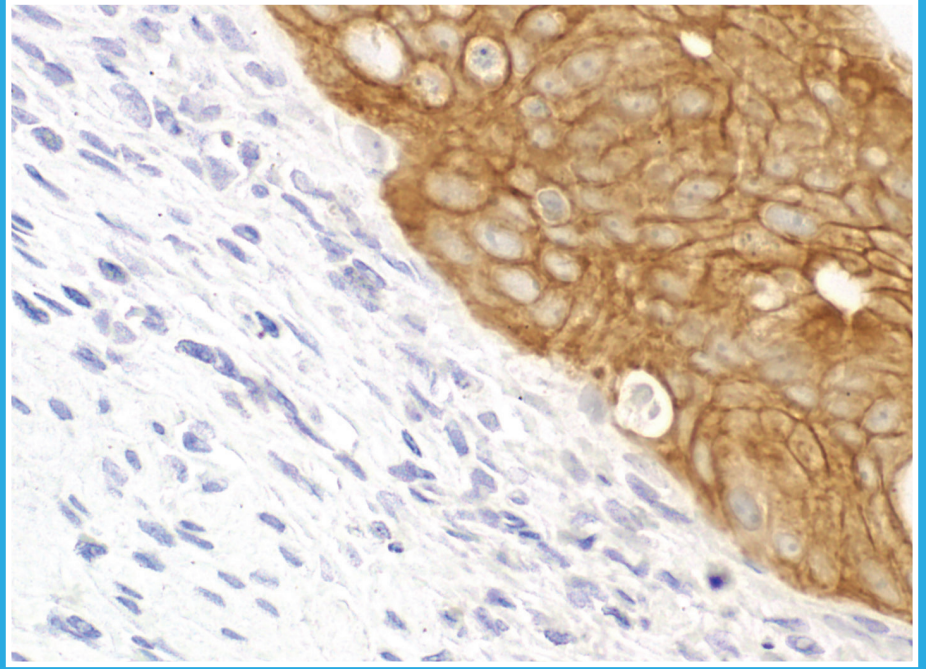


Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva



Contenidos de este número:

TRABAJO ORIGINAL

- La entrevista psicológica en los tratamientos de reproducción humana asistida

REVISIÓN

- Síndrome de ovario poliquístico: importancia de los inositoles en su terapéutica

ANÁLISIS CRÍTICOS POR EXPERTOS DE TRABAJOS SELECCIONADOS

- El análisis del microRNoma genera una firma basada en sangre para la endometriosis

REPORTE DE CASO

- Disgenesia gonadal XY pura, discordancia entre sexo genético y sexo biológico. Reporte de caso y revisión de literatura

NOVEDAD BIBLIOGRÁFICA

- Impacto de los niveles de prolactina en el cáncer de mama: revisión sistemática y metaanálisis

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

AFILIADA A LA INTERNATIONAL SOCIETY OF GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY (ISGE) Y A LA FEDERACIÓN LATINA DE ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA (FLEG)



Año 29 • Volumen XXIX • N° 2 • Julio - diciembre de 2022 • ISSN 1515-8845 (impresa) ISSN 2469-0252 (en línea)

COMISIÓN DIRECTIVA 2022

Presidente: **Prof. Dr. Natalio Kuperman**

COMITÉ EDITORIAL

Directora:

Dra. Dalhia Abramovich, Bioquímica y Farmacéutica, Universidad de Buenos Aires (UBA), Doctora en Ciencias Biológicas, Universidad de Buenos Aires (UBA), Investigadora Independiente del CONICET, Laboratorio de Estudios de la Fisiopatología Ovárica, IBYME-CONICET.

Secretaria:

Dra. Mariela Bilotas, Doctora en Ciencias Biológicas (UBA), Investigadora Adjunta del CONICET, Laboratorio de Inmunología de la Reproducción, IBYME-CONICET.

Integrantes:

Dra. Yanina Azas, Médica Especialista en Ginecología y Obstetricia (UBA), Especialista en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva, Especialista en Medicina Reproductiva. Docente auxiliar UBA. Médica de planta Ginecología Htal. M. V. de Marín. Staff Halitus Instituto Médico.

Dra. Luciana Porrati, Médica Ginecóloga y Obstetra, Especialista en Medicina Endocrina y Reproductiva, Médica asociada en el Instituto de Ginecología y Fertilidad (IFER), Médica de la Sección de Reproducción del Hospital Bernardino Rivadavia, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Dra. Ana Guadalupe Rolo, Médica Especialista en Ginecología y Obstetricia, Especialista en Epidemiología y Salud Pública (INE "Dr. Juan H. Jara", UBA), Médica de Planta Hospital Francisco López Lima, General Roca, Río Negro. *Fellowship* ACOG.

Dra. Judith Setton, Médica Especialista en Endocrinología, Universidad de Buenos Aires (UBA). Médica del staff Halitus Instituto Médico.

Dra. Soledad Belingeri, Médica Endocrinóloga de Planta, Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Hospital de Agudos J. M. Penna. Prof. Adjunta, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Propietaria:

Asociación Civil Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

Domicilio Legal de la Revista:

Viamonte 2660, piso 6°, ofic. D (C1056ABR), CABA, Argentina
Registro en la Dirección Nacional de Derecho de Autor:
Exp. N° 14961376. ISSN 1515-8845 (impresa)
ISSN 2469-0252 (en línea)
Periodicidad: semestral

Edita:

Sello Editorial Lugones® de Editorial Biotecnológica S.R.L.
Director: Facundo Lugones
Jefa de Redacción: Lic. María Fernanda Cristoforetti
Diseñadora Gráfica: Marcela Míguez
Curpaligüe 202, 9° piso, ofic. B (1406),
CABA, Argentina. Tel.: (011) 4632-0701/4634-1481
E-mail: administracion@lugones.com.ar
www.lugoneseditorial.com.ar

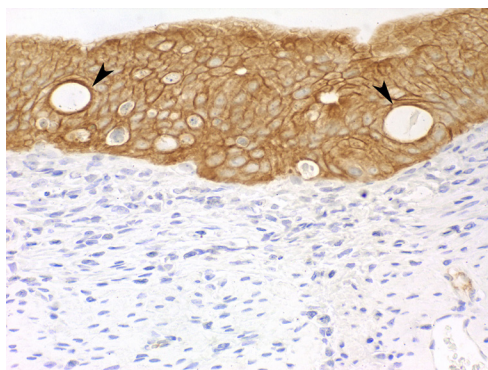
Año 29 • Volumen XXIX • N° 2 • Julio - diciembre de 2022

Imprenta: Sello Editorial Lugones® Editorial Biotecnológica S.R.L., Curpaligüe 202, 9° B (1406), CABA, Argentina

Tapa

Corte histológico de una muestra de útero de rata de 41 días de edad a la que se le ha inducido el síndrome de ovario poliquístico mediante la administración de dehidroepiandrosterona. Inmunomarcación de citoqueratina 8, donde puede observarse hiperplasia del epitelio luminal y lúmenes intraepiteliales (punta de flecha). Magnificación 400X.

Autoras: Bosquiazzo, V. y Bracho, G.



Directores de Cursos Bianuales

Curso Superior Buenos Aires

Prof. Dra. Blanca Campostrini, Dra. Karina Tozzi, Dra. Sandra Demayo, Dra. Valeria Servetti

Curso Superior Córdoba

Prof. Dr. Natalio Kuperman, Dra. Viviana Mesch, Dra. Mercedes Lasaga, Dr. Domingo Mugnolo

Directores de Cursos Anuales

I Curso Anual en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva - Mendoza

Dra. Lorena Giannoni, Dra. Yamile Mocarbel, Dra. Sonia García, Dra. Sara Papa, Dra. Fabiana Sayegh

Curso Anual en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva - Patagonia

Dr. Fabián Gómez Giglio, Dra. Karina Sternberg, Dra. Carolina Yulan, Dra. Gisella Di Pietro

I Curso Anual en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva - Santa Fe

Prof. Dr. Manuel Nölting, Dra. María Franchina, Dra. Delia Ostera, Dra. Fernanda González de Chazal, Dra. Soledad Belingeri

I Curso Internacional Universitario Anual en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

Prof. Dr. Manuel Nölting, Prof. Dra. Blanca Campostrini, Prof. Dr. Natalio Kuperman, Dra. Sandra Demayo

Coordinadores de Cursos

Bianuales

Buenos Aires

Dra. Silvana Perez Andrada, Dra.

