



NUEVAS APROXIMACIONES AL SOP

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) constituye el trastorno endocrino más frecuente en mujeres en edad reproductiva. Tradicionalmente se ha considerado una entidad única caracterizada por hiperandrogenismo, disfunción ovulatoria y morfología ovárica poliquística. Sin embargo, los avances en genética, epigenética, endocrinología reproductiva y medicina metabólica sugieren que el SOP podría representar un conjunto heterogéneo de trastornos con mecanismos fisiopatológicos parcialmente diferenciados. Esta nueva visión tiene importantes implicaciones diagnósticas y terapéuticas.

La identificación de fenotipos reproductivos y metabólicos, el reconocimiento del papel de la resistencia a la insulina, las alteraciones neuroendocrinas, la programación fetal, la inflamación crónica de bajo grado y la disbiosis intestinal apoyan la existencia de distintas vías patogénicas convergentes.

Paralelamente, han surgido nuevas estrategias terapéuticas centradas en la intervención metabólica, incluyendo ayuno intermitente, dietas cetogénicas, patrones antiinflamatorios y suplementos nutricionales.

Para comprender adecuadamente este texto recomendamos visitar previamente los temas de “Ciclo ovárico”, “SOP I” y “SOP II”

CONTEXTO ACTUAL

El SOP afecta aproximadamente al 8-13 % de las mujeres en edad fértil, dependiendo de los criterios diagnósticos empleados. Durante décadas se ha definido por criterios clínicos relativamente simples (fundamentalmente criterios de Rotterdam), pero esta aproximación ha agrupado bajo una misma etiqueta a pacientes con perfiles clínicos, metabólicos y reproductivos muy diferentes.

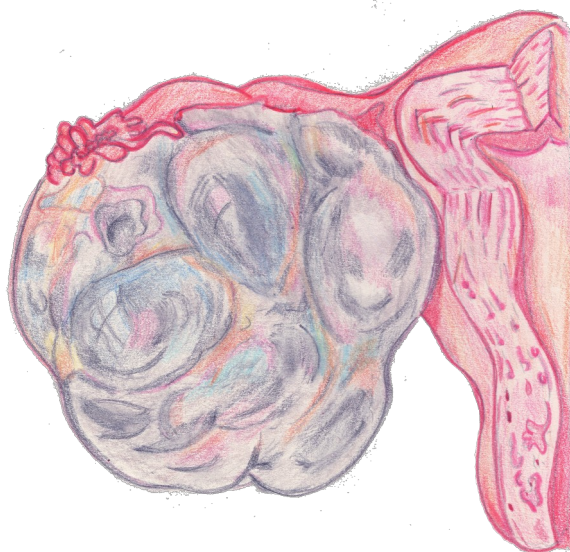
Actualmente existe un creciente consenso en que el SOP no debe interpretarse exclusivamente como una enfermedad ovárica, sino como una alteración sistémica en la que convergen factores genéticos, metabólicos, neuroendocrinos y ambientales. Esta visión explica mejor la enorme heterogeneidad observada en la práctica clínica. En esta línea, se ha planteado recientemente renombrar el SOP como SPMO: síndrome poli-endocrino metabólico ovárico.

La visión tradicional consideraba que el hiperandrogenismo ovárico era el mecanismo central responsable de la anovulación y de la morfología poliquística ovárica. Sin embargo, los estudios genéticos y fisiopatológicos más recientes sugieren que el SOP surge de la interacción entre una predisposición biológica y factores ambientales posteriores.

Se ha propuesto la denominada hipótesis del "doble impacto", según la cual una susceptibilidad genética o epigenética preexistente se manifiesta clínicamente

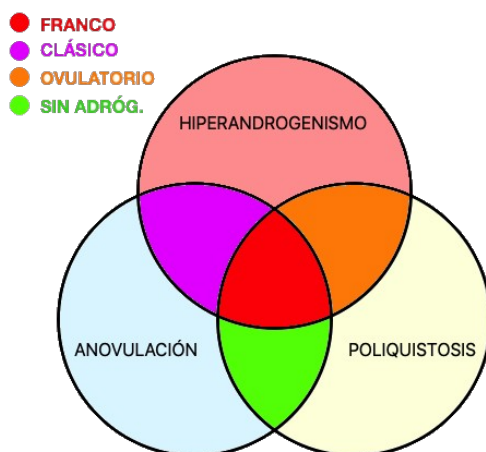


cuando aparece un segundo factor desencadenante, habitualmente resistencia a la insulina, obesidad o alteraciones neuroendocrinas. Esta hipótesis explica por qué mujeres con una carga genética similar pueden desarrollar fenotipos clínicos muy diferentes.



