



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Hospital Juárez de México

“Manifestaciones dermatológicas y su asociación con marcadores bioquímicos y metabólicos en pacientes con síndrome de ovario poliquístico”

Tesis

Que para obtener el título de especialista en:
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

PRESENTA

Dr. David Manterola Alvarez

DRA. IMELDA HERNÁNDEZ MARÍN

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN

DIRECTOR Y ASESOR DE TESIS



MÉXICO DISTRITO FEDERAL

AÑO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

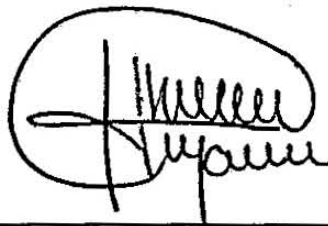
AUTORIZACIÓN DE TESIS

TÍTULO DE TESIS:

**"MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS Y SU ASOCIACIÓN
CON MARCADORES BIOQUÍMICOS Y METABÓLICOS EN
PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO"**



DR. CARLOS VIVEROS CONTRERAS
TITULAR DE LA UNIDAD DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO



DRA. IMELDA HERNÁNDEZ MARÍN
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD EN BIOLOGÍA
DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA
DIVISIÓN DE POSGRADO DE LA FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
ASESOR Y REVISOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

A mi *Padre*, porque donde quiera que estés... tu gran esfuerzo y sacrificio no han sido en vano; aún llaman para pedir consulta contigo... estoy seguro que nos volveremos a ver y nos reiremos juntos de todo lo que ha pasado.

A mi *Madre*, porque tu ejemplo de vida, amor y dedicación a tu familia es y seguirá siendo inigualable.

A mi *Hermano*, porque demuestras todos los días que vale la pena seguir siendo; eres un gran amigo y sobretodo, un gran ser humano.

A la *Dra. Imelda Hernández Marín*, por su gran amistad, confianza, paciencia y dedicación para la realización de este gran proyecto de vida.

Al *Hospital Juárez de México* y sus pacientes, por las enseñanzas y experiencias recibidas.

Por último, pero no menos importante, a Catalina. *Caty* tú sabes que este logro es en buena parte gracias a tu apoyo, ayuda incondicional, muchos sacrificios y, sobretodo, amor.

INDICE DEL CONTENIDO

Resumen.....	5
Abstract.....	6
I. Marco teórico.....	7
Introducción.....	7
Fisiopatología.....	8
Hiperandrogenismo.....	8
Resistencia a la insulina.....	9
Cuadro clínico.....	10
Manifestaciones dermatológicas.....	11
Hirsutismo.....	12
Acné y seborrea.....	13
Alopecia androgénica.....	15
Acantosis nigricans.....	16
Diagnóstico diferencial.....	16
II. Planteamiento del problema.....	18
Justificación.....	19
Objetivos.....	20
Hipótesis.....	20
III. Diseño de Investigación.....	21
Material y Métodos.....	21
Criterios de Inclusión y Exclusión.....	22
Definición de las variables.....	23
Análisis Estadístico.....	25
IV. Resultados.....	26
V. Discusión.....	50
VI. Conclusiones.....	55
VII. Referencias bibliográficas.....	57

RESUMEN

Introducción: El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una alteración endócrina heterogénea, más frecuente en la mujer en edad reproductiva y con una prevalencia entre el 5% y 10%. Se caracteriza por ser una alteración endócrino metabólica que se define como una disfunción ovulatoria causada por hiperandrogenismo clínico o bioquímico y constituye la causa endócrina más común de hirsutismo, acné y alopecia androgénica.

Objetivo: Determinar la asociación de las manifestaciones dermatológicas con los marcadores bioquímicos y metabólicos en pacientes con SOP.

Metodología: estudio observacional, transversal, descriptivo, ambispectivo y abierto. Se incluyeron 100 pacientes que acudieron a consulta de primera vez en la clínica de Ginecología Endocrinológica del servicio de Biología de la Reproducción Humana con el diagnóstico de SOP por criterios de Rotterdam (2003). La exploración física incluyó detección específica de manifestaciones dermatológicas como acné vulgar, hirsutismo, seborrea, alopecia y acantosis nigricans; para determinar la asociación entre las manifestaciones dermatológicas y los marcadores bioquímicos y metabólicos, se realizó mediante modelos de regresión lineal bivariados y coeficiente de correlación de Spearman (ρ).