Cecilia López Screnci, Dra. Yanina Azas

Córdoba

Dra. Vanina Drappa, Dra. Bárbara Seybold, Dra. Solange Cieri

Coordinadores de Cursos Anuales

Mendoza

Dra. Agostina Piacentini, Dra. Bárbara Seybold, Dra. Leticia Ojeda, Dra. Raquel Martín

Patagonia

Dra. Guadalupe Rolo, Dra. Ana Ferrer

Santa Fe

Dr. Martín Rotella, Dra. Carolina Simonet, Dra. Fernanda Lamuraglia

Curso Universitario Internacional

Dra. Valeria Servetti, Dra. Fernanda González de Chazal, Dra. Lorena Giannoni, Dra. Bárbara Seybold, Dra. Mercedes Lasaga, Dra. Carolina Simonet

Comité de Certificación y Recertificación

Dra. María Fernanda González de Chazal, Dra. Estela D Isa, Dra. Gisella Di Pietro, Dr. Fabián Gómez Giglio, Dra. María Belén Pérez Lana, Dra. Carolina Yulán

Miembros:

Dra. María Fernanda González de Chazal, Prof. Dr. Manuel Nölting

Comité de Comunicación Institucional

Prof. Dr. Natalio Kuperman, Prof. Dra. Blanca Campostrini, Dra. Lorena Giannoni, Dra. Valeria Servetti, Dra.

Fernanda González de Chazal, Dra. Yanina Azas

Directores Filiales

Filial Patagonia

Dr. Fabián Gómez Giglio, Dra. Carolina Yulan, Dra. Gisella Di Pietro

Filial NOA

Dr. Adrián Char

Filial Litoral

Dra. Graciela López, Dra. Mariana Degani

Filial Centro

Dra. María José Iturria, Dra. Delia Ostera, Dra. Sandra Antista

Filial Cuyo. Sede San Juan

A definir

Filial Córdoba

Prof. Dr. Natalio Kuperman, Dr. José Sad

Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

Viamonte 2660, piso 6°, of. D (C1056ABR), (C1057AAU), Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Tel.: (5411) 4961-0290. Email: saegre@saegre.org.ar. Sitio web: www.saegre.org.ar

Esta publicación ha sido seleccionada y será indizada para la base de datos LILACS - Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud de publicaciones científicas y la base de datos BINACIS - Bibliografía Nacional en Ciencias de la Salud de Argentina. Estas bases de datos están accesibles desde el sitio de la Biblioteca Virtual en Salud de Argentina en: <http://www.bvs.org.ar> y a nivel regional en el sitio: <http://www.bireme.br>

ÍNDICE

TRABAJO ORIGINAL

- La entrevista psicológica en los tratamientos de reproducción humana asistida 29
Laura Wang

REVISIÓN

- Síndrome de ovario poliquístico: importancia de los inositoles en su terapéutica 33
Revisión bibliográfica
Gisela S. Bracho, María V. Acosta, Enrique H. Luque, Verónica L. Bosquiazzo

ANÁLISIS CRÍTICOS POR EXPERTOS DE TRABAJOS SELECCIONADOS

- El análisis del microRNoma genera una firma basada en sangre para la endometriosis 45
Comentarios: Edgardo Daniel Rolla y Patricia Saragüeta

REPORTE DE CASO

- Disgenesia gonadal XY pura, discordancia entre sexo genético y sexo biológico. Reporte de caso y revisión de literatura 48
Gabriela Aldao y Patricia Agüero

NOVEDAD BIBLIOGRÁFICA

- Impacto de los niveles de prolactina en el cáncer de mama: revisión sistemática y metaanálisis 52

INDEX

ORIGINAL ARTICLE

- *The psychological interview in assisted human reproduction treatments* 29
Laura Wang

REVIEW

- *Polycystic ovary syndrome: importance of inositols in its therapeutics* 33
Gisela S. Bracho, María V. Acosta, Enrique H. Luque, Verónica L. Bosquiazzo

CRITICAL ANALYSIS OF SELECTED ARTICLES: EXPERTS' OPINIONS

- *MicroRNoma analysis generates a bloodbased signature for endometriosis* 45
Comments: Edgardo Daniel Rolla and Patricia Saragüeta

CASE REPORT

- *Pure XY gonadal dysgenesis, discordance between genetic and biological sex. Case report and literature review* 48
Gabriela Aldao and Patricia Agüero

NOVEL ARTICLE

- *Impact of the prolactin levels in breast cancer: a systematic review and meta-analysis* 52

Síndrome de ovario poliquístico: importancia de los inositoles en su terapéutica

Polycystic ovary syndrome: importance of inositols in its therapeutics

Gisela S. Bracho, María V. Acosta, Enrique H. Luque, Verónica L. Bosquiazzo

Instituto de Salud y Ambiente del Litoral, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Universidad Nacional del Litoral, Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina

Correspondencia: Instituto de Salud y Ambiente del Litoral (ISAL, UNL-CONICET), Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, Universidad Nacional del Litoral, Ciudad Universitaria, Paraje El Pozo, Casilla de Correo 242, (3000) Santa Fe, Argentina.

Tel./fax: 54 342 4575207. E-mail: vlbosqui@fbc.unl.edu.ar (V. L. Bosquiazzo).

Recibido: 21/01/22. Aceptado: 31/01/22

Conflicto de interés: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Resumen

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una patología endocrina, de sintomatología variable, con alta prevalencia en mujeres en edad reproductiva. Las mujeres con SOP pueden presentar un amplio espectro de síntomas que incluyen disfunciones metabólicas (resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, dislipemia), reproductivas (oligo/anovulación, amenorrea) y endocrinas (hiperandrogenismo, hirsutismo, acné). Las complicaciones metabólicas pueden llevar a que las pacientes desarrollen diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico y patologías cardiovasculares. Si a esto se suma la ausencia de ciclicidad ovárica y un exceso de los niveles circulantes de andrógenos, las predispone a subfertilidad/infertilidad e incluso a un mayor riesgo de neoplasias uterinas. El uso de modelos animales de SOP, como los desarrollados por nuestro grupo de trabajo, constituye una herramienta imprescindible para estudiar aspectos básicos y moleculares del síndrome que contribuyen con la búsqueda de nuevos blancos terapéuticos. Los inositoles son sensibilizadores de insulina cuyo uso está en investigación para atenuar las complicaciones asociadas al SOP. Su administración oral es bien tolerada por las pacientes. Diferentes estudios se han llevado a cabo evaluando el efecto de las dos principales isoformas: el mioinositol (MIO) y el D-chiro-inositol (DCI). Las investigaciones se realizaron estudiando las isoformas juntas, separadas y/o coadministradas con otras drogas ampliamente utilizadas en estas pacientes (metformina, citrato de clomifeno). El objetivo de la presente revisión es resumir las evidencias obtenidas hasta la fecha sobre los tratamientos, las dosis empleadas, los beneficios y las recomendaciones en el uso de inositoles para el tratamiento de las complicaciones frecuentes en las mujeres que sufren SOP.

Palabras clave: SOP, mioinositol, D-chiro-inositol, metabolismo, fertilidad, hiperplasia endometrial.

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is an endocrine disease with variable symptoms and a high prevalence in women of reproductive age. Women with PCOS may present a wide spectrum of symptoms, including metabolic (insulin resistance, hyperinsulinemia, dyslipidemia), reproductive (oligo/anovulation, amenorrhea), and endocrine (hyperandrogenism, hirsutism, acne) disorders. Metabolic complications can lead to diabetes mellitus type 2, metabolic syndrome, and cardiovascular diseases. In addition to these complications, if there is an absence of ovarian cyclicity as well as an excess of the circulating levels of androgens, women are predisposed to subfertility / infertility and even a higher risk of uterine neoplasms. The use of animal models of PCOS, such as those developed by our work group, is an essential tool to study basic and molecular aspects of the syndrome that contribute to the search for new therapeutic targets. Inositols are insulin sensitizers whose use is being investigated to reduce complications associated with PCOS. Its oral administration is well tolerated by patients. Different studies have been carried out to evaluate the effect of the two main isoforms, myo-inositol (MIO) and D-chiro-inositol (DCI). During the investigations the isoforms were studied together, separated and/or co-administered with other drugs widely used in these patients (metformin, clomiphene citrate). The aim of this review is to summarize the evidence obtained up to date on the treatments, doses, benefits and recommendations about the use of inositols for the treatment of prevalent complications in women with PCOS.