¿ES EL SOP UNA ÚNICA ENFERMEDAD?

Uno de los hallazgos más relevantes de la última década ha sido la identificación de subgrupos fisiopatológicos diferenciados. Los análisis realizados en cohortes han identificado al menos dos grandes fenotipos:



FENOTIPO REPRODUCTIVO, CARACTERIZADO POR:

- Hiperandrogenismo predominante.
- Elevación de LH.
- Menor prevalencia de obesidad.
- Alteraciones ovulatorias importantes.
- Menor carga metabólica.



Este grupo parece asociarse con variantes genéticas relacionadas con la función ovárica, especialmente el gen DENND1A.

FENOTIPO METABÓLICO, CARACTERIZADO POR:

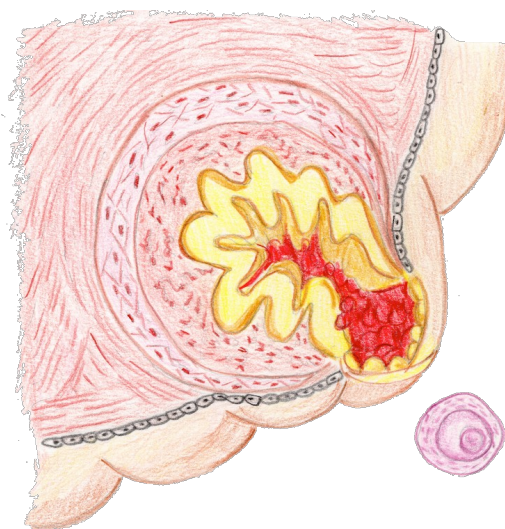
- Obesidad central.
- Resistencia a la insulina.
- Hiperinsulinemia.
- Mayor riesgo cardiometabólico.
- Disglucemia y síndrome metabólico.

En estas pacientes la alteración metabólica parece desempeñar un papel más importante que la disfunción ovárica primaria.

La existencia de estos fenotipos sugiere que el diagnóstico de SOP podría englobar enfermedades biológicamente distintas que comparten manifestaciones clínicas similares.

EL HIPERANDROGENISMO OVÁRICO COMO VÍA FINAL COMÚN:

A pesar de la heterogeneidad observada, la mayoría de las pacientes presentan hiperandrogenismo ovárico funcional. Las células de la teca muestran una producción excesiva de andrógenos debido a alteraciones intrínsecas de la esteroidogénesis, como se explica en el vídeo correspondiente a “SOP 1”.



RESISTENCIA A LA INSULINA: ¿CAUSA O AMPLIFICADOR?

La resistencia a la insulina está presente aproximadamente en el 50-70 % de las mujeres con SOP, aunque su prevalencia varía según el fenotipo.

Actualmente se considera que la hiperinsulinemia actúa como amplificador del hiperandrogenismo ovárico mediante varios mecanismos:

- Incremento de la respuesta de las células de la teca a la LH.

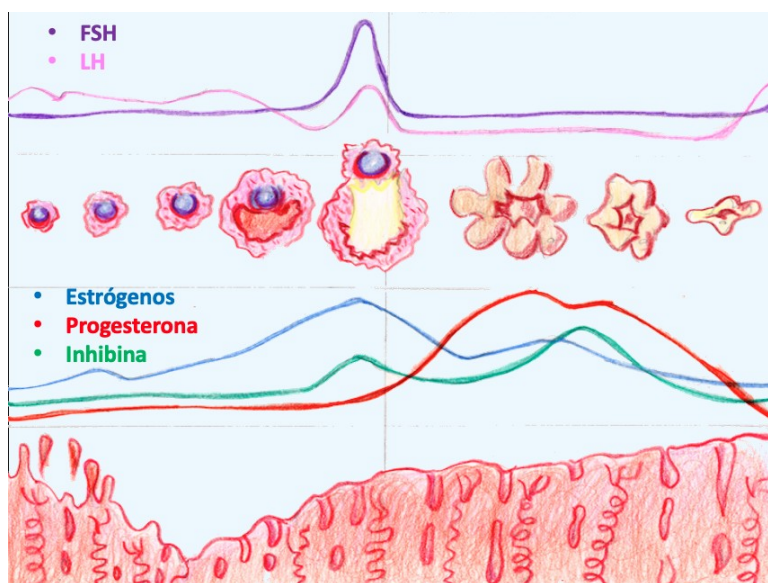


- Estimulación directa de la síntesis de andrógenos.
- Disminución de la síntesis hepática de SHBG.
- Favorecimiento de la adiposidad visceral.

