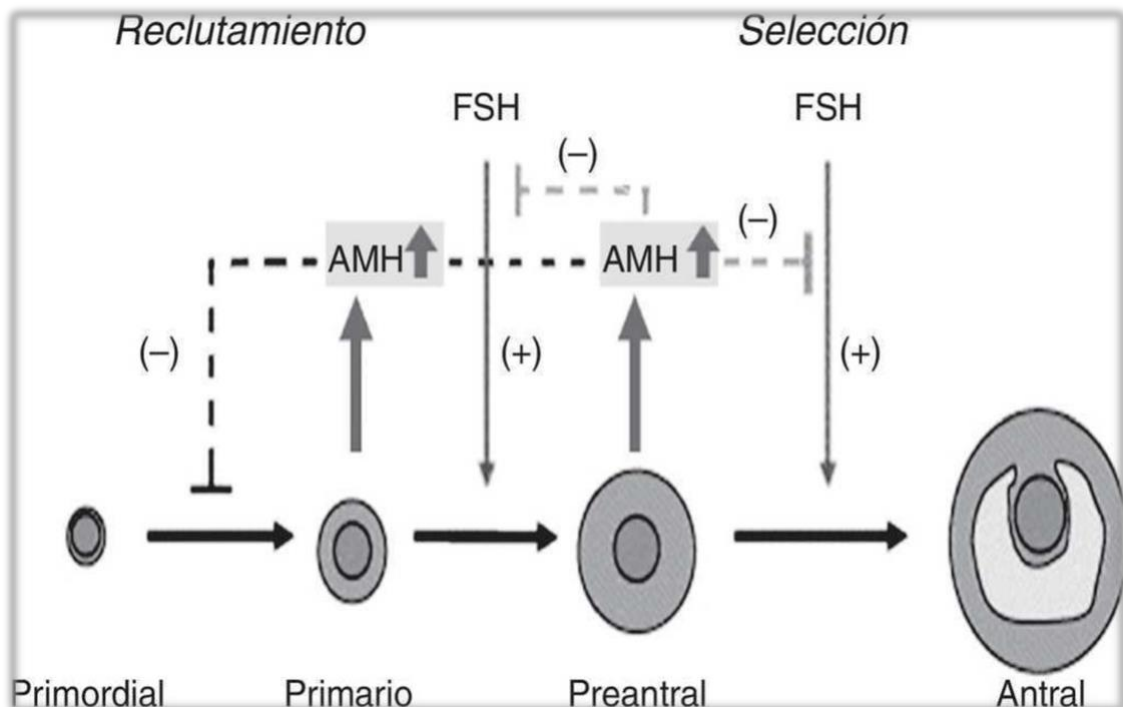


Figura 4. Sitios de unión de la AMH en la foliculogénesis. Adaptado de Visser et al.

Empieza a detectarse entre los 2-4 años y continúa incrementándose hasta la pubertad tardía. A partir de aquí, permanece estable, aunque con un declive progresivo durante toda la vida reproductiva hasta que empieza la pérdida de la reserva ovárica, reflejando así la disminución del pool folicular hasta la menopausia (Broer et al., 2009).

Controla la formación de los folículos primarios inhibiendo el excesivo reclutamiento folicular por el efecto de la FSH y desempeña un papel importante tanto en la regulación del número de folículos en crecimiento (inhibiendo el reclutamiento), como en su selección para ser ovulados (inhibiendo a la FSH).

En resumen, la HAM tiene un papel inhibitor en el ovario, evitando la entrada de folículos primarios en el grupo de crecimiento y, por lo tanto, el agotamiento prematuro de folículos (Seifer y Maclaughlin 2007).

La población de folículos primordiales en reposo se establece en el quinto mes de desarrollo fetal y es de unos 7 millones, disminuyendo a 1,5 millones en el momento del nacimiento y llegando la mujer a la menarquia con una dotación de entre 400.000 y 600.000 folículos. Por encima de los 35 años, el descenso de la reserva folicular conlleva una disminución la fecundidad, esterilidad, irregularidad menstrual y consecuentemente, la menopausia.

Cook et al. (2000) demostraron que las variaciones de HAM en un ciclo menstrual normal son mínimas y que una sola determinación de HAM en cualquier momento del ciclo es válida para estudiar la reserva ovárica. Sus valores séricos tampoco se modifican con la toma de anticonceptivos orales, ni con la supresión hipofisaria con agonistas de la GnRH ni durante el embarazo (Broekmans et al., 2006; Chen et al., 2014).

Por lo tanto, la HAM es considerada, junto con el recuento de folículos antrales mediante ecografía, como el marcador más importante de reserva ovárica.

4.3.2. HAM y SOP

Los niveles de HAM son mayores (de 2-4 veces) en las mujeres con SOP, en comparación con las mujeres que no poseen esta patología. Este aumento de HAM se debe a alteraciones en la foliculogénesis, lo que resulta en la acumulación de folículos

preantrales y antrales pequeños productores de HAM (Wiweko et al., 2014; Woo et al., 2012; Wang et al., 2007). El cese del desarrollo de folículos antrales hacia el folículo dominante en estas mujeres parece deberse a la supresión de la actividad de la aromatasa por la HAM (que produce hiperandrogenemia) y a una menor sensibilidad del folículo a la FSH (Singer et al., 2009). Por tanto, esta sobreproducción de andrógenos en pacientes con SOP (defecto intrínseco de la teca y disminución de la actividad aromatasa) se ha relacionado con los niveles de HAM en suero (Laven et al., 2004; Eldar-Geva et al., 2005; Carlsen et al. al., 2009).

El interés de la HAM en mujeres con SOP ha ido aumentando exponencialmente, en especial en cuanto a su papel como criterio diagnóstico, ya que refleja la carga de folículos en crecimiento (lo que indica su importancia como marcador de disfunción ovárica e hiperandrogenismo).

