



Síndrome de ovario poliquístico

Polycystic ovary syndrome

Barba Evia José Roberto*

Palabras clave:

Síndrome de ovario poliquístico, hiperandrogenismo.

Keywords:

Polycystic ovary syndrome, hyperandrogenism.

RESUMEN

El síndrome de ovario poliquístico es en la actualidad la alteración endocrinológica más frecuente en mujeres en edad reproductiva, la cual conlleva implicaciones en la salud de quienes la padecen como en el ámbito endocrinológico, metabólicas, de fertilidad, así como el riesgo de desarrollar neoplasias. Esta patología se caracteriza por la presencia de trastornos menstruales, signos clínicos de hiperandrogenismo, así como la presencia de ovarios poliquísticos por ultrasonido. Existen diferentes criterios para establecer el diagnóstico, siendo el laboratorio fundamental para el reconocimiento de esta entidad.

ABSTRACT

Polycystic ovarian syndrome is currently the most frequent endocrine alteration in reproductive women, which entails health implications for those who suffer from the endocrinological, metabolic, fertility and risk of seeing neoplasms. This pathology is characterized by the presence of menstrual disorders, clinical signs of hyperandrogenism as well as the presence of polycystic ovaries by ultrasound. There are different criteria to establish the diagnosis, being the laboratory fundamental for the recognition of this entity.

INTRODUCCIÓN

El hiperandrogenismo o producción excesiva de andrógenos, es un trastorno que afecta principalmente a la mujer. Esta condición puede estar asociada con diferentes enfermedades (Tabla 1), siendo la más frecuente el SOP, el cual es responsable hasta en 82% de los casos. El SOP, inicialmente fue conocido como el trastorno de Stein-Leventhal y se le reconocía como una alteración endocrina de premenopáusicas. En la actualidad, la definición de síndrome de ovario poliquístico (SOP) sigue siendo muy controversial, pero ésta se ha ampliado, pasando de ser un trastorno que se presenta en la menarquía y termina en la menopausia, a uno que puede estar presente desde el nacimiento a la senescencia. Es una enfermedad compleja, heterogénea, multifactorial y algunos investigadores la aceptan de manera amplia como un síndrome metabólico, es decir, una constelación de características, signos y síntomas clínicamente reconocibles, cuyas formas cardinales son las manifestaciones clínicas y bioquímicas de amplio espectro de hiperandrogenismo que lo caracteriza, tales

como: resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, dislipidemia e hipertensión que culminan en graves consecuencias a largo plazo, tales como el mayor riesgo de desarrollo de DMII, hiperplasia endometrial y enfermedad arterial coronaria. Dentro de las manifestaciones físicas características, las pacientes presentan obesidad, trastornos menstruales, acné, hirsutismo, alopecia, además de un aspecto micropoliquístico ecográficamente del ovario, así como la disminución ovulatoria o anovulación, las cuales no son incluidas en la definición debido a que no está claro si son intrínsecas de la enfermedad o no, por lo que su denominación también ha cambiado al de hiperandrogenismo ovárico funcional o anovulación crónica hiperandrogénica. En la actualidad, es uno de los desórdenes endocrino-metabólicos femeninos más frecuentes en la edad reproductiva y que afecta, según diversos estudios y de acuerdo con los criterios diagnósticos utilizados entre 4.6 y 10% de las mujeres en esta etapa (18-45 años), en 35 a 40% de mujeres infértiles, en 75% de las mujeres hirsutas y en 10% de las mujeres premenopáusicas.¹⁻¹⁸

* Coordinador Clínico de turno de la Unidad Médica de Alta Especialidad de Mérida, Yucatán. Instituto Mexicano del Seguro Social. Responsable Sanitario del Banco de Sangre del Instituto Médico Panamericano, S.A. de C.V.

Correspondencia:
José Roberto Barba Evia
 Calle 37 A Núm. 318, entre 24 y 26, Fracc. Montealbán, 97114, Mérida, Yucatán, México.
E-mail: dr_barba@hotmail.com

Recibido:
 09/08/2019
 Aceptado:
 23/09/2019

Abreviaturas

SOP = Síndrome de ovario poliquístico.
 DMI = Diabetes mellitus tipo I.
 DMII = Diabetes mellitus tipo II.
 LH = Hormona luteinizante.
 FSH = Hormona folículo estimulante.
 TOG2h = Tolerancia oral a la glucosa de 2 horas.
 TT = Testosterona total.
 TL = Testosterona libre.
 DHEA = Dehidroepiandrosterona.
 DHEAS = Sulfato de dehidroepiandrosterona.
 IGF-I = Factor insulinoide tipo I.
 TNF- α = Factor de necrosis tumoral alfa.
 17 α HPO = 17 α -hidroxiprogesterona.
 PCR = Proteína C reactiva.
 IL-6 = Interleucina 6.
 IL-18 = interleucina 18.
 HAM = Hormona antimulleriana.

HISTORIA

Las características reproductivas del SOP fueron descritas por Hipócrates en el siglo V a.C. La observación de signos de exceso de andrógenos asociado con anomalías metabólicas, tales como incremento de la grasa visceral, se remonta al siglo XVIII.¹⁹ Morgagni reportó datos anatómicos detallados en 1765, cuando describió a una mujer de 74 años con obesidad severa y aspecto androide.¹⁹

Achard y Thiers publicaron por primera vez en 1921 la relación entre hiperandrogenismo y la resistencia a la insulina en una mujer postmenopáusica, con la descripción de «la diabetes de la mujer barbuda».^{2,20}

En 1935, Irving Stein y Michael Leventhal describieron por primera vez este síndrome cuando publicaron un artículo titulado «Amenorrea asociada ovario poliquístico bilateral», en el cual describieron siete casos de mujeres con una triada clínica de trastornos menstruales, hirsutismo e infertilidad. En este artículo

se mostró que los ovarios de estas pacientes presentaban ciertas características morfológicas particulares tales como: aumento de tamaño, engrosamiento de la túnica albugínea y la presencia de múltiples microquistes situados periféricamente en la zona subcortical ovárica. Por otra parte, la glándula mamaria era de distribución central, con escaso desarrollo del cuadrante superior externo y presentaban predisposición a la obesidad de distribución androide, las cuales fueron relacionadas con expresiones de anovulación y de insulino-resistencia, respectivamente.^{2,4,7,21}

Kierland y colaboradores describieron en 1947 la acantosis nigricans que aparecía en mujeres con hiperandrogenismo y diabetes mellitus.²⁰

A finales de la década de 1960 y principios de 1970 se describía desajustes en el eje hipotálamo-hipofisario, lo que proporcionó un nuevo enfoque de diagnóstico basado en criterios endocrinos, tales como niveles elevados de LH sérica o la proporción entre los niveles séricos de LH y FSH.²²

Tabla 1: Causas de hiperandrogenismo femenino.⁴⁶

| Gestacional | Prepuberal | Edad fértil | Postmenopáusico |
|--|---|--|---|
| Luteoma | Hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21 α -hidroxilasa, 11 β -hidroxilasa y 3 β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa | Hiperandrogenismo funcional <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de ovario poliquístico • Hiperandrogenismo idiopático • Hirsutismo idiopático | Desbalance fisiológico entre estrógenos/ andrógenos |
| Quiste tecalutefínico | Pubarquia o adrenarquia prematura | Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica por deficiencia de 21 α -hidroxilasa (resto muy infrecuentes) | Persistencia de hiperandrogenismo funcional previo |
| Yatrogenia: andrógenos, progestágenos, dietilestilbestrol | Tumores productores de andrógenos (sobre todo suprarrenales) | Tumores secretores de andrógenos (excepcionales) | Tumores productores de andrógenos (sobre todo ováricos) |
| Deficiencia placentaria de aromatasa | | Yatrogenia | Yatrogenia |
| Tumores productores de andrógenos (ováricos o suprarrenales) | | | |

Tomado de: Escobar-Morreale HF, Alpañés-Buesa M, Álvarez-Blasco F, Luque-Ramírez M. Hiperandrogenismo y síndrome de ovario poliquístico. *Medicine*. 2012; 11 (15): 895-903.

Tabla 2: Criterios diagnósticos del SOP.^{2,11,23}

| Instituto Nacional de Salud (1990) | Rotterdam (2003) | Sociedad de Exceso de Andrógenos en Síndrome de Ovario Poliquístico (2009) |
|---|--|--|
| Anovulación crónica | Oligo-anovulación o ambos Clínica o signos bioquímicos de hiperandrogenismo Ovarios poliquísticos (positivo con 2 criterios)* | Oligo-anovulación u ovarios poliquísticos o ambos |
| Exceso (clínico o bioquímico) de andrógenos | Signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo | Hiperandrogenismo clínico o bioquímico. Excepto trastornos relacionados |
| Exclusión de otros trastornos | Ovarios poliquísticos (positivo con dos criterios) Criterios de exclusión para confirmar el diagnóstico: Para elevación androgénica: • Hiperplasia suprarrenal congénita de inicio tardío • Tumores secretores de andrógenos • Síndrome de Cushing Para oligo/anovulación: • Desórdenes tiroideos • Prolactina elevada | Síndrome sin evidencia de hiperandrogenismo |

*Criterios morfológicos de ultrasonido: 12 o más folículos en cada ovario, cada uno de 2 a 9 mm de diámetro, y/o aumento del volumen ovárico (> 10 mL). Criterios histopatológicos: observación de un aumento en el número de folículos, hipertrofia y luteinización de la capa de células de la teca interna, y una túnica ovárica engrosada.