Key words: PCOS, myoinositol, D-chiro-inositol, metabolism, fertility, endometrial hyperplasia.

INTRODUCCIÓN

En el siglo XVII, varios investigadores describieron casos de mujeres con amenorrea, ovarios poliquísticos (que denominaron microquístico o escleroquístico) y/o signos de hiperandrogenismo, representados por la aparición de exceso de vello con un patrón masculino (hirsutismo). Eran casos aislados, de mujeres que presentaban algunas de esas características y, en general, estaban asociados con otras patologías como tumores en glándulas suprarrenales, síndrome de Cushing y diabetes. Fue en 1935 cuando los Dres. Stein y Leventhal describieron una serie de pacientes -en lugar de casos esporádicos- que presentaban la tríada de ovarios de gran tamaño, hirsutismo y alteraciones menstruales, vinculando estos tres síntomas entre sí. A esta tríada la llamaron síndrome de Stein y Leventhal, denominación que comenzó a utilizarse comúnmente a mediados de los años 50 del siglo xx. De forma simultánea, otras terminologías surgieron: “enfermedad de ovario poliquístico” y “síndrome de ovario poliquístico (SOP)”; esta última es la que perdura hasta la actualidad¹.

A lo largo del tiempo, diferentes instituciones y sociedades han establecido criterios para el diagnóstico del SOP. Entre ellas, la conferencia de expertos del Instituto Nacional de la Salud de los EE. UU. (**Criterios del NIH, 1990**), el Consenso de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) y la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) en Rotterdam (**ESHRE/ASRM, Rotterdam 2003**) y la Sociedad de Exceso de Andrógenos y Síndrome de Ovario Poliquístico (**AE-PCOS 2006**)². Todas ellas se basaron en características similares: hiperandrogenismo (HA), morfología de ovario poliquístico (PCOM) y oligoanovulación (OA). La actualización del NIH en el año 2012 recomienda el uso de los criterios de Rotterdam de 2003, que establece que al menos se tengan dos de las tres características nombradas anteriormente, con la particularidad de que se identifiquen los fenotipos específicos: fenotipo A: HA+OA+PCOM (SOP completo y clásico), fenotipo B: HA+OA (SOP clásico), fenotipo C: HA+PCOM (SOP ovulatorio) y fenotipo D: OA+PCOM (SOP “no hiperandrogénico”)². Todas las definiciones del SOP exigen la exclusión sistemática de otros trastornos o patologías con signos y/o síntomas similares como la hiperplasia suprarrenal congénita, los tumores secretores de andrógenos, el síndrome de Cushing, el hipotiroidismo, la hiperprolactinemia o el uso de esteroides androgénicos².

El SOP es la patología endocrina más común en mujeres en edad reproductiva, y afecta entre el 5-21% de esta población. Según el informe del consenso del NIH de 2012, se estima que el SOP afecta aproximadamente a cinco millones de mujeres en edad reproductiva en los Estados Unidos². La prevalencia más alta se registró en mujeres obesas (80%) comparada con el 20-30% de mujeres delgadas. Además, se considera que hasta el 70% de las mujeres con SOP puede no estar diagnosticada³. Este síndrome puede acompañarse de **anomalías metabólicas**, como obesidad, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia o dislipidemia. La gran mayoría de las pacientes con SOP experimenta oligoanovulación, lo que resulta en **subfertilidad/infertilidad**; otras complicaciones obstétricas incluyen hipertensión inducida por el embarazo, diabetes mellitus gestacional y macrosomía⁴. A su vez, la combinación de hiperandrogenismo, oligoanovulación e hiperinsulinemia coloca a estas pacientes en mayor riesgo de **hiperplasia endometrial y carcinoma de endometrio**⁴.

Sumado a lo previamente descrito, cada año se descubren más problemas de salud asociados con el SOP, entre ellos, trastornos de ansiedad y depresión asociados con una reducida calidad de vida⁴. Recientemente la pandemia por SARS-CoV-2 puso de manifiesto que las mujeres con SOP, independientemente de las comorbilidades asociadas a su enfermedad (diabetes, obesidad, resistencia a la insulina), tienen mayor riesgo de desarrollar infección grave, en parte, debido a una predisposición proinflamatoria subyacente y a que el exceso de andrógenos modula negativamente la respuesta inmune⁵.

Inositoles. ¿Qué son?

Los inositoles son un conjunto de nueve estereoisómeros diferentes, pero el nombre genérico “inositol” se usa para describir el isómero más común: el mioinositol (MIO). El MIO es un azúcar natural carbocíclico (cis 1, 2, 3, 5-trans-4, 6-ciclohexanohexol) presente en las células animales y vegetales, ya sea en su forma libre o como un componente unido de fosfolípidos o derivados de fosfato de inositol⁶. Interviene en varios procesos celulares, especialmente en la transducción de señales en respuesta a una variedad de hormonas, neurotransmisores y factores de crecimiento, y es la base estructural de segundos mensajeros, como inositol 1, 4, 5-trisfosfato (IP3), lípidos de fosfa-

tidilinositol fosfato (PIP2/PIP3) y posiblemente inositol glicanos⁶. Además, se lo puede hallar en muchos alimentos, en particular en cereales, legumbres y cítricos⁶. El MIO fue reconocido por la Administración de Medicamentos y Alimentos del Gobierno de los Estados Unidos (FDA) como “generalmente reconocido como seguro” (GRAS), según el código de 182.537 y 184.1370, y puede utilizarse en alimentos sin ninguna limitación, incluso se lo emplea como suplemento nutritivo en alimentos dietéticos especiales y preparados para lactantes.

El D-chiro-inositol (DCI) es un isómero de MIO sintetizado a partir de este por acción de una enzima de la familia de las epimerasas. Su síntesis está regulada en función de los requisitos específicos del tejido⁷. Por lo tanto, una actividad enzimática de la epimerasa aumentada o disminuida puede provocar un desequilibrio en la relación MIO/DCI, que alteraría la respuesta de un tejido dado a los estímulos externos⁷. De hecho, la relación específica entre ellos es una característica muy conservada de cada tejido y contribuye a mantener sus condiciones fisiológicas^{6,7}. El contenido de DCI es mayor en los tejidos que almacenan glucógeno, mientras que desciende en tejidos con alto consumo de energía, como el corazón o el cerebro. En tejido adiposo y hepático la relación MIO/DCI es aproximadamente 2:1; en cerebro y corazón, de 200:1; en líquido folicular, de 100:1, y en sangre, de 40:1⁸. El control de la insulina sobre la epimerasa es un punto clave en el mantenimiento de estas proporciones fisiológicas^{6,9}. La insulina estimula la actividad enzimática, cambiando el equilibrio a favor de DCI. Los cambios en la proporción de niveles plasmáticos y urinarios de MIO/DCI están tan estrechamente relacionados con las anomalías en los niveles de insulina que se los considera un marcador temprano de hiperglucemia y resistencia a la insulina¹⁰.

Varios estudios se han llevado a cabo con el objetivo de investigar el papel de los inositoles en diferentes situaciones clínicas. Se demostró que pueden desempeñar un rol clave en la homeostasis hormonal y metabólica, la fertilización de los ovocitos y la tecnología de reproducción asistida, el tratamiento de la diabetes, la prevención del síndrome metabólico, el tratamiento de la depresión, trastorno psiquiátrico y trastorno de ansiedad, y para la prevención del cáncer^{11,12}.

En esta revisión nos focalizaremos en sintetizar el conocimiento actual sobre los mecanismos de

acción de los inositoles sobre las principales complicaciones observadas en las mujeres con SOP.

Los inositoles y las complicaciones metabólicas asociadas al SOP

Gran parte de las mujeres con SOP presenta resistencia crónica a la insulina, más allá de la que se observa solamente debido a un índice de masa corporal elevado^{4,13}. En estas pacientes se demostró un defecto en la translocación a la membrana celular del receptor encargado del transporte de glucosa tipo 4 (GLUT4) y una disminución de la actividad de la enzima piruvato deshidrogenasa y glucógeno sintasa que inducen hiperglucemia¹³. Si la hiperglucemia se prolonga en el tiempo, se puede producir un aumento de triglicéridos en sangre, debido a que se dirige más glucosa al hígado, esta se convierte en triglicéridos y hay mayor liberación de ácidos grasos libres desde el tejido adiposo¹³. Como resultado de la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria, las pacientes con SOP tienen un elevado riesgo de intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2¹⁴. Paralelamente, también tienen mayor posibilidad de desencadenar síndrome metabólico conjuntamente con alto riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares¹⁵. Además, las pacientes con SOP tienen un mayor riesgo de esteatosis hepática macrovascular, también denominada enfermedad del hígado graso no alcohólico que, de no ser tratada, puede provocar una función hepática anormal, esteatohepatitis, cirrosis y, en raras ocasiones, carcinoma hepatocelular¹⁶.