Varios estudios han concluido que la concentración de HAM se relaciona con los fenotipos de SOP y la severidad de los síntomas. Así, la media más alta de HAM la encontraríamos en el fenotipo A. Y dentro de este fenotipo, cuanto mayor es el trastorno menstrual, es decir, a mayor severidad de la anovulación, mayor es el valor de la HAM. Las pacientes con SOP y oligoovulación tienen menores niveles de HAM comparados con aquellos casos más severos que presentan SOP asociado a anovulación (Wiweko et al., 2014). Se encontraron también valores de HAM mayores en pacientes con SOP e HA, en comparación con las que no tenían HA, lo que indica que el HA está asociado con un aumento adicional de HAM (Li et al., 2012; Eldar-Geva et al., 2005; Sahmay et al., 2014). La HAM sérica demuestra ser por sí sola un marcador útil para el diagnóstico de SOP al correlacionarla con los criterios diagnósticos convencionales. Por lo que, la combinación del nivel sérico de HAM con HA y/o OA aumenta marcadamente la capacidad diagnóstica de SOP, y ha sido propuesto por algunos autores para ser introducido como un nuevo criterio a la hora de diagnosticar a estas mujeres (Sahmay et al., 2014).

Casadei et al. (2013) proponen incluir la HAM como criterio diagnóstico en aquellas pacientes que suponen dudas diagnósticas (con características patológicas no tan bien definidas, que no presenten hiperandrogenismo o anovulación) y que requieran para definirla criterios diagnósticos adicionales.

También se ha relacionado la HAM con la distancia anogenital, (marcador de hiperandrogenismo) en pacientes con SOP, sugiriendo la combinación de ambos como predictores de SOP (Prieto et al. 2020).

Por tanto, y gracias a la implicación de la HAM en la fisiopatología del SOP, se ha abierto la discusión sobre su uso para facilitar el diagnóstico y seguimiento y su inclusión entre los criterios diagnósticos como otro marcador para este síndrome (Jamil et al., 2016; Lebkowska et al., 2017).

Sin embargo, antes de que sea posible incluir la HAM como criterio diagnóstico, quedaría por determinar los valores de normalidad en estas pacientes, así como establecer los mejores puntos de corte de HAM para poder ser utilizada como criterio diagnóstico de SOP. No obstante, debido a las numerosas técnicas disponibles para su medición sérica y a la falta de un consenso internacional para sus establecer sus puntos de corte, su uso como marcador diagnóstico del SOP no será consolidado hasta que los estudios de estandarización se encuentren disponibles.

Además, la HAM tiene la capacidad de predecir la hiperrespuesta a tratamientos de estimulación ovárica. Es superior que la FSH basal y el recuento de folículos antrales por ecografía para identificar a mujeres con riesgo de presentar síndrome de hiperestimulación ovárica (Sequera et al., 2007). Esto permite la optimización e individualización de los tratamientos, utilizando regímenes apropiados que eviten hiperestimulaciones, complicaciones iatrógenas y consecuentemente, cancelaciones de ciclos.

4.3.3 Otras hormonas

Es posible que otras hormonas también puedan ser útiles en el diagnóstico y seguimiento del SOP.

El hiperandrogenismo se considera el factor más importante asociado con el SOP y se puede diagnosticar en la clínica mediante la medición de los niveles de andrógenos tales como androstendiona, dehidroepiandrosterona y testosterona en sangre (Zhao et al. 2018). La SHBG se une y controla los niveles de hormonas sexuales dentro de la circulación y en las mujeres con SOP se encuentran con frecuencia los niveles séricos de

esta proteína anormalmente bajos, lo que contribuyen al estado hiperandrogénico de estas pacientes (Deswal et al. 2018).

Ya hay estudios que han determinado que un buen marcador para el diagnóstico del SOP (después de la HAM), podría ser también la SHBG (Escobar-Morreale et al. 2001; Woo et al. 2012) tras determinar el área bajo la curva de diferentes hormonas.

Pero no hay estudios que combinen la determinación de la HAM y hormonas androgénicas, lo que podría facilitar el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de estas pacientes.

4.4. Calidad de vida

La Calidad de Vida Relacionada a Salud (CVRS) es un concepto multidimensional y dinámico, que nos permite evaluar el impacto de una enfermedad sobre la vida y el bienestar del individuo. Es decir, no centrarnos sólo en los aspectos fisiopatológicos de la enfermedad, sino también en los factores psicosociales de la misma.

Cada vez se postula una mayor relevancia la evaluación de la calidad de vida de las mujeres jóvenes con patología crónica, como SOP.

El estado de ánimo, los mecanismos de enfrentamiento y el apoyo social son aspectos que influyen al momento de evaluar la calidad de vida, por lo cual el estudio de la CVRS, se ha convertido en un área de gran interés en el contexto de la atención en salud (Schwartzmann, 2003).

La OMS define calidad de vida como la "percepción de un individuo de su posición en la vida en el contexto de la cultura y sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, expectativas, estándares y preocupaciones" (World Health Organization Quality of Life Assessment, 1995).

Al medir calidad de vida es necesario aplicar instrumentos que permitan evaluar diversas dimensiones, y éstas a su vez deben contener adecuadas propiedades psicométricas.

Las manifestaciones del SOP, como hemos visto, son muy variadas y pueden provocar una importante alteración de la imagen corporal de las mujeres.

Aunque parece que solo la infertilidad y las irregularidades menstruales influyen en la salud psicológica y la calidad de vida de las pacientes con SOP, algunos estudios apuntan que la aparición de cambios físicos asociados al SOP como la obesidad, el hirsutismo, el acné y la alopecia pueden afectar la identidad femenina y empeorar los niveles de carga psicológica (Azizi et al.2017).

Ya hay autores que señalan la relación causal entre la imagen corporal y el ánimo depresivo (Holsen et Roysamb, 2001) en la población femenina y el impacto en la calidad de vida puede verse manifestado también por una baja autoestima y un mayor grado de estrés (Besenek et al., 2020).

Algunos autores que han evaluado cómo el SOP puede afectar a la CVRS encontraron que se alteran las dimensiones de percepción de salud general, funcionamiento familiar, funcionamiento físico y conducta de estas mujeres (Trent et al., 2002).

Las adolescentes con SOP son un subgrupo especial de mujeres que también pueden experimentar diversos problemas que influyen en su salud psicológica y que probablemente conduzcan a angustia psicológica y a deterioro del bienestar emocional (Dowdy D. 2012; Camargo et al.,2014). Varios estudios han defendido que los síntomas psicológicos del SOP incluyen malestar, melancolía, tristeza y depresión (Podfigurna-Stopa et al.,2015). La depresión en mujeres con SOP tiene un amplio rango de prevalencias que oscilan entre el 14% y el 64% (Shakerardekani et al.,2014), reduciendo la calidad de vida, en especial en las adolescentes con SOP. Incluso algunos autores han relacionado la pérdida de calidad de vida en estas mujeres con un aumento del aislamiento social, la interrupción de las relaciones interpersonales, la incompatibilidad con las normas sociales, el estigma social y la ideación suicida (Sayyah-Melli et al., 2015).