Posteriormente en 1976, Kahn y su equipo describieron la asociación de virilización en mujeres adolescentes y síndromes de resistencia a la insulina grave, lo que dio lugar a nuevas investigaciones sobre la secreción de insulina en mujeres hiperandrogénicas.²⁰

Jean Vague de la Universidad de Marsella presentó el término «obesidad androide» para definir la acumulación de grasa en el abdomen, que es el patrón de distribución típico de la grasa del cuerpo masculino, y comenzó a explorar el concepto de que este tipo de adiposidad corporal se asociaba con un aumento de diabetes y riesgo de enfermedad cardiovascular. Kissebah y asociados documentaron que las mujeres con obesidad corporal superior eran resistentes a la insulina, además, también tenían mayores tasas de producción de andrógenos.¹⁹

La llegada de la ecografía pélvica entre las décadas de 1970 y 1980 (primera sonografía abdominal y posteriormente, ecografía vaginal), permitió el reconocimiento de una característica en estas mujeres: presencia de ovario poliquístico, lo que complicó el diagnóstico, debido a que se pudo establecer que las mujeres sanas podían presentar imágenes ultrasonográficas sugerentes de ovarios poliquísticos sin el síndrome clínico y, por otro lado, pacientes con endocrinopatías tan variadas bien definidas como la amenorrea hipotalámica e hiperplasia anormal

congénita, o bien con el síndrome clínico florido no tenían las imágenes típicas, por lo que el clásico síndrome de Stein Leventhal sería una excepción.^{20,22}

Burghen y su grupo publicaron en 1980 que las mujeres con hiperandrogenismo presentaban concentraciones elevadas de insulina, tanto basales como tras estímulo con glucosa, comparadas con un grupo control de mujeres pareadas por el peso, lo cual sugiere la existencia de resistencia a la insulina en estas pacientes.^{2,20,22}

Desde su descripción en 1935, y gracias al avance en los estudios de imagen, así como del mayor conocimiento de la fisiopatología y los aspectos epidemiológicos de la enfermedad, fue necesario crear criterios diagnósticos con mayor sensibilidad y especificidad para detectar a las pacientes afectadas, esto trajo como consecuencia que, durante la historia moderna, se realicen tres esfuerzos separados (Tabla 2), para pretender establecer los criterios diagnósticos del SOP:

- El primero ocurrió en 1990, durante la reunión del *National Institutes of Health* (NIH) de Estados Unidos, donde se establecieron los criterios diagnósticos del SOP, definiéndolos de la siguiente manera: «presencia de hiperandrogenismo asociado a anovulación crónica sin otra causa específica de enfermedad adrenal o

hipofisaria que curse con irregularidades menstruales o exceso de andrógenos». En esta definición no se incorporó el aspecto morfológico de los ovarios.

- b) Posteriormente, en el año 2003, estos criterios fueron modificados en Rotterdam en una conferencia de consenso entre la *Human European Society for Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) y la *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM), debiendo presentar dos de tres criterios para establecer el diagnóstico, dentro de los que se incluyen: 1) oligo y/o anovulación, 2) hiperandrogenismo clínico (excluyendo otras causas de hiperandrogenismo) y 3) se incorpora la presencia de ovarios poliquísticos en la ultrasonografía.
- c) Por último, en el año 2007, un panel de expertos de la *Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society* (AE-PCOS) establecen que el SOP se debe considerar un trastorno de exceso de andrógenos y que los criterios de diagnóstico del NIH deben ser utilizados. También recomiendan el cribado en toda mujer con SOP utilizando la prueba de TOG2h, esto debido a que tanto la resistencia a la insulina como la obesidad central se asocian con el incremento en el riesgo de prediabetes y DMII.^{2,11,23}

Sin embargo, no se ha alcanzado un consenso que abarque a la totalidad de aquéllas con SOP, debido a la gran heterogeneidad que lo caracteriza y a que algunas pacientes tienen alteraciones subclínicas que pueden no manifestarse claramente como criterios diagnósticos.^{2,3,5,7,8,24-26}

Para el año 2010, se recomienda la utilización de la TOG2h sólo como apoyo en mujeres con SOP y sobrepeso, con al menos un factor de riesgo adicional, como es historia personal de diabetes gestacional, historia familiar de DMII o edad avanzada (> 40 años).⁵

Nuevamente en Rotterdam, en 2012, un panel de expertos, organizado por el NIH, incluye a la oligomenorrea o amenorrea dos años después de la menarquia, amenorrea primaria después de los 16 años, hiperandrogenismo clínico o bioquímico TT/TL o DHEAS y se define como criterio ecográfico un volumen ovárico mayor de 10 mL.⁸

DEFINICIONES

- 1. Disfunción ovulatoria:** se consideran cuando se presentan ciclos de más de 35 días y anovulación determinada mediante la medición de progesterona entre los días 20 y 24. Esta definición no aplica en adolescentes, ya que por una parte dentro de los primeros cinco años postmenarquia existe una va-

riabilidad mayor en la ciclicidad menstrual (durante este periodo los ciclos menstruales pueden durar entre 21 y 45 días), y por otra durante el primer año tras la menarquia hasta 85% de los ciclos menstruales son anovulatorios (asociados a niveles altos de LH en plasma). Posteriormente se van haciendo cada vez más regulares, lo que refleja una mayor tasa de ciclos ovulatorios.^{21,27}

- 2. Oligomenorrea/amenorrea:** ciclos menstruales que ocurren con una separación mayor de 35 días/ausencia de menstruación en seis meses.²⁵
- 3. Hiperandrogenismo:** se refiere a las manifestaciones clínicas debidas al aumento de uno o varios andrógenos circulantes, como TT o TL, androstenediona (A), DHEA o DHEAS, como consecuencia de mayores niveles circulantes de los mismos (hiperandrogenemia) o a una mayor sensibilidad de los receptores androgénicos con niveles normales de estas hormonas en sangre. La hiperandrogenemia, como ya se mencionó, es muy común en estas mujeres y la TL es el andrógeno que de manera frecuente está aumentado, aproximadamente en 50 a 60% de los casos.^{21,28}
- 4. Morfología de ovario poliquístico:** se define como la presencia en la ecografía de 12 o más folículos de 2 a 9 mm de diámetro (folículos antrales) y/o un volumen ovárico mayor a 10 mL en uno o ambos ovarios en ausencia de folículo dominante superior a 10 mm.^{21,25,27}
- 5. Resistencia a la insulina:** es la incapacidad de la célula a responder de manera adecuada a la señalización de la insulina, la cual se hace evidente por el estado de hiperglucemia resultante de la disminución de la absorción de glucosa en el músculo estriado, además de la producción de ésta por el hígado.¹⁰

ETIOLOGÍA

Para entender la etiología del SOP es importante destacar que éste es un síndrome y no una enfermedad, lo que implica que, en su espectro, se incluyen trastornos de etiología diversa que coinciden en un fenotipo común característico, en el cual coinciden pacientes con diferentes mecanismos etiopatogénicos asociados a diversos factores desencadenantes. Dependiendo de la gravedad del defecto esteroidogénico, los factores desencadenantes tendrán mayor o menor influencia en la aparición del síndrome. Las causas del SOP siguen siendo desconocidas en su mayoría; sin embargo, los avances en los últimos años permiten la participación de diversos factores que pueden colaborar en la aparición del fenotipo del SOP en estas mujeres.^{16,20,29}

Factores genéticos: una alta prevalencia de SOP o sus características entre los familiares de primer grado sugieren que las influencias genéticas son el escenario más probable, como ocurre en otras enfermedades metabólicas complejas de etiología multifactorial, lo que podría significar que existe una predisposición poligénica sujeta a una variabilidad étnica y geográfica, así como de una influencia ambiental marcada derivada de factores como la dieta, el sedentarismo y el estilo de vida. Además, se ha observado una mayor concordancia en gemelos monocigóticos versus gemelos dicigóticos. No obstante, el modo de herencia sigue siendo difícil de reconocer. Este síndrome es causa de intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina en mujeres adolescentes, de manera particular en aquéllas con obesidad, lo que se asocia con un incremento en la prevalencia de síndrome metabólico, tanto en adolescentes obesas como hispanas. Hasta el momento los estudios genéticos no han podido identificar genes implicados, ya que muchos genes candidatos han sido propuestos, investigados y, por lo general, luego se descartan cuando se completan estudios más grandes. Un estudio de amplia asociación del genoma, realizado entre los chinos Han ha identificado loci en los cromosomas 2p16.3, 2p21 y 9q33. Algunos de estos resultados se replicaron en cohortes europeas, a saber: el cromosoma 2p21 THADA y el cromosoma 9p33.3 loci de susceptibilidad DENND1A. El hecho de compartir los mismos genes de susceptibilidad sugiere que el SOP es un trastorno evolutivo antiguo que se originó antes de que los humanos emigraran de África. Otros genes que han sido involucrados en la etiología del SOP son los relacionados con la esteroidogénesis (CTP11a, CYP17, CYP21) o aquéllos involucrados en la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-ovario o en la acción de las hormonas esteroideas. Se han descrito múltiples polimorfismos relacionados con la resistencia a la insulina; la obesidad; la DMII; la inflamación crónica; la enfermedad cardiovascular; así como todo lo relacionado con la síntesis, secreción, transporte y acción de los andrógenos, sin que hasta ahora se hayan obtenido resultados concluyentes acerca de los genes responsables de la herencia del SOP, por lo que se le considera como un complejo trastorno multigénico.^{12,16,20,24,29-34}

Factores ambientales: desempeñan un papel decisivo en la etiología del SOP, y actúan como amplificadores en muchos casos de la mayor capacidad de síntesis y secreción androgénica de estas mujeres. Dentro de estos factores destacan:

a) **Malnutrición o daño prenatal:** la hipótesis de Barker y Osmond propone que los niños sometidos a malnu-

trición durante la vida fetal presentan una programación permanente de la función metabólica que induce a un fenotipo «ahorrador», lo que les predispone a desarrollar resistencia a la insulina tras el nacimiento, así como sus consecuencias metabólicas y cardiovasculares posteriores. Modelos animales sugieren que la exposición fetal al exceso de andrógenos en el útero puede inducir fenotipos similares al SOP y metabólicos asociados, de manera que la predilección por el síndrome podría comenzar *in utero* a través de mecanismos ambientales o epigenéticos. Otros factores de riesgo asociados con el desarrollo eventual del SOP, incluyen bajo peso al nacer y prematuridad.^{29,32,34-36}