Para este tipo de complicaciones metabólicas, se recomienda como primera línea de tratamiento un estilo de vida saludable (dieta y actividad física)¹⁴. En segunda medida, se busca tratar la resistencia a la insulina y a la hiperinsulinemia, cuyas terapias incluyen el uso de sensibilizadores de insulina (metformina, tiazolidinedionas e inositoles, entre otros)¹⁷. Todos los sensibilizadores de insulina comparten objetivos terapéuticos similares, pero cada uno de ellos tiene objetivos celulares, mecanismos de acción y efectos secundarios específicos. La metformina resultó ser muy exitosa para el tratamiento de la resistencia a la insulina en mujeres con SOP; sin embargo, posee efectos secundarios que a veces dificultan su uso, tales como baja tolerancia a la droga y síntomas gastrointestinales¹⁸. Por otro lado, debido a que su excreción es renal, debe evaluarse su prescripción a pacientes que tengan alterada la función de este

órgano, ya que puede conducir a la acumulación plasmática de metformina y esto se asoció con acidosis láctica¹⁹. En consecuencia, el tratamiento con metformina no puede administrarse a todas las pacientes y en ocasiones debe suspenderse.

Los inositoles son sensibilizadores de insulina que pueden aplacar significativamente la resistencia a la insulina y varias alteraciones metabólicas relacionadas con esta, además de tener buena tolerancia a la administración oral²⁰. Los estereoisómeros MIO y DCI demostraron ejercer una acción similar a la insulina *in vivo* a través de sus respectivos derivados inositolfosfoglicanos (IPG) -MIO-IPG y DCI-IPG- que actúan como mediadores de la insulina⁶. Ambas moléculas actúan sobre diferentes procesos celulares. El MIO induce la translocación de GLUT4 a la membrana celular y mejora así la captación de glucosa e inhibe la enzima adenilato ciclasa, y reduce la liberación de ácidos grasos libres y la síntesis de triglicéridos. El DCI estimula la actividad de la enzima piruvato deshidrogenasa favoreciendo la producción de ATP a través del ciclo de Krebs. Tanto el MIO como el DCI estimulan la enzima glucógeno sintasa, lo que favorece la conversión de glucosa en glucógeno¹³.

Por lo tanto, en los tratamientos con inositoles se debe tener en cuenta que MIO y DCI actúan sobre distintos procesos en la vía de acción de la insulina, y que la conversión de MIO a DCI por la epimerasa puede estar alterada en los tejidos resistentes a la insulina de pacientes con SOP (por ejemplo, el 1% frente al 8% normal en el tejido muscular)¹³. En este sentido, se demostró que la administración de DCI a pacientes con SOP aceleró la eliminación de glucosa y sensibilizó la acción de la insulina, y mostró que la administración de DCI puede reestablecer una epimerización defectuosa de MIO²¹. Sin embargo, se debe considerar que la suplementación con DCI por sí sola no siempre es útil dado que DCI no se convierte en MIO, y se ha demostrado deficiencia sistémica de MIO y MIO-IPG en situaciones de insulinoresistencia, posiblemente por una menor entrada a la célula, como así también a una excesiva pérdida renal¹³. Otro punto que hay que tener en cuenta al momento de administrar inositoles a pacientes con SOP, es que MIO compite con la glucosa por la absorción intestinal, especialmente si se administra durante las comidas, lo que puede afectar los niveles glucémicos posprandiales²².

En mujeres con SOP, se observó un defecto

en la disponibilidad y/o un metabolismo alterado de los inositoles o de sus mediadores IPG que podrían contribuir al desarrollo de la resistencia a la insulina, apoyando de esta forma el uso de inositoles en su tratamiento²³. Las dosis de MIO utilizadas en la mayoría de los estudios sin efectos secundarios varían entre 2 y 4 g/día, obteniéndose los mejores resultados con la dosis de 4 g/día para el tratamiento de las complicaciones metabólicas asociadas al SOP¹³. El tratamiento con esta última dosis es útil para atenuar todo el espectro de síntomas, lo que resulta en un tratamiento completo y eficaz²³. MIO disminuyó los valores del índice HOMA (modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina), la relación glucosa/insulina y los niveles plasmáticos de insulina y glucosa en ayuna. Además, redujo el área bajo la curva de insulina después de la prueba de tolerancia a la glucosa, lo que constituye una clara señal de la mejora de la sensibilidad periférica¹⁵. La suplementación con MIO disminuyó los niveles de insulina probablemente al inducir un aumento de los niveles de IPG, por lo tanto, niveles más altos de IPG podrían amplificar la señal de insulina²³. También se demostró una reducción significativa del peso corporal, de los niveles séricos de leptina, triglicéridos, colesterol total y aumentos de las lipoproteínas de alta densidad (HDL)¹¹. Estos datos aportan evidencias de que el tratamiento con MIO además podría ser útil para reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares en mujeres con SOP.

También se evaluó el tratamiento con 1 g de DCI, que se comparó con 4 g de MIO, y demostró buenos efectos sobre el perfil metabólico y mejores resultados sobre el hiperandrogenismo²⁴. Asimismo se estudiaron combinaciones de MIO+DCI usando 3300 mg MIO más 84 mg DCI/día (formato polvo, equivalente a 550 mg de MIO + 13,8 mg de DCI en formato de una cápsula blanda) y comparando los efectos con una dosis de 4 g MIO/día^{15,21}. En estas pruebas, se observó que después de 6 meses de tratamiento, si bien ambos tratamientos mejoraron varios marcadores metabólicos del SOP y del síndrome metabólico asociado, la suplementación combinada de MIO y DCI resultó ser más efectiva en la reducción del índice HOMA¹³. Por otra parte, se recomienda que la dosis de DCI puede ser cercana pero no superior a 300 mg/día¹³. Esto se basa en los resultados de un estudio donde la suplementación con dosis superiores a 300 mg DCI afectó la calidad de los

ovocitos, probablemente por la disminución de la relación MIO/DCI en el ovario²⁵. Por lo tanto, sobre la base de los mecanismos de acción conocidos de MIO y DCI y los resultados prometedoros, el uso de la combinación MIO+DCI sería una buena opción terapéutica para el SOP.

Es interesante destacar que también se investigó el uso de los inositoles en conjunto con otros sensibilizadores de insulina. En este sentido, teniendo en cuenta que la metformina –uno de los tratamientos más usados para el SOP– actúa aumentando la liberación de DCI-IPG de las membranas celulares, y que las pacientes con resistencia a la insulina tienen reservas tisulares insuficientes de DCI-IPG, la suplementación con DCI y/o MIO probablemente mejoraría las reservas corporales de sus derivados metabólicos aumentando la sensibilidad a la insulina¹³. Así, Cappelli y col. (2013)²⁶ compararon los efectos de la combinación de 2 g de MIO + 800 mg de ácido lipoico (cofactor de la enzima piruvato deshidrogenasa) + 1700 mg de metformina por día con los tratamientos usando solo 3000 mg de metformina por día. Los resultados demostraron que las pacientes tratadas con la combinación de MIO + ácido lipoico + metformina presentaron una mayor disminución del índice de masa corporal, del índice HOMA y de los niveles de testosterona en relación con las pacientes tratadas solo con metformina²⁶. El MIO y la metformina en combinación podrían actuar de forma aditiva o sinérgica y permitirían el uso de dosis reducidas de metformina en pacientes intolerantes a la administración terapéutica normal de esta droga. Posiblemente, la combinación de otros sensibilizadores de insulina como la N-acetilcisteína –un precursor del glutatión– con MIO y/o DCI también puedan presentar buenos resultados en el tratamiento de las complicaciones metabólicas asociadas al SOP¹³. Igualmente, un estudio reciente demostró resultados satisfactorios al usar 4 g de MIO y una dieta hipocalórica para el tratamiento del síndrome metabólico²⁷. En este sentido, y considerando que la primera línea de tratamiento en mujeres con SOP y resistencia a la insulina es una dieta saludable, sería interesante realizar estudios para investigar la combinación de esta con el tratamiento con inositoles.