A pesar del significativo impacto del SOP en la calidad de vida de las mujeres que lo padecen, existen escasas investigaciones que hayan evaluado esta relación, y los

estudios que hay se focalizan sólo en mujeres con SOP o en los efectos de una intervención (como modificaciones del estilo de vida o tratamientos), pero sin un adecuado control. No se comparan mujeres con y sin SOP, y mucho menos se comparan entre sí los distintos fenotipos, que lógicamente van a manifestar diferente sintomatología y podrían expresar un impacto diferente en su calidad de vida.

La percepción de severidad de las mujeres en relación con su patología está asociada directamente con la calidad de vida de éstas, y no tanto con la severidad de la clínica que padecen (Trent et al., 2002). Cada mujer se ve afectada y enfrenta de manera diferente su enfermedad, y hay que tener en cuenta los aspectos psicológicos asociados y anticiparnos o al menos, detectarlos. Es importante considerar la valoración individual, que permita implementar cuidados enfocados en las necesidades de cada mujer y así otorgar una atención integral de calidad. El estudio de la calidad de vida en el SOP nos permite tener presente los aspectos más relevantes que preocupan a estas mujeres, comprendiendo que esta patología produce altos niveles de estrés (Shakerardekani et al., 2011) que pueden ser disminuidos con una intervención adecuada. Para esto es necesario desarrollar habilidades para establecer una relación de ayuda que permita dar respuesta a la problemática de cada mujer.

5. BIBLIOGRAFÍA

5.BIBLIOGRAFÍA

Atiomo, W.U., Condon, J., Adekanmi, O., Friend, J., Wilkin, T.J., Prentice, A.G. Are women with polycystic ovary syndrome resistant to activated protein C? *Fertility and sterility* 2000; 74: 1229–1232

Atiomo, W.U., Fox, R., Condon, J.E., Shaw, S., Friend, J., Prentice, A.G., Wilkin, T.J. Raised plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) is not an independent risk factor in the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clinical endocrinology* 2000; 52: 487–492

Aversa A, La Vignera S, Rago R, Gambineri A, Nappi RE, Calogero AE and Ferlin A (2020). Fundamental Concepts and Novel Aspects of Polycystic Ovarian Syndrome: Expert Consensus Resolutions. *Front. Endocrinol.* 11:516. doi: 10.3389/fendo.2020.00516

Azevedo, G. D. et al. Menstrual cycle irregularity as a marker of cardiovascular risk factors at postmenopausal years. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 50, 876–883 (2006).

Aziz, M., Sidelmann, J.J., Faber, J., Wissing, M.-L.M., Naver, K.V., Mikkelsen, A.-L., Nilas, L., Skouby, S.O. Polycystic ovary syndrome: cardiovascular risk factors according to specific phenotypes. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2015a; 94: 1082– 1089.

Aziz, M., Sidelmann, J.J., Wissing, M.L.M., Faber, J., Skouby, S.O. Endogenous thrombin potential in polycystic ovary syndrome: the association to body mass index, insulin resistance, and inflammation. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2015b; 31: 720–724.

Azizi M, Elyasi F. Psychosomatic aspects of polycystic ovarian syndrome: A review. *Iran J Psychiatry BehavSci.* 2017;11:e6595.

Azziz, R. Polycystic Ovary Syndrome. *Obstetrics and gynecology* 2018; 132: 321–336. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002698>.

- Barrett E, Sobolewski M. Polycystic ovary syndrome: do endocrine- disrupting chemicals play a role? *Semin Reprod Med* 2014;32:166–176.
- Barrett ES, Parlett LE, Swan SH. Stability of proposed biomarkers of pre- natal androgen exposure over the menstrual cycle. *J Dev Orig Health Dis* 2015;6:149–157.
- Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014;20:748–758.
- Bednarska S, Siejka A. The pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome: What's new?. *Adv Clin. Exp Med.* Mar-Apr 2017;26(2):359-367. doi: 10.17219/acem/59380.
- Besenek M, Gurlek B. Hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome affects psychological well-being of adolescents. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2020. doi:10.1111/jog.14444
- Bhide P, Shah A, Gudi A, Homburg R. The role of anti-Müllerian hormone as a predictor of ovarian function. *Obstet Gynecol*, 14 (2012), pp. 161-166
- Boomsma, C. M. et al. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod. Update* 12, 673–683 (2006).
- Brenner, B., Mandel, H., Lanir, N., Younis, J., Rothbart, H., Ohel, G., Blumenfeld, Z. Activated protein C resistance can be associated with recurrent fetal loss. *British journal of haematology* 1997; 97: 551–554
- Burchall, G.F., Piva, T.J., Linden, M.D., Gibson-Helm, M.E., Ranasinha, S., Teede, H.J. Comprehensive Assessment of the Hemostatic System in Polycystic Ovarian Syndrome. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 2016; 42: 55–62. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1564837>

- Camargo A, Meneses ME, Perez-Martinez P, Delgado-Lista J, Jimenez-Gomez Y, Cruz-Teno C, et al. Dietary fat differentially influences the lipids storage on the adipose tissue in metabolic syndrome patients. *Eur J Nutr.* 2014;53:617–26.
- Capecce E, Pelanda M, Dicugno M, González de Sampaio E, Buongiorno G, Corazza N, Peñaloza M, Sequera A.M, Ruibal G. La hormona antimülleriana como marcador de función ovárica. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2016;53(3):106–113
- Carbone L, Davis BA, Fei SS, White A, Nevenon KA, Takahashi D, Vinson A, True C, Roberts CT Jr, Varlamov O. Synergistic Effects of Hyperandrogenemia and Obesogenic Western-style Diet on Transcription and DNA Methylation in Visceral Adipose Tissue of Nonhuman Primates. *Sci Rep.* 2019;9(1):19232.
- Carey AH, Chan KL, Short F, White D, Williamson R, Franks S. Evidence for a single gene effect causing polycystic ovaries and male pattern baldness. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993;38(6):653.
- Carlsen SM, Vanky E, Fleming R. Anti-Mullerian hormone concentrations in androgen-suppressed women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2009; 24:1732 – 1738
- Carmina, E. et al. Endothelial dysfunction in PCOS: role of obesity and adipose hormones. *Am. J. Med.* 119, 356.e1–356.e6 (2006).
- Castelo-Branco, C., Peralta, S. Hiperandrogenismo ovárico. Valoración clínica y terapéutica. *Clin Invest Gin Obst.* 2005;32(6):244-56.
- Chittenden, B. G., Fullerton, G., Maheshwari, A. & Bhattacharya, S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reprod. Biomed. Online* 19, 398–405 (2009).
- Christian, R. C. et al. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88, 2562–2568 (2003).