- b) **Obesidad:** es quizá el factor más destacado en el desarrollo de SOP. Se considera que alrededor de 50% de las mujeres con SOP son obesas, lo cual favorece que otros factores como la resistencia a la insulina y la inflamación crónica sean fundamentales para la manifestación clínica de este síndrome. En este sentido, se ha observado que mujeres obesas con SOP presentan un incremento en los niveles de glucemia durante la prueba de TOG2h en comparación con mujeres «control» de similar edad y peso.^{24,29}
- c) **Dieta y ejercicio:** son considerados como factores coadyuvantes, aunque en la actualidad no se dispone de datos que demuestren que las mujeres con SOP tengan hábitos alimenticios y ejercicio diferentes a los de la población general; sin embargo, se consideran como factores de riesgo: dietas ricas en carbohidratos y grasas, sedentarismo y todos aquellos factores que se asocian al síndrome metabólico y al aumento de peso.²⁹
- d) **Yatrogenia:** el valproato de magnesio puede desencadenar SOP; no obstante, hay autores que piensan que es la epilepsia y no su tratamiento lo que facilita la aparición de este síndrome en estas mujeres. Lo cierto es que el valproato potencia la síntesis androgénica por las células tecales, induciéndoles cambios en la expresión génica similares a los observados en el SOP espontáneo. El tratamiento con dosis supra fisiológicas de insulina, utilizados en la actualidad para el control de la diabetes mellitus tipo I (DMI), puede dar como resultado hiperandrogenismo y SOP en mujeres pre-dispuestas.²⁹

FISIOPATOLOGÍA

Como sucede con la etiología, no se conoce completamente, y ésta podría basarse en la combinación de una predisposición genética y factores ambientales.³

La compleja fisiopatología del SOP destaca al menos tres tipos de alteraciones interrelacionadas entre sí: una

disfunción neuroendocrina, un trastorno metabólico y una disfunción de la esteroidogénesis y de la foliculogénesis ovárica.⁷

Hasta la fecha, la única hipótesis de la fisiopatología que se apoya en datos científicos obtenidos a escala molecular, es la que explica el SOP como una forma de hiperandrogenismo femenino funcional derivada de una secreción androgénica exagerada tanto por el ovario como por la suprarrenal. Estudios realizados en células de la teca proveniente de mujeres con SOP evidenciaron un incremento de la secreción de andrógenos, además de que estas células expresan en 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), las cuales estimulan la síntesis de andrógenos, lo que explica la hipersecreción de los mismos en estas células.^{20,29}

Las altas concentraciones de insulina, asociadas con la resistencia a la misma, también se consideran como factores involucrados; sin embargo, se debe tener presente que éstas aparecen sólo en alrededor de 45 a 70% de las mujeres con SOP. Más aún, algunas no desarrollan SOP a pesar de presentar resistencia insulínica marcada. Esta resistencia es una disminución de la función biológica de la

insulina, caracterizada por requerir altas concentraciones plasmáticas de la misma para mantener la homeostasia metabólica. Se han propuesto los siguientes mecanismos que incrementan la insulina en pacientes con SOP:^{2,5,29}

1. Aumento en su síntesis por parte de las células β del páncreas, como consecuencia de mecanismos celulares y moleculares, y
2. Disminución en su depuración.²

La insulina actúa sinérgicamente con la LH, lo cual estimula la síntesis de andrógenos por las células teca del ovario, así como su biodisponibilidad por los tejidos diana, la secreción de andrógenos suprarrenales mediada por corticotropina (ACTH), así como la reducción en la síntesis y secreción de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y de la proteína transportadora de factores de crecimiento insulinoide (IGF-I y II), lo que aumenta la fracción de la TL circulante y facilita su paso a los tejidos diana.^{2,14}

Las altas concentraciones de insulina también actúan en el sistema nervioso central con incremento en la secreción de LH que, a su vez, favorece la secreción de andrógenos ováricos y el estímulo del apetito (*Figura 1*).²

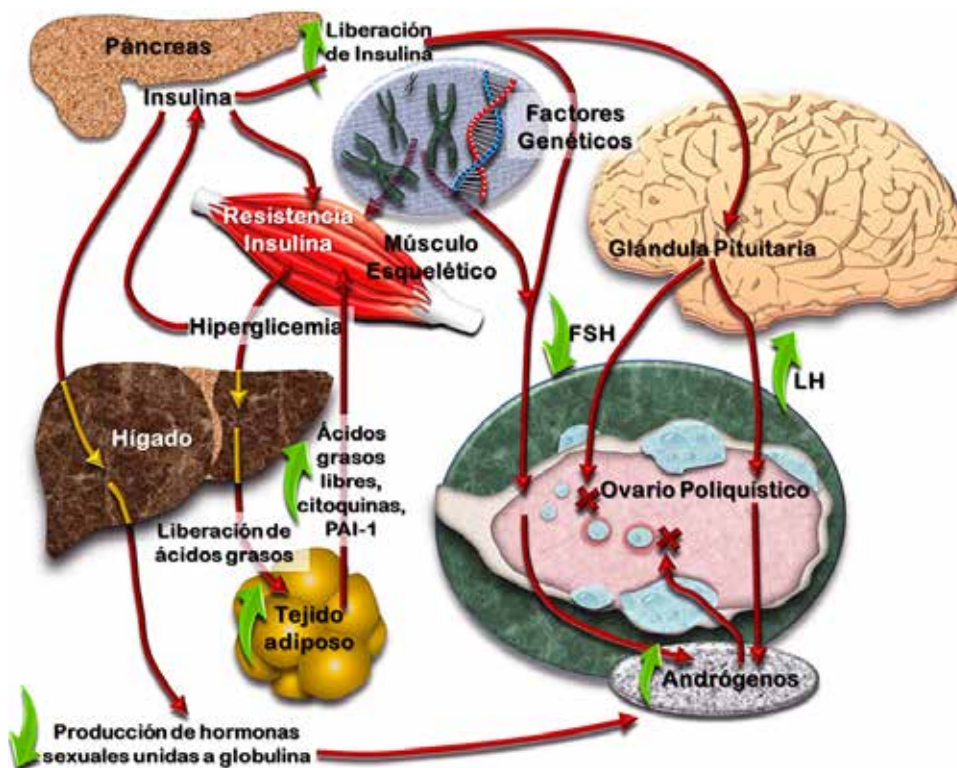


Figura 1:

Fisiopatología del SOP. La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensadora son importantes en la fisiopatología. El exceso de insulina provoca mayor producción ovárica de andrógenos, produciendo defecto de maduración folicular y anovulación. Por otra parte, existe aumento en los niveles séricos de LH, mientras que la FSH se mantendrá baja o no cambiará. El aumento de LH estimula a las células de la teca, quienes aumentarán la producción de andrógenos, los cuales normalmente son trasladados a las células de la granulosa donde son convertidos en estrógenos. En estas mujeres los receptores androgénicos están aumentados, lo que conlleva al aumento de la esteroidogénesis ovárica creando el círculo vicioso entre hiperandrogenismo y la anovulación. Tomado y modificado de: Referencia 18, 37.

Además del hiperinsulinismo resultante de la resistencia a la insulina, que probablemente sea el desencadenante más común del SOP en mujeres predispuestas, se han propuesto diversos factores facilitadores que pueden contribuir o incluso desencadenar SOP, entre los que se encuentran:

- a) Exceso de insulina en mujeres con insulinoma y en DM1 tratadas con insulina. La resistencia a la insulina, mediante el hiperinsulinismo compensador, facilita la aparición del SOP.
- b) Factores de crecimiento similares a la insulina (IGF) desempeñan un papel en su aparición; hipótesis apoyada por la presentación peri puberal del SOP, así como el desarrollo de SOP durante el tratamiento con IGF-1 en mujeres con síndrome de Laron, que revierte tras su retirada.²⁹
- c) Quizás el papel que algunas citocinas secretadas por el tejido adiposo, como el TNF α , pueden desempeñar en el hiperandrogenismo y la disfunción ovárica del SOP. Además de inducir resistencia a la insulina, influye en el eje reproductivo e inducen cambios similares a los presentes en pacientes con SOP, ya que estimula la proliferación y la esteroidogénesis en células tecales.
- d) El papel mucho más conocido y debatido es la secreción de gonadotropinas. La frecuencia de los pulsos de LH está aumentada en el SOP, independientemente de la presencia o no de obesidad, aunque sólo en mujeres delgadas se suele detectar una elevación en las concentraciones basales de LH. La regulación alterada de la secreción de gonadotropinas parece secundaria a la disminución en las concentraciones de progesterona sérica resultantes de la oligo ovulación de estas pacientes debido a una disminución en la liberación de la FSH. Esta disminución de FSH conlleva a su vez a la disminución de la aromatasa que convierte los andrógenos en estrógenos, lo que causa el estado de hiperandrogenismo.^{29,37}

Se ha demostrado la presencia de múltiples alteraciones en la esteroidogénesis a través de estudios moleculares, en especial defectos en los receptores de LH, y de lipoproteína de alta y baja densidad. También existen defectos en la proteína StAR (*steroidogenic acute regulatory protein*), en la 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, así como en el citocromo P450c17, los cuales contribuyen a una producción excesiva de testosterona, progesterona y 17 α -hidroxiprogesterona.¹¹

DIAGNÓSTICO

De acuerdo con los criterios diagnósticos actuales del SOP, éste se realiza por descarte o exclusión de otros trastornos endocrinos como son la hiperplasia suprarrenal congénita, la deficiencia no clásica (tardía) de 21-hidroxilasa (se diagnostica con un valor de 17 α -hidroxiprogesterona, basal o estimulado con corticotropina, mayor de 10 ng/mL), presencia de tumores productores de andrógenos, hiperprolactinemia, hipotiroidismo, síndrome de Cushing y síndrome compuesto por hiperandrogenismo-resistencia a la insulina-acantosis nigricans. Para llegar al diagnóstico, es importante tomar en cuenta tres aspectos: las manifestaciones clínicas, el perfil bioquímico y las características ecosonográficas del ovario.^{12,28,32,38}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Desde el punto de vista de su expresión clínica, este síndrome se presenta en dos formas diferentes en pacientes obesas y no obesas. Aunque alrededor de 50% de mujeres con SOP presentan obesidad, ésta no es un prerrequisito para el desarrollo del síndrome. Las mujeres obesas con SOP tienen características clínicas, hormonales y metabólicas diferentes a aquéllas no obesas. Estas diferencias dependen, en gran medida, de la cantidad de exceso de grasa corporal y de su patrón de distribución. El SOP se caracteriza por tener diversas manifestaciones clínicas que aparecen en las pacientes afectadas; no obstante, la mayoría de los datos clínicos que aparecen pueden formar parte de otras patologías no necesariamente relacionadas con alguna disfunción hormonal, entre las que podemos destacar: alteraciones menstruales, infertilidad, acné, obesidad, alopecia, hirsutismo, infertilidad o acantosis nigricans, de tal manera que la asociación de signos y síntomas y no los hechos aislados deben siempre sugerir el diagnóstico.^{3,20,39-41}

En la actualidad, este síndrome se diagnostica según los criterios de Rotterdam, lo que requiere dos de las siguientes tres características: oligo o anovulación, signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo, evidencia ecográfica de poliquistosis ovárica, luego de descartar otras condiciones que causen ciclos menstruales irregulares y exceso de andrógenos.⁴

En función a estos criterios de Rotterdam, se da lugar a cuatro fenotipos de SOP caracterizados por:

- Subfenotipo A: hiperandrogenismo clínico o de laboratorio, oligo ovulación/anovulación y ovarios poliquísticos.