Sin embargo, la resistencia a la insulina no está presente en todas las pacientes, lo que refuerza la idea de que no constituye el mecanismo causal universal del síndrome.

EL PAPEL DE LA EPIGENÉTICA:

La epigenética constituye uno de los campos más prometedores para comprender la heterogeneidad del SOP. Se han descrito alteraciones en:



- Metilación del ADN.
- MicroARN reguladores.
- Modificaciones histónicas.
- Regulación de receptores androgénicos.

Los modelos animales muestran que la exposición prenatal a andrógenos o a concentraciones elevadas de hormona antimülleriana (AMH) puede inducir fenotipos similares al SOP que persisten durante generaciones. Estos hallazgos sugieren que determinados casos podrían representar trastornos de programación fetal más que enfermedades adquiridas durante la vida adulta.

SOP “SUPRARRENAL”:

Existe evidencia de que entre un 20 y un 50 % de las mujeres con SOP presentan también una contribución suprarrenal significativa a la producción de andrógenos, habitualmente reflejada por elevaciones de DHEAS. Algunos autores han propuesto que la activación crónica del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, asociada al estrés psicológico mantenido, alteraciones del sueño o estados inflamatorios crónicos, podría favorecer una hiperrespuesta suprarrenal y contribuir al desarrollo o agravamiento de determinados fenotipos de SOP.



El aumento sostenido de cortisol y ACTH puede alterar la sensibilidad a la insulina, favorecer la adiposidad visceral y modular la esteroidogénesis suprarrenal, generando un entorno endocrino capaz de amplificar el hiperandrogenismo.

Aunque todavía no existe evidencia suficiente para definir un "SOP por estrés" como entidad clínica independiente, la heterogeneidad observada en los perfiles hormonales sugiere que la disfunción del eje suprarrenal podría desempeñar un papel más importante en algunas pacientes de lo que tradicionalmente se ha considerado.

INFLAMACIÓN CRÓNICA Y MICROBIOTA INTESTINAL:

Cada vez existe mayor evidencia de que el SOP se asocia a inflamación sistémica de bajo grado. Se han descrito incrementos de:



- TNF- α .
- IL-6.
- IL-1 β .
- Proteína C reactiva ultrasensible.

Paralelamente, diversos estudios han demostrado alteraciones de la microbiota intestinal. La disbiosis podría contribuir a:

- Resistencia a la insulina.
- Inflamación sistémica.
- Producción aumentada de andrógenos.
- Alteraciones metabólicas.

NUEVOS ENFOQUES TERAPÉUTICOS

AYUNO INTERMITENTE:

Desde una perspectiva evolutiva, algunos autores han propuesto que ciertos rasgos característicos del síndrome de ovario poliquístico (SOP) podrían haber representado adaptaciones beneficiosas en entornos ancestrales marcados por la



escasez alimentaria y la elevada demanda física. La mayor eficiencia en el almacenamiento energético, la tendencia al ahorro metabólico, la resistencia a períodos de ayuno y una menor frecuencia ovulatoria podrían haber favorecido la supervivencia y preservado la capacidad reproductiva en condiciones adversas.

Según esta hipótesis, el SOP no sería exclusivamente una enfermedad, sino la manifestación moderna de mecanismos biológicos que resultaron ventajosos durante gran parte de la evolución humana. En el contexto actual de abundancia calórica, alimentación continua y sedentarismo, estos mismos mecanismos podrían contribuir al desarrollo de obesidad, resistencia a la insulina e hiperandrogenismo, lo que ha llevado a plantear que estrategias que imitan parcialmente las condiciones metabólicas ancestrales, como el ayuno intermitente, podrían tener un papel terapéutico potencial en determinados fenotipos de SOP.