- Cibula, D. et al. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.* 15, 785–789 (2000).
- Codner E, Villarroel C, Eyzaguirre F.C, López P, Merino P.M, Pérez-Bravo F, Iñiguez G, Cassorla F. Polycystic ovarian morphology in postmenarchal adolescents. *Fertility and Sterility* Vol. 95, No. 2, February 2011. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.06.015
- Cook C.L, Siow Y, Taylor S, Fallat M.E. Serum Müllerian-inhibiting substance levels during normal menstrual cycles. *Fertil Steril*, 73 (2000), pp. 859-861
- Coviello AD, Zhuang WV, Lunetta KL, Bhasin S, Ulloor J, Zhang A, Karasik D, Kiel DP, Vasan RS, Murabito JM. Circulating testosterone and SHBG concentrations are heritable in women: the Framingham Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(9):E1491
- Crisosto N, EchiburúB, Maliqueo M, Luchsinger M, Rojas P, Recabarren S, Sir-Petermann. Reproductive and metabolic features during puberty in sons of women with polycystic ovary syndrome. *Endocr Connect.* 2017;6(8):607
- Deswal R, Yadav A, Dang AS. 2018. Sex hormone binding globulin - an important biomarker for predicting PCOS risk: a systematic review and meta-analysis. *Systems Biology in Reproductive Medicine* 64:12–24.
- Dowdy D. Emotional needs of teens with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Nurs.* 2012;27:55–64
- Eldar-Geva T, Margalioth EJ, Gal M, Ben-Chetrit A, Algur N, Zylber-Haran E, Brooks B, Huerta M, Spitz IM. Serum anti-Mullerian hormone levels during controlled ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovaries with and without hyperandrogenism. *Hum Reprod* 2005;20:1814–1819.
- Escobar-Morreale HF, Etiología del síndrome del ovario poliquístico. *Endocrinol Nutr.* 2006; 53 (1): 7-14.

- Escobar-Morreale HF, Asuncion M, Calvo RM, Sancho J, San Millan JL. 2001. Receiver operating characteristic analysis of the performance of basal serum hormone profiles for the diagnosis of polycystic ovary syndrome in epidemiological studies. *European Journal of Endocrinology* 145:619–624.
- Ferriman D, Gallwey JD. Clinical Assessment Of Body Hair Growth In Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet] 1961;21:1440–1447.
- Fruzzetti F, Perini D, Lazzarini V, Parrini D, Genazzani AR. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome showing different phenotypes have a different metabolic profile associated with increasing androgen levels. *Fertil Steril* 2009;92: 626–34.
- Gadducci, A., Gargini, A., Palla, E., Fanucchi, A. & Genazzani, A. R. Polycystic ovary syndrome and gynecological cancers: is there a link? *Gynecol. Endocrinol.* 20, 200–208 (2005).
- Glintborg, D., Hass Rubin, K., Nybo, M., Abrahamsen, B., Andersen, M. Morbidity and medicine prescriptions in a nationwide Danish population of patients diagnosed with polycystic ovary syndrome. *European journal of endocrinology* 2015; 172: 627–638.
- González, F., Kirwan, J.P., Rote, N.S., Minium, J. Elevated circulating levels of tissue factor in polycystic ovary syndrome. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis: official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2013; 19: 66–72. <https://doi.org/10.1177/1076029612436673>
- Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome: Etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinal.* 2011;7:219–31.
- Govind A, Obhrai MS, Clayton RN. Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(1):38.

- Guyatt, G., Weaver, B., Cronin, L., Dooley, J. A. & Azziz, R. Health-related quality of life in women with polycystic ovary syndrome, a self-administered questionnaire, was validated. *J. Clin. Epidemiol.* 57, 1279–1287 (2004)
- Holsen I, Roysamb E. The relationship between body image and depressed mood in adolescence: A 5-year longitudinal panel study. *J Health Psychol* 2001; 6(6): 613-27.
- Homburg R, Gudi A, Shah A, M Layton A. A novel method to demonstrate that pregnant women with polycystic ovary syndrome hyper-expose their fetus to androgens as a possible stepping stone for the developmental theory of PCOS. A pilot study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2017;15(1):61.
- Jamil Z, Fatima SS, Ahmed K, Malik R. Anti-müllerian Hormone: Above and Beyond Conventional Ovarian Reserve Markers. *Dis Markers* 2016; 2016: 5246217.
- Jones GL, Benes K, Clark TL, Denham R, Holder MG, Haynes TJ, Mulgrew NC, Shepherd KE, Wilkinson VH, Singh M, Balen A, Lashen H, Ledger WL. The polycystic ovary syndrome health-related quality of life questionnaire (PCOSQ): a validation. *Hum Reprod.* 2004;1:371–7.
- Kaczmarek C, Haller DM, Yaron M. Health-related quality of life in adolescents and young adults with polycystic ovary syndrome: a systematic review. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016;29:551–7.
- Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril.* 2001;75(1):53.
- Kazerooni, T., Ghaffarpasand, F., Asadi, N., Dekhoda, Z., Dehghankhalili, M., Kazerooni, Y. Correlation between thrombophilia and recurrent pregnancy loss in patients with polycystic ovary syndrome: A comparative study. *Journal of the Chinese Medical Association* 2013; 76: 282–288. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2013.01.009>