- Subfenotipo B: hiperandrogenismo clínico o de laboratorio con oligo ovulación/anovulación.
- Subfenotipo C: hiperandrogenismo clínico o de laboratorio con ovario poliquístico (ovulaciones normales).
- Subfenotipo D: oligo ovulación/anovulación con ovario poliquístico (sin hiperandrogenismo).^{7,27,42}

Los fenotipos A y B cumplen con los criterios y son considerados formas clásicas, mientras que los fenotipos C y D se encuentran en discusión, por lo tanto, de acuerdo al consenso de Rotterdam, los ovarios poliquísticos no necesariamente deben estar presentes para definir la enfermedad y la presencia de ovarios poliquísticos por sí solos no establecen el diagnóstico.⁷

MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS

- **Hirsutismo:** se define como el exceso de vello terminal en regiones de localización típicamente masculina (mentón, labio superior, espalda, abdomen, aréolas, espacio intermamario o las mejillas), y se debe a la transformación de vello en vello terminal en áreas del cuerpo que son sensibles a los andrógenos. Alrededor de 60 a 90% de las mujeres con SOP presentan hirsutismo, el cual inicia de manera gradual y por lo general se mantiene estable con el paso del tiempo. Es importante realizar la distinción con hipertrichosis, la cual es frecuente en niñas y adolescentes, y se diferencia por el tipo de vello (largo y fino) y su distribución anatómica. La presencia de hirsutismo no sólo se relaciona con el nivel androgénico (dihidrotestosterona principalmente), sino también con la existencia

de resistencia y la concentración sérica de insulina. El grado y severidad del hirsutismo se evalúa de acuerdo a la escala de Ferriman-Gallwey modificada (Figura 2), la cual comprende nueve regiones (labio superior, submandibular, interescapular, cara interna de antebrazos, tórax superior, abdomen, área genital, cara interna de los muslos y región lumbar). Se otorga una puntuación de 0 en ausencia de crecimiento terminal del cabello y una puntuación de 4 para un crecimiento extenso, lo que da un puntaje máximo de 36, el diagnóstico indicativo de hirsutismo se realiza con calificación ≥ 8 puntos.^{2,3,8,12,21,27,31,42-44}

Es importante tomar en cuenta que esta escala fue desarrollada en mujeres adultas caucásicas, y ésta puede ser no aplicable en mujeres más jóvenes de diferentes orígenes étnicos, ya que, por ejemplo, el hirsutismo es poco común en la población asiática.⁴⁵

- **Acné:** es otro de los trastornos que pueden presentarse, aunque es menos frecuente que el hirsutismo. Se estima que entre 23 a 35% de las pacientes que sufren acné persistente, resistente e intenso, tienen ovarios con patrón ecográfico poliquístico. Éste se presenta como lesiones inflamatorias que involucran el folículo pilo-sebáceo, las cuales se inician como comedones que dan origen a pápulas, pústulas y abscesos en la piel de la cara, cuello, tórax y región superior de la espalda. La patogenia del acné en estas pacientes se debe, de manera fundamental, a los niveles elevados de andrógenos (andrógenos ováricos y suprarrenales, T, DHEA, DHEAS y androstenediona), los cuales se unen al receptor de andrógenos de la unidad pilo-sebácea, provocando un aumento del tamaño de la

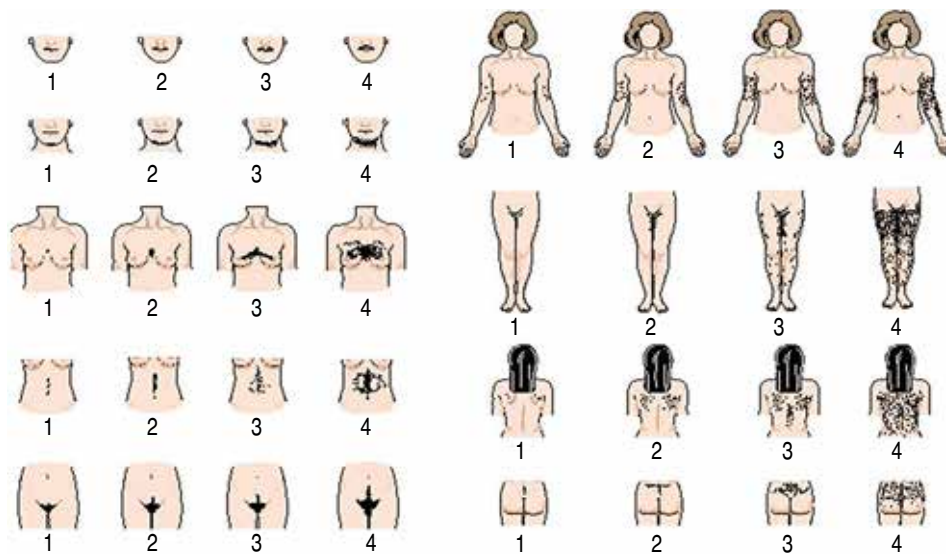


Figura 2:

Escala modificada de Ferriman-Gallwey.

glándula e incrementando la producción de sebo lo que interfiere en el recambio y la queratinización epitelial habitual, lo que favorece la proliferación de *Propionibacterium acnes* y la aparición de las lesiones antes descritas. Algunos expertos recomiendan que a las mujeres que presentan acné se les pregunte sobre su historial menstrual y se las evalúe para detectar otros signos de hiperandrogenismo.^{3,12,21,31,42,44}

- **Piel grasa:** la seborrea es una de las características más prevalente en pacientes con SOP, la cual es debido al hiperandrogenismo como el causante del aumento en la producción de sebo.^{15,42}
- **Alopecia androgénica:** es otro de los signos clínicos del SOP. Se caracteriza por ser una alopecia no cicatricial, que suele respetar la zona occipital y frontal. Es causada por la presencia de la dihidrotestosterona, lo que estimula la conversión del folículo terminal en vello y disminuye el número de folículos. Debido a que la alopecia no es tan frecuente en estas pacientes (sólo se presenta en 5% de los casos), resulta conveniente antes de su diagnóstico, descartar otras causas de alopecia femenina como puede ser anemia ferropénica, trastornos tiroideos o la alopecia areata, entre otras.^{20,42}
- **Acantosis nigricans:** enfermedad mucocutánea hiperplásica caracterizada por la presencia de regiones parchadas hiperpigmentadas, típicamente localizadas en la base del cuello, pliegues cutáneos como codos y axilas, fosa antecubital y las ingles. Es muy frecuente en mujeres con resistencia periférica a la insulina, razón por la cual se le relaciona con este síndrome, ya que ésta, junto a la intolerancia a carbohidratos, se presentan en un porcentaje variable de casos.^{12,39,42}
- **Masculinización:** se refiere a la aparición de caracteres sexuales secundarios en la piel y faneras de la mujer, incluyendo hirsutismo, acné y alopecia.⁴⁶
- **Virilización:** se refiere a la aparición de cambios estructurales en regiones andrógeno-dependientes, las cuales se manifiestan como: aparición de hipertrofia clitorídea y de los labios menores de la vagina, e incluso ambigüedad genital en casos de virilización prenatal, aumento de la masa muscular, agravamiento de la voz por efecto de los andrógenos sobre la laringe, amenorrea prolongada, atrofia de los senos, hirsutismo severo y *habitus* masculino. Aunque es raro encontrar casos de SOP con virilización, cuando esto sucede es recomendable descartar algún otro problema de hiperandrogenismo, como son la presencia de hiperplasia adrenal, hipertricosis o tumores ováricos o adrenales. Cuando estos datos de virilización son más rápidos y severos, la probabilidad de un tumor productor de andrógenos es mayor.^{12,28,39,43,46}
- **Desfeminización:** es el grado extremo de hiperandrogenismo que aparece junto con signos de masculinización y virilización, y consiste en la regresión de los caracteres sexuales secundarios femeninos como atrofia mamaria y pérdida de la grasa en la cintura pélvica. Hay que destacar que los cambios en los caracteres sexuales secundarios son signos clínicos, y no sólo síntomas referidos por la paciente. Por lo tanto, siempre deben ser confirmados en la exploración y cuantificados en el caso del hirsutismo.⁴⁶
- **Obesidad:** se constituye como una de las enfermedades más importantes del mundo occidental. Por sí sola, incrementa el hiperandrogenismo, la resistencia a la insulina, la infertilidad y las complicaciones gestacionales de modo independiente y a través del SOP (30 a 60% de las afectadas). Está dada por aumento de tejido adiposo de predominio visceral asociado al aumento en la producción de andrógenos, el cual puede cuantificarse por la medición del índice de masa corporal, pero también en términos de su distribución de la grasa a través del diámetro de la cintura o la medida del índice de cintura y cadera.^{3,12,27,37,44}
- **Alteraciones menstruales:** los trastornos menstruales más comunes en el SOP incluyen: oligomenorrea (50 a 90%), dismenorrea, opsomenorrea o amenorrea (30 a 80% y de éstas sólo 40% serán diagnosticadas) y sangrado menstrual errático prolongado; estas manifestaciones se deben a grados variables de disfunción ovulatoria como consecuencia de una disfunción hipotalámica como la causa más común de estas manifestaciones, que pueden llegar a anovulación crónica. Sin embargo, alrededor de 22 a 30% de las mujeres con SOP tendrán menstruaciones normales, o bien, sangrados uterinos disfuncionales que pueden imitar ciclos menstruales más o menos regulares. La opsomenorrea es frecuente durante la adolescencia y en etapas posteriores, coincidiendo con épocas de la vida de incremento de peso.^{3,12,31,44}
- **Infertilidad:** la oligo-ovulación o anovulación en la mujer con SOP en la actualidad es la principal causa de infertilidad. Independientemente del origen étnico, entre 75 a 95% de las mujeres que acuden a clínicas de infertilidad con anovulación, padecen SOP. Se estima que hasta 50% de estas mujeres pueden presentar infertilidad primaria y un 25% infertilidad secundaria.^{3,27,47}
- **Abortos:** se encuentra una mayor incidencia entre 30 a 50% en pacientes con SOP, es decir, tres veces la incidencia de la población general. Otros factores acompañantes que pueden presentarse en mujeres afectadas y que pueden ocasionar complicaciones

durante el embarazo son: parto pretérmino, diabetes gestacional y preeclampsia.^{4,15,27,37,47,48}