El ayuno intermitente ha despertado gran interés debido a su capacidad para mejorar la sensibilidad a la insulina. Los estudios disponibles son todavía limitados, pero varios ensayos han mostrado:

- Reducción de peso.
- Disminución de insulina basal.
- Mejora del HOMA-IR.
- Descenso de testosterona libre.
- Mejoría de la regularidad menstrual.

La mayor parte de la evidencia procede de protocolos de alimentación restringida en el tiempo (8-10 horas de ventana alimentaria). Actualmente puede considerarse una estrategia prometedora, aunque todavía no existen ensayos aleatorizados de gran tamaño que permitan recomendarlo como tratamiento estándar.

DIETAS CETOGÉNICAS:

Las dietas cetogénicas son probablemente la intervención nutricional más estudiada. Diversos ensayos clínicos y revisiones sistemáticas han demostrado:

- Pérdida significativa de peso.
- Reducción de insulina e índice HOMA.
- Descenso de testosterona total y libre.
- Aumento de SHBG.
- Mejoría de ciclos menstruales.

Los efectos parecen especialmente marcados en mujeres con obesidad y resistencia a la insulina. Sin embargo, la evidencia a largo plazo es escasa y persisten dudas sobre adherencia y sostenibilidad.

REDUCCIÓN EL CORTISOL:

Las intervenciones dirigidas a reducir la activación crónica del eje del estrés podrían constituir una estrategia complementaria en el manejo integral del SOP. La



optimización del sueño, la reducción del estrés psicológico, la práctica regular de ejercicio físico, las técnicas de mindfulness y otras intervenciones de regulación autonómica han demostrado efectos favorables sobre los niveles de cortisol, la sensibilidad a la insulina y los marcadores inflamatorios sistémicos.

Aunque los ensayos específicos en SOP son todavía escasos, la creciente evidencia que relaciona alteraciones del sueño, hiperactividad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y empeoramiento metabólico apoya la recomendación de priorizar una adecuada higiene del sueño y estrategias de manejo del estrés como parte de un abordaje multidimensional de la enfermedad, especialmente en pacientes con hiperandrogenismo suprarrenal predominante, obesidad visceral o marcada resistencia a la insulina.

MIOINOSITOL Y D-QUIROINOSITOL:

Los inositoles constituyen actualmente los suplementos con mayor evidencia científica. Actúan como segundos mensajeros intracelulares de la señal de insulina. Los metaanálisis muestran:

- Mejoría de la sensibilidad a la insulina.
- Descenso de testosterona.
- Mejoría de la ovulación.
- Mejor perfil metabólico.

La combinación más estudiada es mioinositol y D-quirositol en proporción fisiológica 40:1. Actualmente puede considerarse una intervención respaldada por evidencia moderada y con excelente perfil de seguridad.

OTROS SUPLEMENTOS:

El resto de suplementos cuentan con menor evidencia científica. De todos ellos pueden tener especial relevancia en el futuro:

N-ACETILCISTEÍNA:

Diversos estudios sugieren beneficios sobre:

- Resistencia a la insulina.
- Estrés oxidativo.
- Ovulación.

Aunque los resultados son prometedores, la evidencia es inferior a la disponible para inositoles.

OMEGA-3:

Los ácidos grasos omega-3 muestran efectos favorables sobre:

- Triglicéridos.



- Marcadores inflamatorios.
- Sensibilidad a la insulina.

La evidencia sobre hiperandrogenismo y fertilidad es menos consistente.

VITAMINA D:

La deficiencia de vitamina D es muy frecuente en SOP. La suplementación mejora los datos analíticos, pero los beneficios clínicos sobre fertilidad, metabolismo o hiperandrogenismo son modestos e inconsistentes. Actualmente se recomienda corregir déficits documentados más que utilizarla como tratamiento específico del SOP.

VITEX AGNUS-CASTUS:

El Vitex agnus-castus es uno de los suplementos más populares en medicina reproductiva, pero su evidencia específica en SOP es limitada. La mayoría de estudios se han realizado en:

- Síndrome premenstrual.
- Mastalgia cíclica.
- Defectos de fase lútea.

Los datos en SOP son escasos, heterogéneos y generalmente de baja calidad metodológica. Aunque algunos estudios sugieren mejoría de la regularidad menstrual, actualmente no existe evidencia suficiente para recomendarlo como tratamiento estándar del SOP.