- Krentz, A. J., von Mühlen, D. & Barrett-Connor, E. Searching for polycystic ovary syndrome in postmenopausal women: evidence of a dose-effect association with prevalent cardiovascular disease. *Menopause* 14, 284–292 (2007).
- Laven JS, Mulders AG, Visser JA, Themmen AP, De Jong FH, Fauser BC. Anti- Mullerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:318–323.
- Lebkowska A, Kowalska I. Anti-müllerian hormone and polycystic ovary syndrome. *Endokrynol Pol* 2017; 68: 74-78.
- Legro, R. S., Kusanman, A. R. & Dunaif, A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am. J. Med.* 111, 607–613 (2001).
- Leibel NI, Baumann EE, Kocherginsky M, Rosenfield RL Relationship of adolescent polycystic ovary syndrome to parental metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(4):1275.
- Li Y, Ma Y, Chen X, Wang W, Zhang Q, Yang D. Different diagnostic power of anti Müllerian hormone in evaluating women with polycystic ovaries with and without hyperandrogenism. *J Assist Reprod Genet.* 2012;29: 1147–51.
- Luque-Ramírez, M., Mendieta-Azcona, C., Alvarez- Blasco, F. & Escobar-Morreale, H. F. Androgen excess is associated with the increased carotid intima-media thickness observed in young women with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.* 22, 3197–3203 (2007).
- Macut, D. et al. Oxidised low-density lipoprotein concentration—early marker of an altered lipid metabolism in young women with PCOS. *Eur. J. Endocrinol.* 155, 131–136 (2006).
- Macut D, Bjekić-Macut J, Savić-Radojević A. Dyslipidemia and oxidative stress in PCOS. *Front Horm Res.* 2013;40:51–63. doi: 10.1159/ 000341683.

- Mendonça-Louzeiro, M.R.M.F., Annichino- Bizzacchi, J.M., Benetti-Pinto, C.L. Android fat distribution affects some hemostatic parameters in women with polycystic ovary syndrome compared with healthy control subjects matched for age and body mass index. *Fertility and Sterility* 2015; 104: 467–473.
- Mendonça-Louzeiro, M.R.M.F., Annichino- Bizzacchi, J.M., Magna, L.A., Quaino, S.K.P., Benetti-Pinto, C.L. Faster thrombin generation in women with polycystic ovary syndrome compared with healthy controls matched for age and body mass index. *Fertility and sterility* 2013; 99: 1786–1790. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.01.105>
- Mikola, M., Hiilesmaa, V., Halttunen, M., Suhonen, L. & Tiitinen, A. Obstetric outcome in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum. Reprod.* 16, 226–229 (2001).
- Moini, A., Tadayon, S., Tehranian, A., Yeganeh, L.M., Akhoond, M.R., Yazdi, R.S. Association of thrombophilia and polycystic ovarian syndrome in women with history of recurrent pregnancy loss. *Gynecological Endocrinology* 2012; 28: 590–593. <https://doi.org/10.3109/09513590.2011.650754>
- Moran, L. J., Misso, M. L., Wild, R. A. & Norman, R. J. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta- analysis. *Hum. Reprod. Update* 16, 347–363 (2010).
- Norman RJ, Masters L, Milner CR, Wang JX, Davies MJ. Relative risk of conversion from normoglycaemia to impaired glucose tolerance or non-insulin dependent diabetes mellitus in polycystic ovarian syndrome. *Human reproduction (Oxford, England)* [Internet] 2001;16:1995–1998.
- Okoroh, E.M., Boulet, S.L., George, M.G., Craig Hooper, W. Assessing the intersection of cardiovascular disease, venous thromboembolism, and polycystic ovary syndrome. *Thrombosis Research* 2015; 136: 1165–1168. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.10.022>,

- Okoroh, E.M., Hooper, W.C., Atrash, H.K., Yusuf, H.R., Boulet, S.L. Is polycystic ovary syndrome another risk factor for venous thromboembolism? United States, 2003–2008. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2012; 207: 377.e1–377.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.08.007>
- Oral, B., Mermi, B., Dilek, M., Alanoğlu, G., Sütçü, R. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and other hemostatic parameters in patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology* 2009; 25: 110–116. <https://doi.org/10.1080/09513590802549874>
- Osibogun, O., Ogunmoroti, O. Michos, E.D. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends in cardiovascular Medicine*. Volume 30, Issue 7 (2020): 399-404. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.08.010>
- Pastoor H, Timman R , de Klerk C , Bramer W.M , Laan E , Laven J. Sexual function in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online* (2018). doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.09.010
- Pigny P, Merlen E, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Decanter C, Jonard S, Dewailly D. 2003. Elevated serum level of anti-mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 88:5957–5962.
- Podfigurna-Stopa A, Luisi S, Regini C, Katulski K, Centini G, Meczekalski B, et al. Mood disorders and quality of life in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31:431–4.
- Prieto-Sánchez MT, Hernández-Peñalver AI, Sánchez-Ferrer ML, Mendiola J, Torres-Cantero AM. Combination of anogenital distance and antimullerian hormone in the prediction of polycystic ovary syndrome. *Human Fertility*. 2020, In press.

- Robinson S, Kiddy D, Gelding SV, Willis D, Niththyananthan R, Bush A, Johnston DG, Franks S. The relationship of insulin insensitivity to menstrual pattern in women with hyperandrogenism and polycystic ovaries. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993;39(3):351.
- Rotterdam EA-SPCWG. 2004. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* 81:19–25.
- Rosenfield R.L, Ehrmann D.A. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev*. 2016 Oct; 37(5): 467–520.
- Sahmay S, Atakul N, Aydogan B, Aydin Y, Imamoglu M, Seyisoglu H. 2013. Elevated serum levels of anti-Mullerian hormone can be introduced as a new diagnostic marker for polycystic ovary syndrome. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 92:1369–1374.
- Sahmay S, Aydin Y, Oncul M, Senturk LM. Diagnosis of polycystic ovary syndrome: AMH in combination with clinical symptoms. *J Assist Reprod Genet*. 2014;31:213–20.
- Salehpour S, Tohidi M, Akhound MR, Amirzargar N. N-acetylcysteine: A novel remedy for polycystic ovarian syndrome. *Int J Fertil Steril*. 2009;3:66–73.
- Sam S, Legro RS, Essah PA, Apridonidze T, Dunaif A. Evidence for metabolic and reproductive phenotypes in mothers of women with polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(18):7030.
- Sayyah-Melli M, Alizadeh M, Pourafkary N, Ouladsahebmadarek E, Jafari-Shobeiri M, Abbassi J, et al. Psychosocial factors associated with polycystic ovary syndrome: A case control study. *J Caring Sci*. 2015;4:225–31
- Schwartzmann L. Calidad de vida relacionada con la salud: aspectos conceptuales. *Cienc Enferm* 2003; 9(2): 9-21.