En adolescentes no existe un criterio establecido para definir este síndrome, ya que los signos y síntomas que caracterizan al SOP, se sobreponen con lo normal y puede requerir tiempo para establecerse y una vez presentes, poder hacer un diagnóstico definitivo. El hirsutismo, las irregularidades menstruales, el acné y el sobrepeso pueden representar cambios fisiológicos propios de la edad. Dos tercios de las adolescentes aparentemente normales desarrollan acné, y un alto porcentaje se hacen obesas y de ellas, una cuarta parte desarrollarán un síndrome metabólico. Por otra parte, el volumen ovárico alcanza su máximo de 1.2 a 3.8 años después de la menarquia, por lo que, el número y el volumen del folículo pueden exhibir una gran superposición y pueden presentar en

forma fisiológica ovarios multifoliculares que, asociados con los trastornos menstruales, puede confundirse con SOP, por lo que no debe considerarse sólo estas irregularidades como diagnósticas del síndrome. Los criterios diagnósticos confiables para SOP en la adolescencia son la presencia de los tres síntomas cardinales del SOP: hiperandrogenemia, menstruaciones irregulares que persisten dos años después de la menarquia y morfología de ovarios poliquísticos, como lo sugiere un aumento de volumen ovárico. El hiperandrogenismo se agrava si una niña desarrolla obesidad.^{7,35}

No es posible diagnosticar a una mujer con SOP cuando ya ha llegado a la menopausia porque las características de este desaparecen, por lo tanto, sólo es posible hacerlo durante los años reproductivos. Todas las mujeres entre los 40 y 50 años experimentan aumento de la resistencia a la insulina, dislipidemia, aumento es-

Tabla 3: Origen y límites normales de andrógeno.²

| Andrógeno | Origen ovárico % | Origen suprarrenal % | Origen periférico % | Valor biológico de referencia |
|--------------------|------------------|----------------------|---------------------|-------------------------------|
| Testosterona | 25 | 25 | 50 | 0.2-0.8 ng/mL 20-80 ng/dL |
| α4 androstenediona | 50 | 40 | 10 | 0.2-2.5 ng/mL 20-250 ng/dL |
| DHEA | 2 | 98 | 0 | 130-980 ng/dL 1.3-9.8 µg/L |
| S-DHEA | 2 | 98 | 0 | 50-2,800 ng/mL 50-1,000 ng/mL |
| 17αOH progesterona | 2 | 98 | 0 | 0.5-2 ng/mL 50-200 ng/dL |

Abreviaturas: DHEA = Dehidroepiandrosterona; S-DHEA = Sulfato de dehidroepiandrosterona; 17αOH progesterona = 17 α hidroxiprogesterona.

Tabla 4: Otros diagnósticos para excluir en toda mujer antes de hacer diagnóstico de SOP.^{66,67}

| Desorden | Prueba | Valores anormales |
|--|--------------------------------------|--|
| Enfermedad tiroidea | TSH sérica | TSH > del valor de referencia y T4 libre dentro del rango de referencia sugiere hipotiroidismo*; TSH < del límite, usualmente < 0.1 mIU/L sugieren hipertiroidismo |
| Exceso de prolactina | Prolactina sérica | > al límite normal superior para el ensayo |
| Hiperplasia adrenal congénita no clásica | 17-OHP sérica antes de las 8:00 A.M. | 200-400 ng/dL dependiendo del ensayo (aplicable para la fase folicular temprana de un ciclo menstrual normal a medida que los niveles aumentan con la ovulación), pero una prueba de estimulación con cosintropina (250 µg) es necesaria si los niveles caen cerca del límite inferior y debe estimular 17-OHP > 1,000 ng/dL |

* Pacientes con SOP e hipotiroidismo puede agravar la resistencia a la insulina.

Tomado y modificado de:

Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98 (12): 4565-4592.

Enzevaei A, Salehpour S, Tohidi M, Saharkhiz N. Subclinical hypothyroidism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: is there a relationship? *Iran J Reprod Med.* 2014; 12 (7): 481-486.

Tabla 5: Diagnósticos para considerar la exclusión en mujeres seleccionadas, dependiendo de la presentación.⁶⁶

| Otros diagnósticos | Características sugestivas en la presentación | Pruebas para asistir en el diagnóstico |
|--|--|--|
| Embarazo | Amenorrea (a diferencia de la oligomenorrea), otros signos y síntomas de embarazo que incluye plenitud de senos, cólicos uterinos, etcétera. | HGC positivo en suero u orina |
| Amenorrea hipotalámica incluyendo amenorrea hipotalámica funcional | Amenorrea, historia clínica de bajo peso corporal/IMC, ejercicio excesivo, y un examen físico en el que faltan signos de exceso de andrógenos; los ovarios multifoliculares a veces están presentes | LH y FSH séricas (tanto bajo como bajo normal), estradiol sérico (bajo) |
| Insuficiencia ovárica primaria | Amenorrea combinada con síntomas de deficiencia de estrógeno, incluyendo calor Destellos y síntomas urogenitales | FSH sérica (elevado), estradiol sérico (bajo) |
| Tumor secretor de andrógenos | Virilización que incluye cambios en la voz, alopecia androgénica de patrón masculino, y clitoromegalia; inicio rápido de los síntomas | Niveles séricos de DHEAS (marcadamente elevada), ecografía de ovarios, resonancia magnética de las glándulas suprarrenales (masa o tumor presente) |
| Síndrome de Cushing | Muchos de los signos y síntomas de SOP pueden superponerse con los de Cushing (es decir, estrías, obesidad, grasa dorsocervical; sin embargo, es más probable que Cushing esté presente cuando una gran cantidad de signos y síntomas, especialmente aquellos con alto índice discriminatorio (por ejemplo, miopatía, plétora, estrías violáceas, hematomas fáciles) están presentes, y esta presentación debe conducir a la detección | Cortisol libre en orina de 24 horas (elevado), cortisol en saliva tarde en la noche (elevado), prueba de supresión de dexametasona durante la noche (falla en la supresión del nivel de cortisol sérico de matutino) |
| Acromegalia | Oligomenorrea y cambios en la piel (engrosamiento, hirsutismo, hiperhidrosis) puede solaparse con el SOP. Sin embargo, dolores de cabeza, periféricos, pérdida de la visión, mandíbula agrandada (macrognatía), protuberancia frontal, macroglosia, el aumento del tamaño del zapato y del guante, etcétera, son indicaciones para la selección | Nivel de IGF-1 libre en suero (elevado), resonancia magnética de la hipófisis (masa o tumor) presente |

Tomado y modificado de: Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98 (12): 4565-4592.

pecífico de las lipoproteínas de baja densidad, así como de adiposidad abdominal junto con inflamación crónica. Por lo tanto, es posible que las anomalías metabólicas en las mujeres con SOP también empeoren con la edad.³⁵

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Al momento de enfrentar un caso de hiperandrogenismo, nuestra obligación más importante es descartar la presencia de algunas patologías, que, si bien no son frecuentes, requieren de abordajes particulares y tratamientos específicos. En este grupo incluimos a los tumores benignos y malignos de las adrenales y el ovario, así como los casos de hiperplasia suprarrenal congénita en su variedad no clásica. Dentro de los estudios de laboratorio de una mujer con sospecha de SOP, es importante tener en cuenta que este síndrome no tiene un perfil hormonal constante, ya que la medición de

las hormonas circulantes ofrece resultados muy variables, en muchos casos difíciles de interpretar (Tabla 3).^{2,39}

Escrutinio: se debe determinar en ayunas y durante los primeros siete días del ciclo:

- LH y FSH. Se han utilizado niveles de LH por arriba de 10 UI/L. El aumento de LH en relación con FSH es la primera anomalía de laboratorio identificada en el SOP clásico. En 66% de mujeres se documenta una relación LH:FSH ($\geq 2.5:1$).^{26,27,32}
- TT y TL. Se debe tomar en cuenta que las concentraciones de testosterona se pueden modificar como respuesta a variaciones cíclicas y condiciones metabólicas, por lo que se recomienda que se realicen al menos dos determinaciones para confirmar hiperandrogenemia en una mujer con datos clínicos de

hiperandrogenismo. La TT es la prueba para evaluar la presencia de tumores secretores de andrógenos; niveles ≥ 150 ng/dL sugieren la posible presencia de tumores ováricos o adrenales, mientras que concentraciones ≥ 60 ng/dL o 2.4 nmol/L son consideradas diagnósticas de SOP, aunque la gran mayoría se encuentran por debajo de estas cifras. Los niveles discretamente elevados de TL pueden ser interpretados como hiperandrogenemia.^{26,39}

- c) DHEAS y 17α HPO. La DHEAS es el mejor marcador de secreción suprarrenal, por lo que, en los casos en que su valor sea alto de manera desproporcionada, debe descartarse la presencia de una neoplasia adrenal. La 17α HPO con valores por arriba del límite de referencia, pero por debajo de 200 ng/dL sirven para descartar la posibilidad de hiperplasia adrenal congénita en su variedad no clásica; mientras que resultados $\geq 1,000$ ng/dL lo confirman.^{26,37,39}

Las mediciones de prolactina sirven para descartar otras causas de anovulación. Muchas de las causas de hiperandrogenismo pudieran incrementarla, pero valores ≥ 100 ng/mL sugieren patología hipofisaria.^{37,39}