En resumen, a pesar de la gran cantidad de estudios que se han realizado con el fin de encontrar el tratamiento ideal para mejorar los síntomas asociados a las complicaciones metabólicas

del SOP, hasta la fecha no existe consenso sobre cuál sería el óptimo. Es evidente que el SOP es una enfermedad multisistémica, donde todas las pacientes presentan diferentes sintomatologías y diferentes respuestas a los tratamientos, lo que conduciría a realizar una medicina personalizada.

Los inositoles en la ovulación y la fertilidad de las mujeres con SOP

En las mujeres con SOP la oligoanovulación es la primera causa de infertilidad⁴. El proceso de receptividad del embrión y la implantación también pueden estar afectados debido a un desarrollo endometrial alterado como consecuencia del deterioro en la vía de señalización de insulina/glucosa y la sobreexpresión de receptores de andrógenos en el endometrio²⁸. Es así que el tratamiento de la infertilidad con agentes inductores de la ovulación no siempre demostró resultados satisfactorios, lo que indica que la restauración de la ovulación no asegura que se produzca un embarazo exitoso y que deben tenerse en cuenta otras alteraciones.

Los cambios en el estilo de vida son la primera línea de tratamiento¹⁴. Se recomienda la disminución del índice de masa corporal en mujeres con sobrepeso y obesidad: está demostrado que una pérdida de peso del 5 al 10% puede ser suficiente para restablecer la menstruación, las ovulaciones regulares y además mejorar el efecto de los agentes inductores de la ovulación¹⁴. Como segunda línea de tratamiento, se usan diferentes fármacos. El más utilizado, dentro de los tratamientos farmacológicos, es el citrato de clomifeno, que se emplea para inducir la ovulación²⁹. También se ha sugerido que la metformina (sola o en asociación con citrato de clomifeno) aumenta los ciclos ovulatorios en mujeres con SOP; sin embargo, no aumenta la tasa de nacidos vivos³⁰. Por lo tanto, no se recomienda el uso de metformina para la inducción de la ovulación y se limita su uso para tratar la resistencia a la insulina en el SOP y la diabetes tipo 2²⁹. Otras opciones terapéuticas para resolver problemas de infertilidad son el tratamiento con letrozol o gonadotropinas para mujeres que tienen resistencia ovulatoria o no responden al citrato de clomifeno, sin otro factor de infertilidad²⁹. Cuando las opciones de tratamiento antes mencionadas fracasan, se proponen terapias más complejas, como las técnicas de fertilización asistida (fertilización *in vitro*, maduración *in vitro*, etc.)¹⁴.

Los inositoles son una de las alternativas terapéuticas que han comenzado a investigarse en los últimos años. Los estudios no solo demuestran el papel de los inositoles en los trastornos metabólicos, sino también en la reproducción humana. En el ovario, el MIO participa en la captación de glucosa y la vía de señalización de la hormona folículo estimulante (FSH), mientras que el DCI está involucrado en la producción de testosterona mediada por insulina⁶. La hiperinsulinemia resultante del SOP estimula directamente a las células de la teca ovárica para producir andrógenos, posiblemente aumentando la actividad enzimática de la enzima epimerasa y alterando el equilibrio a favor de DCI⁹. Los niveles altos de glucosa en sangre debido a la resistencia a la insulina reducen la síntesis globulina fijadora de hormonas sexuales en el hígado, lo que resulta en niveles aún más altos de andrógenos libres circulantes²⁵. Por otra parte, se sugiere que una menor captación de glucosa por los ovocitos debido a la insulinoresistencia da como resultado ovocitos de mala calidad¹⁷. Por lo tanto, teniendo en cuenta estos antecedentes, la administración de inositoles podría contribuir a mejorar la ovulación y fertilidad en las mujeres con SOP.

1- Tratamientos con DCI o MIO

La administración de DCI puede resultar útil para restablecer la ovulación a corto plazo. El tratamiento de 6-8 semanas con 1200 mg/día de DCI indujo la ovulación en mujeres obesas con SOP³¹. Por el contrario, la administración de DCI a una dosis más alta (2400 mg/día) empeora los parámetros endocrinológicos en mujeres obesas anovulatorias, y muestra niveles de testosterona ligeramente más altos⁸. En este caso, es probable que el DCI actúe principalmente sobre la expresión de aromatasa, reduciendo la síntesis de estradiol y aumentando la liberación de FSH⁸. Incluso, altas dosis de DCI inducen un fenotipo histológico similar al SOP en un modelo de ratón, con folículos terciarios quísticos y ovocitos atrésicos³². Por lo tanto, deben evitarse los tratamientos a largo plazo con dosis altas para minimizar el posible impacto negativo sobre el ovario.

Por otra parte, los tratamientos largos con MIO demostraron ser seguros para mejorar las afecciones ováricas en mujeres con SOP. El MIO induce la ovulación al mejorar la señalización de la FSH y normalizar el ciclo menstrual¹³. Se demostró que más del 60% de las pacientes tratadas

con MIO restauró la ovulación espontánea (más del 30% de estas mujeres quedó embarazada), en comparación con el 50% de las pacientes tratadas con metformina (con una tasa de embarazo de 18,3%)³³. Gerli y col. (2003)²⁰ manifestaron que el tratamiento con MIO aumentó la frecuencia de ovulación y la concentración de estradiol durante la primera semana de tratamiento, que es la que induce la maduración folicular.

También se evaluaron varios parámetros asociados con la calidad del ovario y ovocitos, la foliologénesis ovárica y la reserva ovárica funcional luego del tratamiento con inositoles. No se observaron cambios consistentes en los valores de hormona antimulleriana o el conteo de folículos antrales¹⁷. Con relación al número de ovocitos recuperados, algunos trabajos reportaron que no existen diferencias entre las pacientes tratadas con MIO o DCI y las mujeres sin tratamiento^{25, 34}. Sin embargo, Ciotta y col. (2011)³⁵ informaron que con el tratamiento con MIO obtuvieron una mayor recuperación de ovocitos. Por el contrario, Lesoine y Regidor (2016)³⁶ reportaron un menor número de ovocitos recuperados en mujeres tratadas con MIO, lo que indica menor riesgo de síndrome de hiperestimulación y mejor calidad del embrión en estas pacientes. De los trabajos que evaluaron el número de ovocitos en metafase o número de embriones de grado superior, algunos autores reportaron que el tratamiento con MIO o DCI no lo afectan³⁵, mientras que otros demuestran un aumento^{34, 37} o una disminución²⁵ en este parámetro. Unfer y col. (2011)³⁸ reportaron un aumento en el número de ovocitos en metafase II después del tratamiento con MIO en comparación con DCI, aunque la tasa de embarazos no cambió entre ambos tratamientos.

2- MIO combinado con otros tratamientos

Algunos estudios se focalizaron en estudiar la suplementación de diferentes tratamientos con inositoles. En mujeres infértiles con SOP, se observó que el tratamiento con MIO y ácido fólico restauró la ovulación en el 70% de las mujeres y condujo a una tasa de embarazo del 15,1%³⁹. El MIO combinado con metformina resultó ser más efectivo que la metformina sola para restaurar la regularidad del ciclo menstrual¹³. Comparado con el citrato de clomifeno, el MIO mostró una tendencia, aunque no significativa, a una menor tasa de ovulación (69,4% vs. 79,5%) y mayor tasa de embarazo (33,3% vs. 28,2%)⁴⁰. Entre los embara-

zos, los embarazos múltiples fueron del 18,1% en el grupo tratado con citrato de clomifeno y de 0% en el grupo de MIO⁴⁰. En pacientes que no respondieron en primera instancia al tratamiento con MIO, se les administró posteriormente una combinación de MIO y citrato de clomifeno, y se obtuvieron buenos resultados en cuanto al porcentaje de ovulación y se lograron embarazos en un 42,6%⁴¹. En el mismo sentido, la suplementación nutricional con inositoles durante la inducción de la ovulación con gonadotrofinas en dosis bajas disminuyó considerablemente la respuesta multifolicular y por lo tanto hubo menor riesgo de embarazos múltiples y/o síndrome de hiperestimulación ovárica⁴². La tasa de cancelación de tratamientos de fertilidad por riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica es muy baja y los inositoles aumentaron el éxito de embarazo en pacientes con SOP resistentes a la insulina⁴².