- Seifer DB, Maclaughlin DT. 2007. Mullerian inhibiting substance is an ovarian growth factor of emerging clinical significance. *Fertility and Sterility* 88:539–546.
- Sequera AM, Venditti A, Perotti A, Neuspiller N, Zylbersztein C. Inhibina B y hormona antimülleriana: nuestra experiencia en poliquistosis de ovario y otras alteraciones de la fertilidad. *RAEM*. 2007;44 Supl.:127.
- Shakerardekani Z, Nasehi A, Eftekhar T, Ghaseminezhad A, Ardekani MA, Raisi F. Evaluation of depression and mental health status in women with polycystic ovary syndrome. *JFamily Reprod Health*. 2011;5:67–71.
- Shaw N, Rosenfield R.L. Etiology and pathophysiology of polycystic ovary syndrome in adolescents. *UptoDate*. Jun19,2020.
- Shaw, L. J. et al. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health-- National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93, 1276–1284 (2008).
- Singer T, Barad D.H, Weghofer A, Gleicher N. Correlation of antimullerian hormone and baseline follicle-stimulating hormone levels. *Fertil Steril*, 91 (2009), pp. 2616-2619.
- Stone J , Folkerd E , Doody D , Schroen C , Treloar SA , Giles GG , Pike MC , English DR , Southey MC , Hopper JL , Dowsett M 2009 Familial correlations in postmenopausal serum concentrations of sex steroid hormones and other mitogens: a twins and sisters study. *J Clin Endocrinol Metab* 94:4793–4800.
- Tal R, Seifer DB, Kxanimov M, Malter HE, Grazi RV, Leader B. 2014.Characterization of women with elevated antimullerian hormone levels (AMH): correlation of AMH with polycystic ovarian syndrome phenotypes and assisted reproductive technology outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 211:59 e51–58.

- Talbott, E. O. et al. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle- aged women. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 20, 2414–2421 (2000).
- Talbott, E. O. et al. Evidence for an association between metabolic cardiovascular syndrome and coronary and aortic calcification among women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89, 5454–5461 (2004).
- The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Social science and medicine*, 1995, 41: 1403-1409.
- Trent M, Rich M, Austin B, Gordon C. Quality of Life in Adolescent Girls with Polycystic Ovary Syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156(6): 556-60.
- Unfer V, Carlomagno G, Dante G, et al. Effects of myo-inositol in women with PCOS: A systematic review of randomized controlled trials. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28(7):509–515. doi: 10.3109/ 09513590.2011.650660
- Urman, B., Sarac, E., Dogan, L. & Gurgan, T. Pregnancy in infertile PCOD patients. Complications and outcome. *J. Reprod. Med.* 42, 501–505 (1997).
- Van Hooff MH, Voorhorst FJ, Kaptein MB, Hirasig RA, Koppenaar C, Schoemaker J. Predictive value of menstrual cycle pattern, body mass index, hormone levels and polycystic ovaries at age 15 years for oligo-amenorrhoea at age 18 years. *Hum Reprod.* (2004) 19:383–92. doi: 10.1093/humrep/deh079
- Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clinical endocrinology [Internet]* 2000;52:595–600.
- Visser J.A, Themmen A.P. Anti-Müllerian hormone and folliculogenesis. *Mol Cell Endocrinol*, 234 (2005), pp. 81-86

- Wang J.G., Nakhuda G.S., Guarnaccia M.M, Sauer M.V, Lobo R.A. Mullerian inhibiting substance and disrupted folliculogenesis in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, 196 (2007), pp. 1-5
- Wild R.A, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale H.F, Futterweit W, Lobo R., Norman R.J, Talbott E. and Dumesic D.A. Assessment of Cardiovascular Risk and Prevention of Cardiovascular Disease in Women with the Polycystic Ovary Syndrome: A Consensus Statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab*, May 2010, 95(5):2038 –2049
- Wiweko B., Maidarti M, Priangga M.D., Shafira N., Fernando D., Sumapraja K., et al. Anti-mullerian hormone as a diagnostic and prognostic tool for PCOS patients. *J Assist Reprod Genet*, 31 (2014), pp. 1311-1316
- Woo H.Y., Kim K.H., Rhee E.J., Park H, Lee M.K. Differences of the association of anti-Müllerian hormona with clinical or biochemical characteristics between women with and without polycystic ovary syndrome. *Endocr J*, 59 (2012), pp. 781-790
- Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens J, Haseltine F, et al. (eds) *Polycystic ovary syndrome*. 1st ed Oxford: Blackwell Scientific, 1992.
- Zhao H, Song X, Zhang L, Xu Y, Wang X. 2018. Comparison of androgen levels, endocrine and metabolic indices, and clinical findings in women with polycystic ovary syndrome in Uygur and Han ethnic groups from Xinjiang Province in China. *Medical Science Monitor* 2018:6774–6780.
- Zore, T., Joshi, N., Lizneva, D., Azziz, R. Polycystic Ovarian Syndrome: Long-Term Health Consequences. *Seminars in Reproductive Medicine* 2017; 35: 271–281. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1603096>

6. JUSTIFICACIÓN

6.JUSTIFICACIÓN

El SOP es una endocrinopatía frecuente en las mujeres en edad reproductiva, que causa principalmente anovulación y/o irregularidades menstruales y exceso de andrógenos, e históricamente el tratamiento de estas pacientes se ha focalizado en el control sintomático y la infertilidad.

Pero hay otras comorbilidades asociadas que son, al menos, tan importantes como las otras, como son: el riesgo aumentado de hipertensión, obesidad, enfermedad cardiovascular, síndrome metabólico, alteración del metabolismo lipídico y glucídico o incluso el deterioro de la calidad de vida que puede producir la enfermedad en estas pacientes (tanto física como psicológica, ya que provocan un gran impacto en la vida de las mujeres y ha sido pobremente estudiado).

Las alteraciones del sistema de coagulación y hemostasia son un factor de riesgo cardiovascular que ha sido poco estudiado en el SOP con resultados dispares, y sin embargo su esclarecimiento podría ayudar en el manejo y asesoramiento de estas pacientes.

La HAM es un marcador de reserva ovárica que podría ser útil en el diagnóstico de SOP, en especial en casos que supongan dudas diagnósticas y que requieran para definirla criterios diagnósticos adicionales. Recordemos que la incidencia real es desconocida, y varía de un 4-21% según los criterios utilizados. Hasta el momento, no se han definido puntos de corte de HAM en SOP ni tampoco se ha estudiado su combinación con otros parámetros que mejoren su eficiencia diagnóstica.

Por todo ello, se hace indispensable estudiar distintos factores psicológicos y de calidad de vida que se asocian en la enfermedad, ya que nos puede ayudar, a entender mejor a las pacientes, y con ello, poder ofrecerles un tratamiento y seguimiento a largo plazo más integral y personalizado.

7. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

7.HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

1. Las mujeres con SOP tiene un riesgo cardiovascular aumentado, aunque es incierto qué papel juegan el sistema hemostático y la coagulación en este incremento de riesgo.
2. La combinación de la HAM y la SHBG puede ser útil en el diagnóstico del SOP.
3. El SOP es una condición crónica con síntomas muy diversos que pueden producir alteraciones en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en estas mujeres. Esta afectación en la CVRS podría ser distinta en función de los fenotipos.

OBJETIVOS

1. Comparar parámetros hormonales y metabólicos, así como marcadores de hemostasia (trombofilias basales y proteína C reactiva) como factores de riesgo cardiovascular, entre pacientes con y sin SOP. Adicionalmente se estudió si existían estas diferencias en el perfil metabólico entre los distintos fenotipos de SOP.
2. Evaluar el estado hormonal de las pacientes con SOP en comparación con pacientes control, e investigar la utilidad de la HAM para el diagnóstico de este síndrome, sola o en combinación con otras hormonas.

3. Valorar si existen diferencias en cuanto a la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) entre mujeres con SOP -y sus fenotipos- con respecto a mujeres control.

8. CONCLUSIONES FINALES

8.CONCLUSIONES FINALES

1. Las mujeres con SOP tuvieron mayores niveles de LH, testosterona total, testosterona libre y HAM y menor FSH que los controles. Además, mostraron una proteína S, glucosa, insulina y resistencia a la insulina significativamente más altas. El fenotipo de SOP con hiperandrogenismo y anovulación (H+O) es el que mostró peor perfil metabólico.
2. Nuestros resultados sugieren que no hay diferencias en las trombofilias basales entre mujeres con y sin SOP, ya que no hubo diferencias en los niveles de proteína C, antitrombina III, tiempo de protrombina, homocisteína, dímero D, factor V de Leyden, polimorfismo en el gen de la protrombina o proteína C reactiva entre mujeres con y sin SOP.
3. Los niveles de androstendiona y HAM fueron significativamente más altos en el grupo con SOP en comparación con el grupo control mientras que los niveles de FSH y SHBG fueron más bajos en estas mujeres.
4. La HAM fue el mejor marcador individual para el diagnóstico de SOP. Además, la combinación de los niveles séricos de HAM junto con los de SHBG mostró la mayor área bajo curva para el diagnóstico del síndrome con unos buenos valores de sensibilidad y especificidad. Por lo tanto, estos resultados sugieren que la combinación de los valores de ambas hormonas podría usarse como un biomarcador diagnóstico del SOP y podría ser útil como herramienta de cribado en la población general.
5. La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) está significativamente disminuida en las mujeres con SOP especialmente en aquellas con fenotipo anovulatorio y en comparación con las mujeres controles.

6. Las diferencias en la CVRS se debieron principalmente al componente físico (PSC), ya que las mujeres con SOP y SOP anovulatorio presentaron una puntuación más baja en dicha escala en comparación con los controles, mientras que no se observaron diferencias para el componente mental (MCS) entre mujeres con o sin SOP o sus subtipos fenotípicos. Este resultado sugiere la necesidad de evaluar la CVRS en pacientes con SOP, especialmente las anovuladoras, ya que podrían beneficiarse de intervenciones médicas y psicológicas específicas.

9. COPIA DE LOS ARTÍCULOS PUBLICADOS

9.COPIA DE LOS TRABAJOS PUBLICADOS

ARTÍCULO 1.

Are there differences in basal thrombophilias and C-reactive protein between women with or without PCOS?

Abstract:

Research question: Polycystic ovary syndrome (PCOS) women have increased cardiovascular risks, although it is unclear whether the haemostatic system and coagulation contribute to that increased risk.

Design: Women attending the Gynecology Unit of the 'Virgen de la Arrixaca' University Hospital (Murcia, Spain) for routine gynaecological examinations between September 2014 and May 2016 were assessed for PCOS using the Rotterdam criteria (hyperandrogenism [H], oligo/amenorrhoea [O] and polycystic ovarian morphology [POM]) and were classified into four phenotypic. In total, 126 cases were identified and 159 control women were selected. All women underwent physical and gynaecological examinations, and blood tests between the second and fifth day of the menstrual cycle. Differences in hormonal, basal thrombophilia and metabolic parameters, and C-reactive protein (CRP) between PCOS and controls were analysed.

Results: After adjusting by BMI and age, PCOS women had higher LH ($P < 0.001$), testosterone ($P < 0.001$), free testosterone ($P = 0.01$) and anti-Müllerian hormone ($P < 0.001$) and lower FSH ($P = 0.03$) compared with controls, whereas sex hormone-binding globulin was no different. Cases showed significantly higher protein S, glucose, insulin and insulin resistance (HOMA-IR) compared with controls ($P < 0.05$). There were no differences in protein C levels, antithrombin III, prothrombin time, homocysteine, D-dimer, factor V Leyden, prothrombin G20210A polymorphism or CRP. The H+O phenotype showed the poorest results for insulin and HOMA-IR ($P = 0.04$ and 0.05).

Conclusions: The results suggest that there are no differences in the basal thrombophilias between women with and without PCOS. However, PCOS with H+O shows the poorest metabolic profile.

Dirección URL:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1472648319301038>

ARTÍCULO 2.

AMH in combination with SHBG for the diagnosis of polycystic ovary syndrome

Abstract:

Serum Anti-Müllerian hormone (AMH) level could be useful for the diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS). We evaluated the hormonal status in women for the diagnosis of PCOS. A total of 77 PCOS women and 106 healthy women were enrolled in this study. Serum AMH, gonadotropins [luteinising hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH)], oestradiol, testosterone (total and free), 4-androstenedione (ANDST), dehydroepiandrosterone sulphate, sex hormone binding globulin (SHBG), prolactin, thyroid-stimulating hormone and insulin levels were measured in all enrolled women.

Our data showed that insulin LH, testosterone, ANDST and AHM levels were significantly higher in the PCOS group and FSH and SHBG levels were lower in the PCOS group. In Receiver operating characteristic analysis, the combination of AMH with SHBG showed higher area under curves (AUC) for PCOS diagnosis with an AUC of 0.843 and a specificity of 81.1% and a sensitivity of 72.7%. Our results suggest that a combination of serum AMH and SHBG levels could be used as a diagnostic biomarker of PCOS.