Cuando la paciente desea procrear, es fundamental determinar si los ciclos son ovulatorios. Los niveles de progesterona < 2 ng/mL después del día 21 del ciclo son interpretados como anovulación.³⁹

Uno de los métodos indirectos más utilizados para determinar la resistencia a la insulina es a través del modelo de homeostasis de la glucosa con el índice HOMA, que multiplica la glucosa en ayuno en mg/dL por la insulina en ayuno en mU/L y el resultado se divide entre 22.5. Los valores bajos se consideran alta sensibilidad a la insulina, mientras que los valores altos indican baja sensibilidad o resistencia a ésta. Asimismo, si las mujeres con SOP tienen sobrepeso, se debe solicitar test de TOG2h, ya que de 30 a 40% presentan alteración en esta prueba y hasta 25% de las mujeres con SOP y obesidad desarrollarán DMII o intolerancia a la glucosa. En estas mujeres existe de manera frecuente alteración en el metabolismo lipídico, y al mismo tiempo disminuye la formación de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y se reduce la capacidad de eliminación de colesterol.^{3,26,31}

Las mujeres con SOP pueden tener una inflamación crónica de bajo nivel, por lo que es importante mencionar que está reportado por diversas sociedades científicas que éstas presentan elevación en los niveles séricos de PCR, homocisteína, IL-6, IL-18 y TNF- α . La IL-18 es una citoquina proinflamatoria que induce la producción de TNF- α , que a su vez promueve la síntesis de IL-6, y ésta

regula la síntesis de la PCR en el hígado. Tanto IL-6, IL-18 y PCR se consideran marcadores de riesgo de muerte cardiovascular.^{37,49,50}

La HAM es un factor de crecimiento peptídico y es un miembro de la superfamilia del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β). Es secretada de manera predominante por las células de la granulosa de los pequeños folículos antrales y preantrales para la regulación del desarrollo folicular prematuro. Por décadas, el significado clínico de la HAM ha estado limitado a su papel crítico en el desarrollo sexual fetal. Sin embargo, en los últimos 15 años se ha incrementado su relevancia, ya que parece jugar un papel importante en el desarrollo y la función del folículo, específicamente mediando los pasos del reclutamiento de folículos primordiales y la selección de folículos, por lo que, en la actualidad se ha propuesto como un marcador sérico que refleja el número de folículos en crecimiento (función ovárica), más relacionados con la reserva ovárica en cualquier momento de la vida de la mujer (su secreción refleja la actividad de los folículos prenatales y antrales tempranos) que otros marcadores clínicos conocidos como la FSH, inhibina B y estradiol. Diversos autores han demostrado que los valores de HAM también disminuyen a lo largo de la vida reproductiva. Por lo antes expuesto, la medición de esta hormona es de utilidad como marcador de reserva ovocitaria de mujeres que llevan a cabo fertilización *in vitro*, como predictor de la edad de inicio de la menopausia (por agotamiento de la reserva ovárica), como potencial marcador para la detección temprana de tumores primarios de la granulosa así como de su recurrencia. La HAM también sería útil como una herramienta complementaria en el diagnóstico de causas de amenorrea secundaria, como en el SOP, la falla ovárica precoz y otras disfunciones del eje hipotálamo-hipofisario. Acerca de este punto, recientemente se ha podido establecer que los niveles de HAM son mayores en las mujeres con SOP, en comparación con las mujeres que no poseen esta patología, además de que las hijas de mujeres con SOP tienen niveles mayores de manera significativa de esta hormona en la infancia temprana, en la niñez y en la peripubertad, lo que sugiere que estas niñas nacen con una masa aumentada de folículos en crecimiento, por lo que es de gran relevancia establecer los factores que condicionan este fenómeno como una forma de prevenir el desarrollo de este síndrome.^{15,33,35,37,51-54}

ESTUDIOS DE IMAGEN

La ultrasonografía pélvica es el método de elección para la evaluación inicial de los ovarios. Los criterios diagnósticos en la ultrasonografía transvaginal son: presencia de 12

o más folículos en cada ovario (barrido completo), que midan entre 2 a 9 mm de diámetro y/o volumen ovárico aumentado (≥ 10 mL) en fase folicular temprana. Sólo un ovario afectado es suficiente para definir este síndrome. Si existe la evidencia de un folículo dominante (> 10 mm) o un cuerpo lúteo, el estudio deberá repetirse durante el próximo ciclo. Algunas mujeres no presentan ovarios poliquísticos, pero sí presentan ovarios multifoliculares existentes en la etapa de desarrollo, por lo que ambas entidades no deben confundirse.^{8,39}

Dentro de otras modalidades de imagen que se han explorado se encuentra la resonancia magnética, cuyas imágenes tienen el potencial de una mayor resolución, comparadas con la tecnología de ultrasonido actual, ya que es capaz de mostrar imágenes de folículos antrales de 1 mm de diámetro. Por otra parte, la resonancia magnética en mujeres con SOP es de mucha ayuda en los recuentos mayores de folículos antrales y puede dar lugar a una mayor superposición con la morfología de ovarios de mujeres normales. La limitante en la utilización de este método de imagen en la actualidad, es que sólo se utiliza como protocolo de investigación.³³

COMORBILIDADES DEL SOP

Enfermedades cardiovasculares y alteraciones endocrinometabólicas: el SOP se ha relacionado con la aparición de enfermedad cardio-cerebro vascular en mujeres en edad fértil. El sistema cardiovascular se ve afectado debido a que existen factores predisponentes al daño endotelial y vascular como son: elevados niveles del factor inhibidor de activador de Plasminógeno tipo 1 (IPAI-1), de endotelina 1 así como de PCR, alteración en el perfil de lípidos (hipertrigliceridemia, aumento de VLDL), actividad sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona aumentada, disminución de la actividad de la lipasa, así como de mayor predisposición en estas pacientes a tener enfermedad hipertensiva de hasta cuatro veces más comparado con mujeres sin SOP. En relación con estas alteraciones, se estima que las mujeres con SOP tienen un riesgo dos veces mayor de sufrir infarto de miocardio o enfermedad coronaria comparada con la población sana. También se ha informado mediante comprobación con cateterismo cardíaco, que las pacientes con SOP presentan mayor extensión de afectación arterial coronaria que la población sana.^{2,3,10,24,31,37,39}

Las mujeres fértiles con SOP muestran un incremento en la prevalencia del síndrome metabólico e hiperinsulinemia, en comparación con la población sana. Algunos autores consideran que el SOP debe ser considerado una forma de síndrome metabólico femenino.^{2,3,24,37}

Intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo II:

poco se conoce acerca de la patogenia de las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono en estas mujeres. Diversos estudios han demostrado que las pacientes presentan resistencia a la insulina, en parte explicada por el exceso de adiposidad central (obesidad central). La tendencia de acumular grasa intraabdominal, que se observa de manera frecuente en estas pacientes, se relaciona tanto al desarrollo de DMII como a enfermedad cardiovascular. Sin embargo, las mujeres delgadas con SOP tienen mayor resistencia a la insulina, en las cuales se ha hallado una disminución de la utilización periférica y un incremento en la producción hepática de glucosa. En las pacientes que presentan resistencia periférica a la insulina, las células β aumentan la secreción de insulina en forma compensadora. Cuando este mecanismo compensador falla, se desarrolla DMII. Así, en pacientes con SOP se observa una disfunción de la célula β , este defecto es más pronunciado en mujeres con antecedentes familiares de DMII. La Federación Internacional de Diabetes y la Asociación Americana de Diabetes consideran al SOP *per se*, como un factor de riesgo no modificable para el desarrollo de DMII, con un riesgo relativo de 5 a 10 veces mayor en comparación con mujeres sin el síndrome. La tasa de prevalencia de alteración de los niveles de glucosa en ayuno en mujeres en la cuarta década de la vida con SOP es de 20 a 40% y 10% manifiestan DMII.^{5,10,24,27,37}

Epilepsia: su relación con SOP se ha encontrado desde 20 hasta un 25% de las tratadas con ácido valproico, las cuales desarrollarán este síndrome por la acción que tiene este anticonvulsivante sobre la secreción hormonal además de la hiperinsulinemia y posterior resistencia a la insulina que se tienen como efectos secundarios.³⁷

Cáncer: los primeros artículos que informaron una asociación entre el SOP y el cáncer de endometrio se remontan a los años 40 y 50, y es en los últimos años que se ha asociado este síndrome como un factor de riesgo añadido a padecer cáncer de endometrio, esto debido a que existe anovulación prolongada con la consecuente exposición de estrógenos sin los efectos reguladores de la progesterona, lo que causa hiperplasia, seguida de displasia endometrial. La Asociación Americana de Ginecología y Obstetricia recomienda la realización de ecografía transvaginal cada dos años en mujeres con SOP, además de la toma de biopsia en aquéllas que no han menstruado en más de un año. Varias líneas de evidencia sugieren que las mujeres con SOP también están en mayor riesgo de padecer cáncer de ovario o de mama.^{37,50,55-57}

Apnea obstructiva del sueño: existen estudios que indican que la prevalencia de obstrucciones de apnea del

sueño en el SOP es más alta de lo esperado, la cual no parece correlacionarse con el índice de masa corporal.⁵⁸

CALIDAD DE VIDA EN LA MUJER CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define calidad de vida como la «percepción del 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».¹

La calidad de vida relacionada a salud se refiere a un concepto multidimensional y dinámico, lo que permite evaluar el impacto de la enfermedad sobre la vida y el bienestar del individuo, no sólo en los aspectos fisiopatológicos, sino también en los factores psicosociales.¹

La diversidad de manifestaciones clínicas producidas por el SOP (Figura 3), provocan una importante alteración de la imagen corporal de las mujeres afectadas, ya que éstas son dolorosas, incómodas e impredecibles, con características definidas de manera cultural como poco femeninas e indeseables, lo que puede manifestarse con autoestima baja y mayor grado de estrés, es decir, existe una alteración psicológica, lo que impacta en su calidad de vida.^{1,3,14}

Diversas áreas pueden verse afectadas por el SOP, como son:

- **Obesidad:** es la que posee un mayor porcentaje de deterioro severo de la calidad de vida, debido a que