3- Tratamiento de MIO+DCI

También se investigaron los resultados de tratamientos combinando MIO+DCI. Un estudio en mujeres obesas con SOP comparó MIO con MIO + DCI (usando una dosis combinada de 40:1 que simula los niveles séricos fisiológicos), respondiendo mejor a la terapia combinada³³. La terapia combinada MIO+DCI demostró conservar los efectos beneficiosos del tratamiento de MIO solo en relación con la calidad de los ovocitos y los embriones^{13,43}. Utilizando modelos murinos de SOP, se observaron respuestas diferentes en función de cambios en las proporciones de MIO + DCI³². Ratones tratados con una relación MIO-DCI igual a 40:1 tuvieron ovarios normales, grosor normal de las células de la teca y de la granulosa, y folículos en distintas etapas de maduración, incluidos los folículos de Graaf. Utilizando otras combinaciones, 80:1 presentó buenos resultados, aunque solo se alcanzó una normalización parcial del útero y los ovarios. Cantidades más altas de DCI o menores de MIO (proporción de 5:1) no recuperaron la funcionalidad ovárica, y mostró folículos primarios y secundarios dispersos, y tejido ovárico atípico y desorganizado³². Cuanto más altas son las dosis administradas de DCI, más graves son las alteraciones morfo-funcionales ováricas y uterinas. Este hallazgo confirma lo antes mencionado: altas dosis de DCI inducen un deterioro general mayor de los ovarios, el útero y de la fertilidad en mujeres con SOP, empeorando su cuadro clínico.

Las conclusiones de la Conferencia del Consenso Internacional sobre mioinositol y D-chiroinositol en Obstetricia y Ginecología⁴⁴ enfatizaron sobre el efecto negativo en el ovario de aumentar las dosis de DCI, y sugirieron que la administración de MIO y DCI utilizando la “proporción fisiológica” propuesta de 40:1 sería el tratamiento ideal. Como mencionamos previamente, la proporción plasmática de MIO/DCI en sujetos normales es de 40:1. Este último dato contrasta con lo publicado por Baillargeon y col.⁴⁵, que en individuos sanos la proporción plasmática de MIO fue 110 veces mayor que DCI, mientras que en pacientes con SOP fue de 200 veces. Más estudios son necesarios para dilucidar esta discrepancia y conocer con certeza la verdadera proporción MIO/DCI en plasma de individuos sanos y de pacientes con SOP. Una vez conocidos estos valores, estudios clínicos con diferentes combinaciones permitirán investigar terapias superadoras. Por ejemplo, evaluar qué efectos tendría combinar dosis bajas de DCI (para preservar la calidad de los ovocitos) con dosis de MIO de 2 a 4 g, que han probado ser eficaces cuando se administran separadamente.

Los inositoles y su efecto sobre patologías uterinas asociadas con SOP

El endometrio es un tejido sensible a los esteroides y a la insulina, y tiene funciones cruciales en el reconocimiento, adherencia e implantación del embrión¹⁹. En pacientes con SOP, el metabolismo y la función endometrial están alterados y este estado se agrava por la hiperinsulinemia y la obesidad. Estas modificaciones aumentan el riesgo de fallas reproductivas como la infertilidad, complicaciones del embarazo y aborto espontáneo. Las respuestas de las células uterinas a los estímulos que promueven la proliferación y la diferenciación celular están alteradas en pacientes con SOP e incrementan el riesgo de desarrollar hiperplasia endometrial y adenocarcinoma⁴.

En un modelo *in vitro* de células endometriales humanas cultivadas en condiciones similares al entorno endocrino del SOP se observó una disminución en la activación de la vía de señalización de insulina y niveles bajos del transportador de glucosa GLUT4, lo que indica menor captación de glucosa por estas células¹⁹. Uno de los principales sensibilizadores de insulina, la metformina, una vez dentro de la célula endometrial puede estimular varias vías, incluida la activación de

AMPK asociada con la transcripción y traducción de GLUT4¹⁹. A pesar de los buenos resultados obtenidos con la metformina a nivel uterino, los efectos secundarios en las pacientes, mencionados anteriormente, hacen necesario contar con terapias alternativas. En este contexto, el MIO mostró resultados positivos en los parámetros endocrinos, como mejoras en los niveles de testosterona, androstenediona, globulina fijadora de hormonas sexuales y FSH, y la respuesta de las células endometriales fue comparable a la acción de la metformina¹⁸. Cabrera-Cruz y col. (2020)¹⁹ estudiaron el efecto del MIO sobre la acción de la insulina en las células endometriales, evaluando la expresión del transportador 1 de sodio/mioinositol (SMIT-1) y los niveles de proteínas relacionados con la vía de la insulina. Ellos demostraron que el SMIT-1 se expresa en el tejido endometrial y su expresión está disminuida en mujeres con SOP u obesas. El MIO actuando a través del SMIT-1 podría provocar cambios metabólicos en las células endometriales, estimulando la activación de AMPK, y aumentando los niveles de proteína de GLUT4 y la absorción de glucosa por estas células¹⁹. Estos resultados son similares a los observados en estudios clínicos que compararon los efectos del MIO y metformina en mujeres con SOP; sin embargo, una consideración importante es la mejor tolerancia de las mujeres al MIO¹⁸.

La hiperplasia endometrial es una lesión pre-neoplásica del endometrio que puede ser inducida por altos y/o constantes niveles de estrógenos⁴⁶. Se observa una alta proliferación de células uterinas que pueden conducir al carcinoma endometrial en determinadas condiciones, constituyendo el SOP un factor de riesgo para el desarrollo de estas patologías⁴. Nuestros resultados obtenidos usando un modelo animal de inducción del síndrome demostraron que el SOP modifica la histología normal del útero^{47, 48}. Observamos un aumento del espesor de la pared uterina y de la altura del epitelio luminal, una mayor densidad de glándulas y un aumento en la organización de las fibras de colágeno, sumado a un aumento en el contenido de agua^{47, 48}. En estos animales se observó una disminución de la proliferación celular en el estroma subepitelial uterino y un incremento de la apoptosis en el epitelio y miometrio. También demostramos un aumento en la expresión del factor de crecimiento similar a la insulina-1 y una disminución del gen supresor tumoral fosfatidilinositol-3, 4, 5-trifosfato 3-fosfatasa (PTEN). Estos cambios se

produjeron en asociación con una mayor expresión del receptor de andrógenos. Estos resultados aportan evidencias de cambios histomorfológicos uterinos en el SOP que podrían contribuir al desarrollo de lesiones uterinas y ser blancos de acción terapéuticos^{47,48}. Es interesante resaltar que el hiperandrogenismo asociado al SOP predispone aún más al desarrollo de estas alteraciones en el útero. El exceso de andrógenos permitiría que sean aromatizados en tejidos periféricos, generando un aumento de los niveles séricos y/o tisulares de estrógenos. Apoyando esta hipótesis, en el modelo animal de SOP, demostramos modificaciones en la expresión de enzimas esteroideogénicas que modificarían el metabolismo de esteroides en el útero⁴⁹. Específicamente, observamos un aumento de la expresión de la enzima aromatasa, 5 alfa reductasa y 17 beta hidroxisteroide deshidrogenasa⁴⁹. Los inhibidores de la aromatasa demostraron tener un papel importante en la disminución de la señalización local de los estrógenos y del espesor endometrial de las pacientes con hiperplasia endometrial⁵⁰. Se ha demostrado que el DCI regula negativamente la expresión de la enzima aromatasa; por lo tanto, la administración de DCI podría ser una terapia complementaria adecuada en casos de hiperplasia endometrial y ser un tratamiento sustitutivo para las pacientes que responden mal a los inhibidores de la aromatasa⁸. Además, el DCI podría ser un tratamiento adyuvante en terapias farmacológicas contra carcinomas endometriales, miomas y otros tumores malignos sensibles a los estrógenos y/o andrógenos.

Los miomas uterinos son neoplasias benignas que afectan hasta al 70% de las mujeres en edad fértil⁸. Si bien no es una neoplasia que se encuentre frecuentemente en mujeres con SOP, nuestro grupo describió alteraciones morfológicas en el miometrio usando un modelo animal de SOP⁴⁷. Se observó un aumento en el espesor de miometrio, la organización de las fibras de colágeno, la expresión de la enzima aromatasa y la expresión de acuaporina 8⁴⁷. Estos cambios demuestran que el miometrio también es sensible a los cambios hormonales asociados al SOP. También se demostró en mujeres que la expresión de aromatasa está aumentada en las células de mioma, al igual que lo que detectamos en el miometrio de los animales con SOP⁴⁹. En consecuencia, la reducción de los niveles de estrógeno y/o de andrógenos puede ser una estrategia importante para atenuar las alteraciones observadas.