CONCLUSIONES

El SOP está evolucionando desde el concepto de una enfermedad única hacia el de un conjunto heterogéneo de trastornos con mecanismos fisiopatológicos parcialmente diferenciados. La genética, la epigenética, la resistencia a la insulina, la inflamación y la programación fetal parecen contribuir en distinta medida según el fenotipo individual.

La principal consecuencia práctica de las nuevas perspectivas en el SOP es la necesidad de abandonar el enfoque uniforme y personalizar el abordaje diagnóstico y terapéutico en cada paciente. Probablemente no todas las pacientes requieren el mismo tratamiento:

- Fenotipos reproductivos: mayor énfasis en control del hiperandrogenismo y restauración ovulatoria.
- Fenotipos metabólicos: prioridad en reducción de resistencia a la insulina y riesgo cardiometabólico.
- Fenotipos inflamatorios: potencial beneficio de intervenciones nutricionales y moduladoras de microbiota.



BIBLIOGRAFÍA

1. Rosenfield RL. Etiology and pathophysiology of polycystic ovary syndrome (PCOS) in adolescents. UpToDate 2025.
2. Stener-Victorin E, Deng Q. Endocrinología Reproductiva Polycystic ovary syndrome: from reproductive to metabolic disease. Nat Rev Endocrinol. 2021;17:285-304.
3. Day FR, Hinds DA, Tung JY, et al. Causal mechanisms and balancing selection inferred from genetic associations with polycystic ovary syndrome. Nat Commun. 2015;6:8464.
4. Stener-Victorin E, Teede H, Norman RJ, et al. Polycystic ovary syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2024;10:27.
5. Li J, Chen X, Cui Y, et al. Data-driven subtypes of polycystic ovary syndrome and their association with clinical outcomes. Nat Med. 2025.
6. Li J, Chen X, Cui Y, et al. Clustering analysis uncovers four reproducible PCOS subtypes with distinct clinical outcomes. Nat Med. 2025.
7. Qi X, Yun C, Sun L, et al. Gut microbiota–bile acid–interleukin-22 axis orchestrates polycystic ovary syndrome. Nat Med. 2019;25:1225-1233.
8. Lindheim L, Bashir M, Münzker J, et al. Alterations in gut microbiome composition and barrier function are associated with reproductive and metabolic defects in women with PCOS. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102:2589-2603.
9. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, et al. Recommendations from the 2023 International Evidence-Based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. Eur J Endocrinol. 2023;189:G43-G64.
10. Joham AE, Norman RJ, Stener-Victorin E, et al. Summary of the 2023 International Evidence-Based Guideline for PCOS: an Australian perspective. Med J Aust. 2024;221:336-344.
11. Kazemi M, McBreairty LE, Zello GA, et al. Inositol for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis to inform the 2023 update of the International Evidence-Based PCOS Guidelines. J Clin Endocrinol Metab. 2024;109:1630-1648.
12. Greff D, Juhász AE, Váncsa S, et al. Inositol is an effective and safe treatment in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Reprod Biol Endocrinol. 2023;21:10.
13. Cannarella R, Rubulotta M, Leonardi A, et al. Effects of ketogenic diets on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biol Endocrinol. 2025;23:74.
14. Arsenaki E, Stathi D, Triantafyllidis KK, et al. The effects of ketogenic diet on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Clin Nutr. 2026;56:106535.



15. Grajeda-Iglesias C, Martínez-López E, et al. Time-restricted eating and intermittent fasting in women with polycystic ovary syndrome: current evidence and future directions. *Nutrients*. 2024.
16. Hutchison AT, Regmi P, Manoogian ENC, et al. Time-restricted feeding improves insulin sensitivity and metabolic health in humans: implications for PCOS. *Obesity*. 2019;27:724-732.
17. Verkaik S, Busari JO, et al. Vitex agnus-castus in reproductive endocrinology: systematic review of clinical evidence. *Phytomedicine*. 2017;25:95-103.
18. Dinicola S, Unfer V, Bizzarri M. Nutritional and nutraceutical approaches in PCOS management: current evidence and future perspectives. *Nutrients*. 2022;14:955.
19. Benson S, Arck PC, Tan S, Mann K, Hahn S, Janssen OE, et al. Disturbed stress responses in women with polycystic ovary syndrome. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34(5):727-735.