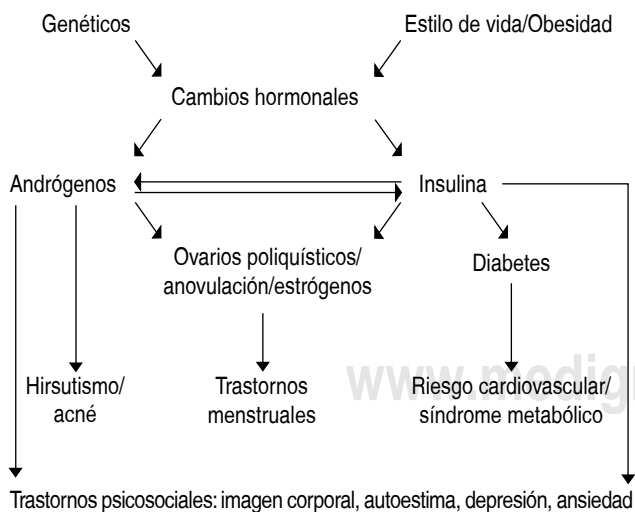


Figura 3: Esquema de la etiología y características clínicas incluyendo rasgos reproductivos, metabólicos y psicosociales del SOP. Tomado y traducido de: la Referencia 60.

muchas son obesas o tienen sobrepeso, y la distribución abdominal de la grasa corporal es la característica especial en estas mujeres. La pérdida ponderal (a partir de 5% de peso) puede mejorar los aspectos endócrinos y reiniciar los sangrados menstruales normales al disminuir los niveles de andrógenos.^{1,3,28}

- **Acné:** es otra de las manifestaciones frecuentes en SOP, y se asocia a depresión, fobia social, ansiedad y baja autoestima. No obstante, sólo 24 a 39% sufre acné.^{1,3}
- **Sexualidad:** existen estudios en los que las mujeres con SOP señalan ser sexualmente menos satisfechas, sentirse menos atractivas y que sus parejas se encuentran menos satisfechas con ellas.^{1,3}
- **Hirsutismo:** Keegan y colaboradores señalan que 51% de las mujeres evitan ciertas actividades como natación, buceo, reuniones sociales y contacto sexual como consecuencia del excesivo vello corporal. Hasta 41% de las mujeres con SOP, refieren recibir comentarios sarcásticos acerca de su condición, lo que las hace sentir poco femeninas. Es importante que cuando se valore esta manifestación clínica, no sólo debe destacarse su importancia estética, sino también el trastorno endocrino-metabólico que puede sufrir la paciente con SOP e hirsutismo.^{1,3}
- **Afectación psicológica:** está bien documentado que SOP afecta la calidad de vida relacionada con la salud de las mujeres que lo padecen, y tienen mayor riesgo de padecer ansiedad emocional o depresión que la población sana. En un metaanálisis reciente se ha encontrado que las tasas de prevalencia de depresión en SOP varían de 14 a 67%, con una probabilidad cuatro veces mayor de síntomas depresivos en comparación con mujeres control de la misma edad.^{3,50,59}

CONCLUSIONES

El SOP es una experiencia frustrante para mujeres, a menudo compleja para la gestión de los médicos y es un reto científico para los investigadores. En los últimos años se ha podido establecer que este trastorno no sólo está limitado a la mujer en etapa reproductiva, sino que puede manifestarse desde el periodo prepuberal y quizás antes.^{7,60}

El SOP es una alteración que no implica sólo a la esfera ginecológica, sino que afecta distintas facetas de la vida de la mujer. Es un trastorno endocrino con distintas manifestaciones, desde alteraciones menstruales a enfermedades coronarias, que pueden tener su implicación psicológica y psicosocial, lo que puede tener efectos deletéreos que alteran la vida diaria de muchas mujeres. Es importante tratar las manifestaciones clínicas de estas pacientes tales como

hirsutismo, infertilidad e irregularidad menstrual. Más allá de estas manifestaciones, siempre se debe pensar en el futuro de estas mujeres y las posibles complicaciones que pudieran ocurrir, como el síndrome metabólico, el adenocarcinoma de endometrio, mama u ovario, apnea del sueño, esteatosis hepática no alcohólica, depresión y diabetes. Esto enfatiza a largo plazo la necesidad de prevención de diabetes mellitus, cardiopatía y cáncer en esta población. No sólo deben ser revisadas, sino modificar hábitos de vida en relación con la dieta, el ejercicio y el tabaquismo, para evitar las complicaciones del síndrome metabólico ya descritas. Sin importar a qué edad se haga el diagnóstico, la prevención y el tratamiento precoz son clave, ya que muchas de las alteraciones tempranas son asintomáticas al inicio, como es el caso de la enfermedad coronaria.³

Desde una perspectiva reproductiva, las mujeres con SOP tienen riesgo de hiperestimulación ovárica y/o gestaciones múltiples en respuesta a los tratamientos de fertilidad y son más propensas a desarrollar diabetes gestacional y preeclampsia. Por otra parte, el campo emergente de la epigenética sugiere que el metabolismo alterado de las madres crea un ambiente desfavorable para el feto, lo que aumenta en gran medida la probabilidad de enfermedades en la descendencia. El abordaje diagnóstico de esta entidad suele implicar ciertas dificultades que están dadas básicamente por el momento en que ocurren las alteraciones y que de acuerdo a los consensos recientes es un diagnóstico por exclusión.^{3,61}

En la población adolescente el diagnóstico sigue siendo un dilema, esto debido a la heterogeneidad en la presentación, dificultad en la distinción entre características fisiológicas y patológicas y una falta de evidencia en este grupo de pacientes; como es la incapacidad de realizar ultrasonidos transvaginales o bien, la dificultad para visualizar el poliquismo ovárico en ecografías transabdominales en adolescentes obesas. Es esencial la realización de más investigaciones en esta población para permitir a las afectadas acceder a intervenciones de alta calidad, centrándose no sólo en las características ginecológicas a corto plazo, sino también en la salud metabólica a largo plazo. Es importante que los criterios diagnósticos sean refinados en este grupo para asegurar quienes experimentan variantes normales de desarrollo puberal no están expuestas a tratamientos innecesarios.^{18,48}

Por lo antes expuesto, el SOP se ha convertido en un grave problema de salud pública, tanto por su alta incidencia como por sus comorbilidades. La prevalencia ha aumentado con el uso de diferentes criterios diagnósticos y se ha demostrado recientemente que es de 18 a 20%. Sobre este punto, se estima tan sólo que en Estados Unidos afecta aproximadamente a 5% de la población femenina

(varía ligeramente según la raza con el mayor riesgo en mujeres blancas hispanas), por lo que representa entre 5 y 10 millones de mujeres afectadas y más de 100 millones en todo el mundo. En México, la prevalencia del SOP es entre 6 y 12.5%, 50 a 65% de las afectadas son obesas, y alrededor de 35 a 45% experimentará intolerancia a la glucosa, con el doble de riesgo de desarrollar DMII de lo esperado para su edad. La carga económica del SOP al sistema de salud de los Estados Unidos supera los \$4 billones de dólares por año. La reciente epidemia de obesidad infantil da lugar a numerosas preocupaciones sobre las consecuencias para la salud a corto y largo plazo de la obesidad infantil en jóvenes y adultos jóvenes, incluidas las preocupaciones sobre SOP, ya que como se ha mencionado a lo largo de este artículo, este síndrome se presenta con mayor frecuencia en mujeres obesas y diabéticas con resistencia a la insulina. La prevalencia de obesidad en México se ha incrementado de manera rápida, así la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) del 2006 reportó una prevalencia de sobrepeso y obesidad cercana a 70% en mujeres mayores de 20 años. Si se considera la relación entre obesidad y SOP tomando en cuenta que se ha estimado una prevalencia de obesidad de hasta 40% en mujeres con el síndrome, y que se conoce una predisposición en la población mexicana a la DMII, se puede suponer que la prevalencia de este síndrome en nuestro país, se incrementará de manera drástica en los próximos años.^{5,25-27,30,43,55,60-65}

REFERENCIAS

1. Aguirre MA, Benvenuto CG, Urrutia SMT. Calidad de vida en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2005; 70 (2): 103-107.
2. López-Rivero LP, Hernández-Marín I, Pascacio-Sarmiento H, Gordillo-Méndez K, Cadena-Alfaro GN, Madrid-Zavala RM. Correlación entre insulino-resistencia e hiperandrogenismo. *Ginecol Obstet Mex.* 2012; 80 (1): 30-35.
3. Carazo-Hernández B, Lafalla-Bernad O, García-Simón R, Gascón-Mas E, Moreno-Romea E, Rojas-Pérez EB. Calidad de vida relacionada con la salud en mujeres con ovario poliquístico. *Medisur.* 2014; 12 (2): 408-415.
4. Mercedes-Quillatupa N, Rabanal MK, Nora-Scaletti S, Reckemmer-Prieto A, Rodríguez D. Características clínicas y bioquímicas de pacientes con síndrome de ovario poliquístico e infertilidad. *Rev Per Ginecol Obstet.* 2010; 56: 149-154.
5. Lerchbaum E, Schwetz V, Giuliani A, Obermayer-Pietsch B. Assessment of glucose metabolism in polycystic ovary syndrome: HbA1c or fasting glucose compared with the oral glucose tolerance test as a screening method. *Hum Reprod.* 2013; 28 (9): 2537-2544.
6. Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, Robin G, Leroy M, Pigny P et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Hum Reprod.* 2011; 26 (11): 3123-3129.