CONCLUSIONES

El SOP es una patología frecuente en mujeres en edad reproductiva; quienes lo padecen experimentan desequilibrios hormonales y problemas metabólicos que afectan su salud y su aspecto general. Lamentablemente, en la actualidad el SOP como enfermedad integral pasa inadvertido y las indicaciones médicas son en función de los síntomas clínicos específicos que son tratados. Así, muchas veces el SOP es diagnosticado porque las mujeres consultan por sobrepeso/obesidad, diabetes, amenorrea o infertilidad. Estas consultas que se realizan con nutricionistas, endocrinólogos, clínicos y/o ginecólogos llevan al diagnóstico del SOP. Sin embargo, según el especialista y el motivo de la consulta es el tratamiento de alguno de los síntomas específicos el que se prescribe.

Los tratamientos administrados son muy variados, pero, a pesar de ello, los estudios concuerdan en que la primera línea para los problemas asociados al SOP es llevar un estilo de vida saludable, con una dieta adecuada y actividad física regular. La falta de respuesta a este cambio en el estilo de vida implica recurrir a los tratamientos de segunda línea que, como se describió en esta revisión, están orientados a resolver complicaciones particulares (Tabla). Los inositoles, MIO y DCI, a diferencia de las drogas más comúnmente usadas en pacientes con SOP (metformina, CC, letrozol), pueden usarse para atenuar un espectro más amplio de problemas. En esta revisión se describió que los inositoles resultaron ser efectivos en el tratamiento de la resistencia a la insulina y las complicaciones metabólicas observadas en las pacientes con SOP (como la dislipemia y síndrome metabólico). En muchas situaciones una mejora en la sensibilización a la insulina resultó en un efecto positivo sobre aspectos reproductivos (restauración la ovulación y mejora en la fertilidad) y parámetros hormonales (disminución del exceso de andrógenos). Además, la administración de inositoles puede restablecer los niveles fisiológicos del MIO o del DCI muchas veces alterados en el SOP. Sin embargo, a pesar de los estudios realizados y los resultados satisfactorios obtenidos con el tratamiento con inositoles, no existe consenso sólido sobre la dosis efectiva y el tiempo de administración exógena, ni qué relación MIO-DCI sería la ideal. Además, no hay suficientes trabajos enfocados en investigar los efectos de la administración de MIO y DCI (separados o juntos) en combinación con otros

tratamientos (estilo de vida saludable o farmacológicos), lo que podría ser muy beneficioso para reducir las dosis de los compuestos administrados. En el mismo sentido, se requieren más estudios que investiguen el efecto de los inositoles sobre las patologías asociadas al SOP. El uso de modelos animales resultaría una herramienta de gran utilidad para investigar los mecanismos moleculares relacionados con estas patologías y/o para evaluar diferentes tratamientos farmacológicos que no son factibles de realizar en los estudios clínicos con humanos.

Es importante tener en cuenta que el SOP es una enfermedad multisistémica y con sintomatología variable que debería abordarse por un equipo de personal de salud interdisciplinario de manera integral. Esto último, y teniendo en cuenta que la respuesta de cada tejido o sistema puede ser diferente en cada paciente, para mejorar la salud de cada mujer con SOP sería recomendable establecer terapias personalizadas en cada caso.

Tratamiento	Efectos sobre el metabolismo	Efectos sobre los parámetros reproductivos	Efectos sobre las patologías uterinas
MIO	<ul style="list-style-type: none"> - Aumenta la captación celular de glucosa¹⁹ - Disminuye el índice HOMA, los niveles séricos de insulina, glucemia, leptina, triglicéridos, colesterol total y aumenta los niveles de HDL^{11, 23} - Dosis recomendada: 2-4 g/día¹³ 	<ul style="list-style-type: none"> - Mejora la captación de glucosa en el ovario - Restaura la ovulación. Seguro en tratamientos largos³⁹ - Regulariza el ciclo menstrual^{20, 31} - Resultados poco consistentes en relación con su efecto sobre la concentración de hormona antimulleriana^{35, 36}, calidad de ovocitos, número de ovocitos recuperados^{34, 38}, ovocitos en metafase y embriones de grado superior^{25, 35, 37-38} 	Aumenta la absorción de glucosa por las células endometriales ¹⁹
DCI	<ul style="list-style-type: none"> - Aumenta la producción de ATP a través del ciclo de Krebs¹⁵ - Disminuye la glucemia y sensibiliza la acción de la insulina²¹ - La dosis recomendada no debe superar los 300 mg/día¹¹ 	<ul style="list-style-type: none"> - Restaura la ovulación en tratamientos de corto plazo³¹ - Inhibe la enzima aromatasa⁸ - Resultados poco consistentes en relación con su efecto sobre la concentración de hormona antimulleriana^{35, 36}, calidad de ovocitos, número de ovocitos recuperados^{34, 38}, ovocitos en metafase y embriones de grado superior^{25, 35, 37-38} 	Posible terapia complementaria para la hiperplasia endometrial, miomas y otros tumores malignos sensibles a estrógenos debido a su efecto sobre la enzima aromatasa ⁸
MIO + DCI	<ul style="list-style-type: none"> - Muestra los mismos efectos que administrados por separado, pero disminuye aún más el índice HOMA¹¹ 	<ul style="list-style-type: none"> - Mejora la calidad de los ovocitos y los embriones en una relación MIO/DCI de 40:1⁴³ 	-
Inositoles + otros	<ul style="list-style-type: none"> - MIO + metformina: mejora el perfil metabólico, aumenta la sensibilidad a la insulina, disminuye el índice HOMA y los niveles de andrógenos³⁹ - Disminuye la dosis de metformina utilizada¹³ 	<ul style="list-style-type: none"> - MIO + ácido fólico: restaura la ovulación³⁹ - MIO + metformina: tratamiento efectivo para restaurar la regularidad del ciclo menstrual¹³ - MIO + citrato de clomifeno: mejora la tasa de embarazos⁴¹ - MIO + gonadotrofinas: disminuye el riesgo de embarazos múltiples y/o síndrome de hiperestimulación ovárica⁴² 	-
MIO + dieta hipocalórica	<ul style="list-style-type: none"> - Disminuye el nivel sérico de glucosa, insulina, colesterol total y triglicéridos y aumenta los niveles de HDL. - Disminuye el índice HOMA²⁷. 	-	-

Tabla: Principales efectos de los inositoles administrados solos o en combinación con otros tratamientos en el manejo de las complicaciones metabólicas y reproductivas y patologías uterinas asociadas al SOP. Los números indican la cita bibliográfica correspondiente. MIO: mioinositol; DCI: D-chiro-inositol; HOMA: modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina; HDL: lipoproteínas de alta densidad.