IMPACT STATEMENT

-What is already known on this subject? Women with PCOS have an increased risk of hypertension, altered glucose metabolism and probably an increased lifetime risk of cardiovascular diseases. There is no consensus on the diagnostic criteria for PCOS. This leads to many patients with PCOS are being undiagnosed. It is known that AMH plays a role in the follicular status of PCOS and serum AMH level is increased significantly in women with PCOS compared with normo-ovulatory women. This is why several studies have suggested the inclusion of AMH as a diagnostic criterion in PCOS.

-What do the results of this study add? Extensive epidemiological data is available which demonstrates an association between higher AMH levels and PCOS, but there was no information available about the combination of AMH level with other hormones and PCOS. This is the first study that has investigated the association of AMH and SHBG, together, with PCOS. Our results suggest that serum AMH and SHBG level in

combination could represent a useful and practical test to screen the general population for PCOS.

-What are the implications of these findings for clinical practice and/or further research? Many PCOS women in the general population are undiagnosed due to lack of consensus in diagnostic criteria. Therefore, the importance of identifying women with PCOS due to the need for follow-up in short and long-term health risk.

Dirección URL:

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/01443615.2019.1587604>

ARTÍCULO 3.

Health-related quality of life in women with polycystic ovary syndrome attending to a tertiary hospital in Southeastern Spain: a case-control study

Abstract:

Background: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a chronic condition with symptoms affecting many women at reproductive age and evaluating their health-related quality of Life (HRQoL) is an important issue. Moreover, differences in the HRQoL between women with different PCOS phenotypes have never been analyzed. Therefore, the aim of our study was to compare the HRQoL between women with PCOS -and its phenotypes- and controls attending to a tertiary hospital.

Methods: A group of 117 women with PCOS and 153 controls were studied between 2014 and 2016. Controls were women without PCOS attending the gynecological outpatient clinic for routine examinations. Cases were women attending the same setting and diagnosed with PCOS. PCOS diagnose was performed following the Rotterdam Criteria and women were further classified by anovulatory or ovulatory phenotypic subtype. Women underwent physical and gynecological exams and completed health questionnaires including the Short Form-12v2. Eight scales and two component summary scores [Physical (PCS) and Mental (MCS), respectively] were calculated. Bivariate and multivariate analyses were performed to assess differences in HRQoL between women with PCOS and controls.

Results: All women with PCOS and anovulatory PCOS presented lower score in PCS compared to controls [mean (95%CI): 53.7 (52.5–54.9) and 52.9 (51.5–54.4) vs. 55.8 (54.8–56.8); p-values < 0.01], as well as lower scores for five out of the eight scales (p-values < 0.05) after adjusting by age, body mass index, infertility, educational level and current occupation. No significant differences were observed for the MCS between women with or without PCOS or its phenotypic subtypes.

Conclusions: HRQoL was significantly decreased in adult women with PCOS and its anovulatory phenotype compared to controls attending the outpatient clinic of a tertiary hospital. These results may have implications for the clinical practice and suggest the need for specific interventions in women with PCOS.

Dirección URL: <https://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12955-020-01484-z>

10.ANEXOS

10.1. Otros artículos relacionados

PRESENCE OF POLYCYSTIC OVARY SYMDROME IS ASSOCIATED WITH
LONGER ANOGENITAL DISTANCE IN ADULT MEDITERRANEAN WOMEN.

Abstract:

STUDY QUESTION: Is polycystic ovary syndrome (PCOS) associated with anogenital distance (AGD), a biomarker of fetal androgen exposure, in adult Mediterranean women?

SUMMARY ANSWER: Longer AGD is associated with PCOS in adult Mediterranean women.

WHAT IS KNOWN ALREADY: AGD is a biomarker of prenatal androgen milieu. Human observational studies have reported that associations between AGD and reproductive parameters in both sexes. Exposure of the female fetus to intrauterine androgens may be a risk factor for PCOS in adulthood.

STUDY DESIGN, SIZE, DURATION: This was a case–control study of 126 women with PCOS and 159 controls between September 2014 and May 2016.

PARTICIPANTS/MATERIALS, SETTING, METHODS: Cases were attending the gynecology unit of the ‘Virgen de la Arrixaca’ University Clinical Hospital (Murcia, Spain), and were diagnosed following the Rotterdam criteria. Phenotypic subtypes of PCOS were also assessed. Both prevalent and incident (newly diagnosed) cases were included. Controls were women without PCOS attending the gynecological outpatient clinic for routine gynecological exams. All women completed health questionnaires, and underwent physical and gynecological examinations, including transvaginal ultrasound and blood draw. We obtained measures from the anterior clitoral surface to the upper verge of the anus (AGDAC), and from the posterior fourchette to the upper verge of the anus (AGDAF). Gynecologists performing the AGD measures were blind to the status of the patients. We used unconditional multiple logistic regression to evaluate the association between AGD measurements and PCOS while accounting for relevant covariates and confounders, such as BMI, age and episiotomy.

MAIN RESULTS AND THE ROLE OF CHANCE: Cases showed significantly longer AGDAF and AGDAC compared to controls in bivariate analyses (P-values < 0.05). In the final adjusted models, AGDAC, but not AGDAF, was associated with the presence of PCOS (P-values = 0.002–0.008). Women with AGDAC in the upper compared to the lowest tertile were 2.9-times (95% CI 1.4–5.9; P-trend = 0.008) more likely to have PCOS. AGDAC

measures were also significantly associated with all of the different phenotypic subtypes of PCOS (ORs = 3.1–5.1; P-values < 0.05).

LIMITATIONS REASONS FOR CAUTION: We took into account known and suspected covariates and confounders, but the possibility of chance findings or residual confounding should be noted. As with all observational studies, causal inference is limited, and study selection and information bias should not be ruled out.

WIDER IMPLICATIONS OF THE FINDINGS: Our results support the hypothesis that PCOS has an intrauterine origin, and that the hormonal environment in which the fetus develops may be highly relevant.

STUDY FUNDING/COMPETING INTEREST: This work was supported by the Ministry of Economy and Competitiveness, Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) (AES, Acción Estratégica en Salud), grant No. PI13/01237, and The Seneca Foundation, Murcia Regional Agency of Science and Technology, grant No. 19443/PI/14. There are no competing interests.

Dirección URL:

<https://academic.oup.com/humrep/article/32/11/2315/4097722>