7. Sir PT, Preisler RJ, Magendzo NA. Síndrome de ovario poliquístico. Diagnóstico y manejo. *Rev Med Clin Condes*. 2013; 24 (5): 818-826.
8. Chiliquinga-Villacis S, Aguirre-Fernández R, Agudo-Gonzabay M, Chú-Lee A, Cuenca-Buele S. Criterios diagnósticos y tratamiento integral terapéutico del síndrome de ovarios poliquísticos. *Rev Cubana Obstet Ginecol*. 2017; 43 (3): 300-309.
9. Borbón-Cordero MF, Robles-Quirós F. Síndrome de ovario poliquístico. *Rev Ci EMed UCR*. 2016; 1 (1): 134-137.
10. Facio-Lince García A, Pérez-Palacio MI, Molina-Valencia JL, Martínez-Sánchez LM. Síndrome de ovario poliquístico y complicaciones metabólicas: más allá del exceso de andrógenos. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2015; 80 (6): 515-519.
11. Allahbadia G, Merchant R. Polycystic ovary syndrome and impact on health. *Middle East Fertility Society Journal*. 2011; 16: 19-37.
12. Hincapié-Garaviño SM, Benavides-Quiñones AM, Botero-Barreneche E, Marín-Henao E, Rico-Rico LM. El Síndrome de ovario poliquístico y su relación con el ciclo vital de la mujer. *CES Movimiento y Salud*. 2014; 2 (2): 89-100.
13. Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012; 18 (6): 618-637.
14. Adali E, Yildizhan R, Kurdoglu M, Kulusari A, Edirne T, Sahin HG et al. The relationship between clinico-biochemical characteristics and psychiatric distress in young women with polycystic ovary syndrome. *J Int Med Res*. 2008; 36 (6): 1188-1196.
15. Silva VR. Síndrome de ovario poliquístico e infertilidad. *Rev Med Clin Condes*. 2010; 21 (3): 387-396.
16. Melo AS, Vieira CS, Barbieri MA, Rosa-E-Silva AC, Silva AA, Cardoso VC et al. High prevalence of polycystic ovary syndrome in women born small for gestational age. *Hum Reprod*. 2010; 25 (8): 2124-2131.
17. Yildiz BO, Bozdag G, Yapici Z, Esinler I, Yarali H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum Reprod*. 2012; 27 (10): 3067-3073.
18. Shayya R, Chang RJ. Reproductive endocrinology of adolescent polycystic ovary syndrome. *BJOG*. 2010; 117 (2): 150-155.
19. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev*. 2012; 33 (6): 981-1030.
20. García-Romero de Tejada G, Escobar-Morreale HF. Hiperandrogenismo en la mujer diabética: rol de la resistencia insulínica y de la hiperinsulinemia. *Endocrinol Nutr*. 2003; 50 (9): 363-368.
21. Merino PM, Schulin-Zeuthen C, Cannoni BG, Conejero RC. Síndrome de ovario poliquístico: diagnóstico en la adolescencia. *Rev Med Clin Condes*. 2015; 26 (1): 88-93.
22. Lobo R. A., Carmina E. The Importance of Diagnosing the Polycystic Ovary Syndrome. *Ann Intern Med*. 2000; 132: 989-993.
23. Hernández Valencia Marcelino, Hernández Rosas Marion, Zárate Arturo. Atención de la resistencia a la insulina en el síndrome de ovarios poliquísticos. *Ginecol Obstet Mex* 2010; 78(11): 612-616.
24. Sabán M, Soutelo MJ, Lutfi JR. Metabolismo de los hidratos de carbono en el síndrome de ovario poliquístico. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2012; 49: 82-87.
25. Fonseca-Villanea C. Síndrome de ovario poliquístico. *Revista Médica Sinergia*. 2018; 3(6): 9-15.
26. Rodríguez-Flores M. Síndrome de ovario poliquístico: el enfoque del internista. *Med Int Mex*. 2012; 28 (1): 47-56.
27. Del Castillo-Tirado F, Martínez-Ortega A, Del Castillo-Tirado R. Guía de práctica clínica de síndrome de ovario poliquístico. *Archivos de Medicina*. 2014; 10 (2-3). doi: 10.3823/1216.
28. Morán C, Hernández M, Cravioto MC, Porias HL, Malacara JM, Bermúdez JA. Síndrome de ovario poliquístico. Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. *Rev Endocrinol Nutr*. 2006; 14 (1): 7-12.
29. Escobar-Morreale HF. Etiología del síndrome del ovario poliquístico. *Endocrinol Nutr*. 2006; 53 (1): 7-14.
30. Coviello AD, Legro RS, Dunaif A. J Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance. *Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91 (2): 492-497.
31. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol*. 2013; 6: 1-13.
32. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocr Rev*. 2016; 37 (5): 467-520.
33. Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, Marshall JC, Laven JS, Legro RS. Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev*. 2015; 36 (5): 487-525.
34. Homburg R. Androgen circle of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2009; 24 (7): 1548-5155.
35. Welt CK, Carmina E. Clinical review: lifecycle of polycystic ovary syndrome (PCOS): from in utero to menopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98 (12): 4629-4638.
36. Roe AH, Prochaska E, Smith M, Sammel M, Dokras A. Using the androgen excess-PCOS society criteria to diagnose polycystic ovary syndrome and the risk of metabolic syndrome in adolescents. *J Pediatr*. 2013; 162 (5): 937-941.
37. López-Iñiguez A. Síndrome de ovario poliquístico. *Rev Med MD*. 2010; 1.2 (6): 11-18.
38. Diamanti-Kandarakis E. Role of obesity and adiposity in polycystic ovary syndrome. *Int J Obes (Lond)*. 2007; 31 Suppl 2: S8-13; discussion S31-S32.
39. Vargas-Carrillo MA, Sánchez-Buenfil G, Herrera-Polanco J, Vargas-Ancona L. Síndrome de ovarios poliquísticos: abordaje diagnóstico y terapéutico. *Rev Biomed*. 2003; 14 (3): 191-203.
40. Vivas CA, Castaño-Trujillo P, García-Trujillo G, Ospina-Gutiérrez ML. Síndrome de ovario poliquístico. Fisiopatología en mujeres obesas y no obesas. *Rev CES Med*. 2011; 25 (2): 169-180.
41. Ozdemir S, Ozdemir M, Görkemli H, Kiyici A, Bodur S. Specific dermatologic features of the polycystic ovary syndrome and its association with biochemical markers of the metabolic syndrome and hyperandrogenism. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010; 89 (2): 199-204.
42. Jiménez-López J, Olloqui-Escalona A, Díez-Álvarez A. El ovario poliquístico y las enfermedades dermatológicas. *Más Dermatol*. 2017; 28: 4-14.
43. de la Jara-Díaz J, Ortega-González C. Síndrome de ovario poliquístico. *Rev Mex Reprod*. 2011; 4 (2): 51-62.
44. Vázquez-Niebla JC, Calero-Ricardo JL, Carías JP, Monteagudo-Peña G. Correspondencia clínica, hormonal y ecográfica en el diagnóstico del síndrome de ovarios poliquísticos. *Rev Cubana Endocrinol*. 2016; 27 (1): 4-17.
45. Hardy TS, Norman RJ. Diagnosis of adolescent polycystic ovary syndrome. *Steroids*. 2013; 78 (8): 751-754.
46. Escobar-Morreale HF, Alpañés-Buesa M, Álvarez-Blasco F, Luque-Ramírez M. Hiperandrogenismo y síndrome de ovario poliquístico. *Medicine*. 2012; 11 (15): 895-903.
47. Gutiérrez C, Lozano-Hernández R, Lozano CA, Villavicencio A. Tensión arterial y masa corporal en mujeres infértiles con síndrome de ovario poliquístico y su relación con el perfil hormonal. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2014; 74 (3): 170-176.
48. Ashrafi M, Sheikhan F, Arabipoor A, Hosseini R, Nourbakhsh F, Zolfaghari Z. Gestational diabetes mellitus risk factors in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014; 181: 195-199.

49. Yang Y, Qiao J, Li R, Li MZ. Is interleukin-18 associated with polycystic ovary syndrome? *Reprod Biol Endocrinol*. 2011; 9: 7. doi: 10.1186/1477-7827-9-7.
50. Palomba S, Santagni S, Falbo A, La Sala GB. Complications and challenges associated with polycystic ovary syndrome: current perspectives. *Int J Womens Health*. 2015; 7: 745-763.
51. Capece E, Pelanda M, Dicugno M, González de Sampaio E, Buongiorno G, Corazza N et al. La hormona antimülleriana como marcador de función ovárica. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2016; 53 (3): 106-113.
52. Tehrani FR, Solaymani-Dodaran M, Hedayati M, Azizi F. Is polycystic ovary syndrome an exception for reproductive aging? *Hum Reprod*. 2010; 25 (7): 1775-1781.
53. Park HT, Cho GJ, Ahn KH, Shin JH, Kim YT, Hur JY et al. Association of insulin resistance with anti-Mullerian hormone levels in women without polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010; 72 (1): 26-31.
54. 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 (2): 213-220.
55. Mora-Pérez J, Ibáñez-Hernández L, Paredes-Palma J. C. Prevalencia de síndrome de ovario poliquístico en pacientes con cáncer de mama y diabetes ¿posible factor de riesgo? *Rev Esp Méd Quir* 2012; 17 (4): 266-272.
56. Fearnley EJ, Marquart L, Spurdle AB, Weinstein P, Webb PM; Australian Ovarian Cancer Study Group and Australian National Endometrial Cancer Study Group. Polycystic ovary syndrome increases the risk of endometrial cancer in women aged less than 50 years: an Australian case-control study. *Cancer Causes Control*. 2010; 21 (12): 2303-2308.
57. 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 (5): 748-758.
58. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2005; 352 (12): 1223-1236.
59. Stener-Victorin E, Holm G, Janson PO, Gustafson D, Waern M. Acupuncture and physical exercise for affective symptoms and health-related quality of life in polycystic ovary syndrome: secondary analysis from a randomized controlled trial. *BMC Complement Altern Med*. 2013; 13: 131.
60. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med*. 2010; 8: 41.
61. Padmanabhan V. Polycystic ovary syndrome—"A riddle wrapped in a mystery inside an enigma". *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94 (6): 1883-1885.
62. Gómez-Acosta C, Vinaccia-Alpi S, Quiceno-Japcy M. El síndrome de ovario poliquístico: aspectos psicológicos. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2015; 80 (4): 341-347.
63. Talbott EO, Zborowski JV, Rager JR, Boudreaux MY, Edmundowicz DA, Guzick DS. Evidence for an association between metabolic cardiovascular syndrome and coronary and aortic calcification among women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89 (11): 5454-5461.
64. Christensen SB, Black MH, Smith N, Martinez MM, Jacobsen SJ, Porter AH et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Fertil Steril*. 2013; 100 (2): 470-477.
65. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2010; 16 (4): 347-363.
66. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98 (12): 4565-4592.
67. Enzevaei A, Salehpour S, Tohidi M, Saharkhiz N. Subclinical hypothyroidism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: is there a relationship? *Iran J Reprod Med*. 2014; 12 (7): 481-486.