REFERENCIAS

1. Azziz R, Adashi EY. Stein and Leventhal: 80 years on. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214: 247.e1–247.e11.
2. National Institutes of Health. Evidence-based methodology workshop on polycystic ovary syndrome, December 3-5. 2012. En: <https://prevention.nih.gov/sites/default/files/2018-06/FinalReportpdf>.
3. Almalki WH. A review on inositol's potential in cyclic disturbances of adipose-endocrinology-associated polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Biochem.* 2021;476:2943-9.
4. Hoeger KM, Dokras A, Piltonen T. Update on PCOS: Consequences, Challenges, and Guiding Treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106: e1071–e1083.
5. Subramanian A, Anand A, Adderley NJ, Okoth K, Toulis KA, Gokhale K, et al. Increased COVID-19 infections in women with polycystic ovary syndrome: a population-based study. *Eur J Endocrinol.* 2021;184:637-45.
6. Dinicola S, Unfer V, Facchinetti F, Soulage CO, Greene ND, Bizzarri M, et al. Inositols: From Established Knowledge to Novel Approaches. *Int J Mol Sci.* 2021;22:10575.
7. Facchinetti F, Dante G, Neri I. The Ratio of MI to DCI and Its Impact in the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: Experimental and Literature Evidences. En: *Frontiers in Gynecological Endocrinology; ISGE Series*, Eds. Springer: Cham, Switzerland; 2016:103-9.
8. Gambioli R, Forte G, Aragona C, Bevilacqua A, Bizzarri M, Unfer V. The use of D-chiro-Inositol in clinical practice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25:438-46.
9. Heimark D, McAllister J, Larner J. Decreased myo-inositol to chiro-inositol (M/C) ratios and increased M/C epimerase activity in PCOS theca cells demonstrate increased insulin sensitivity compared to controls. *Endocr J.* 2014;61:111-17.
10. Croze ML, Géloën A, Soulage CO. Abnormalities in myoinositol metabolism associated with type 2 diabetes in mice fed a high-fat diet: benefits of a dietary myo-inositol supplementation. *Br J Nutr.* 2015;113:1862-75.
11. Gerli S, Papaleo E, Ferrari A, Di Renzo GC. Randomized, double blind placebo-controlled trial: effects of myo-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2007;11:347-54.
12. Han W, Gills JJ, Memmott RM, Lam S, Dennis PA. The chemopreventive agent myoinositol inhibits Akt and extracellular signal-regulated kinase in bronchial lesions from heavy smokers. *Cancer Prev Res (Phila).* 2009;2:370-6.
13. Paul C, Laganà AS, Maniglio P, Triolo O, Brady DM. Inositol's and other nutraceuticals' synergistic actions counteract insulin resistance in polycystic ovarian syndrome and metabolic syndrome: state-of-the-art and future perspectives. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32:431-8.
14. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2018;110:364-79.
15. Minozzi M, Nordio M, Pajalich R. The Combined therapy myo-inositol plus D-Chiro-inositol, in a physiological ratio, reduces the cardiovascular risk by improving the lipid profile in PCOS patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17:537-40.
16. Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol.* 2018;132:321-36.
17. Bhide P, Pundir J, Gudi A, Shah A, Homburg R, Acharya G. The effect of myo-inositol/di-chiro-inositol on markers of ovarian reserve in women with PCOS undergoing IVF/ICSI: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98:1235-44.
18. Facchinetti F, Orrù B, Grandi G, Unfer V. Short-term effects of metformin and myo-inositol in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS): a meta-analysis of randomized clinical trials. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35:198-206.
19. Cabrera-Cruz H, Oróstica L, Plaza-Parrochia F, Torres-Pinto I, Romero C, Vega M. The insulin-sensitizing mechanism of myo-inositol is associated with AMPK activation and GLUT-4 expression in human endometrial cells exposed to a PCOS environment. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020;318: E237–E248.
20. Gerli S, Mignosa M, Di Renzo GC. Effects of inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS: a randomized double blind placebo-controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2003;7:151-9.
21. Genazzani AD, Santagni S, Rattighieri E, Chierchia E, Despini G, Marini G, et al. Modulatory role of D-chiro-inositol (DCI) on LH and insulin secretion in obese PCOS patients. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30:438-43..
22. Chukwuma CI, Ibrahim MA, Islam MS. Myo-inositol inhibits intestinal glucose absorption and promotes muscle glucose uptake: a dual approach study. *J J Physiol Biochem.* 2016;72:791-801.
23. Unfer V, Carlomagno G, Dante G, Facchinetti F. Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28:509-15.
24. Pizzo A, Laganà AS, Barbaro L. Comparison between effects of myo-inositol and D-chiro-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30:205-8.
25. Isabella R, Raffone E. CONCERN: Does ovary need D-chiro-inositol? *J Ovarian Res.* 2012;5:14.
26. Cappelli V, Di Sabatino A, Musacchio MC, De Leo V. [Evaluation of a new association between insulin-sensitizers and α -lipoic acid in obese women affected by PCOS]. *Minerva Ginecol.* 2013;65:425-33.
27. Santamaria A, Giordano D, Corrado F, Pintaudi B, Interdonato ML, Vieste GD, et al. One-year effects of myo-inositol supplementation in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Climacteric.* 2012;15:490-5.
28. Lopes IM, Baracat MC, Simoes Mde J, Simoes RS, Baracat EC, Soares JM, Jr. Endometrium in women with polycystic ovary syndrome during the window of implantation. *Rev Assoc Med Bras. (1992).* 2011;57:702-9.
29. Collée J, Mawet M, Tebache L, Nisolle M, Brichant G. Polycystic ovarian syndrome and infertility: overview and insights of the putative treatments. *Gynecol Endocrinol.* 2021;37:869-74.
30. Morley LC, Tang T, Yasmin E, Norman RJ, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11: Cd003053.
31. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 1999;340:1314-20.

32. Bevilacqua A, Dragotto J, Giuliani A, Bizzarri M. Myo-inositol and D-chiro-inositol (40:1) reverse histological and functional features of polycystic ovary syndrome in a mouse model. *J Cell Physiol.* 2019;234:9387-98.
33. Kamenov Z, Gateva A. Inositols in PCOS. *Molecules.* 2020;25:5566.
34. Alviggi C, Cariati F, Conforti A, De Rosa P, Vallone R, Strina I, et al. The effect of FT500 Plus(®) on ovarian stimulation in PCOS women. *Reprod Toxicol.* 2016;59:40-4.
35. Ciotta L, Stracquadiano M, Pagano I, Carbonaro A, Palumbo M, Gulino F. Effects of myo-inositol supplementation on oocyte's quality in PCOS patients: a double blind trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011;15:509-14.
36. Lesoine B, Regidor PA. Prospective Randomized Study on the Influence of Myoinositol in PCOS Women Undergoing IVF in the Improvement of Oocyte Quality, Fertilization Rate, and Embryo Quality. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:4378507.
37. Piomboni P, Focarelli R, Capaldo A, Stendardi A, Cappelli V, Cianci A, et al. Protein modification as oxidative stress marker in follicular fluid from women with polycystic ovary syndrome: the effect of inositol and metformin. *J Assist Reprod Genet.* 2014;31:1269-76.
38. Unfer V, Carlomagno G, Rizzo P, Raffone E, Roseff S. Myo-inositol rather than D-chiro-inositol is able to improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011;15:452-7.
39. Regidor PA, Schindler AE, Lesoine B, Druckman R. Management of women with PCOS using myo-inositol and folic acid. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2018;34.
40. Gateva A, Unfer V, Kamenov Z. The use of inositol(s) isomers in the management of polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34:545-50.
41. Kamenov Z, Kolarov G, Gateva A, Carlomagno G, Genazzani AD. Ovulation induction with myo-inositol alone and in combination with clomiphene citrate in polycystic ovarian syndrome patients with insulin resistance. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31:131-5.
42. Morgante G, Orvieto R, Di Sabatino A, Musacchio MC, De Leo V. The role of inositol supplementation in patients with polycystic ovary syndrome, with insulin resistance, undergoing the low-dose gonadotropin ovulation induction regimen. *Fertil Steril.* 2011;95:2642-4.
43. Colazingari S, Treglia M, Najjar R, Bevilacqua A. The combined therapy myo-inositol plus D-chiro-inositol, rather than D-chiro-inositol, is able to improve IVF outcomes: results from a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;288:1405-11.
44. Bevilacqua A, Carlomagno G, Gerli S, Montanino Oliva M, Devroey P, Lanzone A, et al. Results from the International Consensus Conference on myo-inositol and D-chiro-inositol in Obstetrics and Gynecology--assisted reproduction technology. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31:441-6.
45. Baillargeon JP, Diamanti-Kandarakis E, Ostlund RE, Jr., Apri-donidze T, Iuorno MJ, Nestler JE. Altered D-chiro-inositol urinary clearance in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care.* 2006;29:300-5.
46. Giudice LC. Endometrium in PCOS: Implantation and predisposition to endocrine CA. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20:235-44.
47. Bracho GS, Altamirano GA, Kass L, Luque EH, Bosquiazzo VL. Hyperandrogenism Induces Histo-Architectural Changes in the Rat Uterus. *Reprod Sci.* 2019;26:657-68.
48. Bracho GS, Acosta MV, Altamirano GA, Tschopp MV, Luque EH, Kass L. Androgen receptor and uterine histoarchitecture in a PCOS rat model. *Mol Cell Endocrinol.* 2020;518:110973.
49. Acosta MV, Bracho GS, Altamirano GA, Luque EH, Kass L, Bosquiazzo VL. Steroidogenic enzymes in the uterus of rats with polycystic ovary syndrome. *Medicina.* 2019;79:110. En: https://medicinabuenaosaires.com/revistas/vol79-19/s4/vol79_s4.pdf
50. Koloszar S, Pal Z, Kereszturi A, Vajda G, Pal A, Daru J. Effects of aromatase inhibitor on menopausal hyperplasia in a case of obesity. *Climacteric.* 2012;15:93-4.