Resultados: El promedio de edad de las pacientes fue de 26 años. El patrón del sangrado menstrual consistió en eumenorrea en el 4% y opsomenorrea en el 96%. El hirsutismo fue valorado utilizando la escala de Ferriman-Gallwey observándose un promedio de 12 puntos. En cuanto a las manifestaciones dermatológicas, se observó la presencia de hirsutismo en el 82%, acantosis nigricans en el 72%, acné en el 57%, seborrea en el 38% y alopecia en el 5%. Se observaron niveles séricos de glucosa en promedio de 91mg/dl y niveles de insulina en promedio de 17.4 μ IU/ml. Para determinar la presencia de resistencia a la insulina (RI), se utilizó el Modelo de Evaluación Homeostática (HOMA) el cual fue en promedio de 3.9, observándose un valor indicativo de RI por arriba de 2.6 en el 59%. De acuerdo a los valores obtenidos en el perfil de lípidos, se observó algún tipo de dislipidemia en el 88%, de las cuales el 23% presentó hipercolesterolemia total, 69% hipoalfalipoproteinemia, 62% hiperbetalipoproteinemia y el 39% hipertrigliceridemia. Se observó algún tipo de hiperandrogenemia en el 61%, de las cuales el 6% presentó testosterona total elevada (>0.8ng/ml), el 21% presentó testosterona libre elevada (>3.0pg/ml), el 38% presentó androstenediona elevada (>2.7ng/ml), el 8% presentó 17 α -hidroxiprogesterona elevada mayor de 2ng/ml pero ninguna por arriba de los 10ng/ml (valor diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita tardía), el 36% presentó dehidroepiandrosterona total elevada (>9 μ g/ml) y el 10% presentó dehidroepiandrosterona sulfatada elevada. El diagnóstico de Síndrome Metabólico (SM) se determinó con la presencia de por lo menos 3 de los criterios diagnósticos de las Guías ATP III observándose: circunferencia abdominal mayor a 88cm en el 64%, glucosa sérica en ayuno mayor a 100mg/dl en el 16%, presión arterial por arriba de 130/85mmHg en el 5%, colesterol HDL <50mg/dl en el 67% y triglicéridos >150mg/dl en el 36%; se diagnosticó SM en el 33% de los casos. Se observó una asociación positiva estadísticamente significativa del hirsutismo con niveles elevados de DHEA-S (ρ 0.229; p = 0.022) y con testosterona total (ρ 0.175; p = 0.082), aunque para ésta última no fue significativa. Existió asociación positiva estadísticamente significativa entre el acné y los niveles elevados de DHEA-S (ρ : 0.251, p =0.012) y con testosterona libre (ρ : 0.194, p =0.053), aunque para ésta última no fue estrictamente significativa. Se observó una asociación positiva estadísticamente significativa entre la presencia de seborrea con los niveles elevados de testosterona libre (ρ : 0.268, p =0.007) y con niveles elevados de DHEA-S (ρ 0.217, p =0.030). Se observó una asociación positiva estadísticamente significativa entre la alopecia con la presencia de SM (ρ : 0.229, p =0.022). Se observó una asociación positiva estadísticamente significativa entre la presencia de acantosis nigricans con niveles séricos elevados de triglicéridos (ρ : 0.229, p =0.022); además se observó una asociación a la inversa estadísticamente significativa con los niveles de colesterol-HDL (ρ : -0.457, p =0.000). También existió una asociación positiva estadísticamente significativa entre la presencia de acantosis nigricans con niveles séricos elevados de insulina (ρ : 0.502, p =0.000), con el valor de HOMA (ρ : 0.527, p =0.000) y con la presencia de resistencia a la insulina (ρ : 0.476, p =0.000). Se observó una asociación positiva estadísticamente significativa entre la acantosis nigricans con la presencia de SM (ρ : 0.343, p =0.000).

Conclusiones: La presencia clínica de hirsutismo, acné y seborrea en las pacientes con SOP se correlacionó con niveles elevados de andrógenos séricos, de ahí la importancia de evaluar bioquímicamente a este grupo de pacientes. La alopecia y la acantosis nigricans en pacientes con SOP se correlacionaron positivamente con la presencia de SM, por ello, resulta fundamental realizar una evaluación integral de las pacientes para así prevenir y evitar la aparición de complicaciones cardiometabólicas consecuencia directa de dicho síndrome. La presencia de acantosis nigricans por sí sola podría ser un marcador clínico de la presencia de dislipidemia, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina en las pacientes con SOP.

ABSTRACT

Introduction: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a heterogeneous endocrine disorder, more common in women of reproductive age with a prevalence between 5 and 10%. Is characterized by a metabolic endocrine disturbance defined as an ovulatory dysfunction caused by clinical or biochemical hyperandrogenism and constitutes the most common endocrine cause of hirsutism, acne and androgenic alopecia.

Objective: To determine the association of dermatological manifestations with biochemical and metabolic markers in patients with PCOS.

Methodology: Observational, cross-sectional, descriptive, ambispective and open study. We included 100 patients who attended for the first time to the Gynecologic Endocrine Clinic diagnosed with PCOS by the Rotterdam criteria (2003). Physical examination included specific detection of dermatological manifestations such as acne vulgaris, hirsutism, seborrhea, alopecia and acanthosis nigricans; to determine the association between the dermatological manifestations with biochemical and metabolic markers we used bivariate linear regression models and *Spearman* correlation coefficient (*rho*).

Results: The mean age was 26 years. The menstrual bleeding pattern consisted of eumenorrhea in 4% and opsomenorrhea in 96%. Hirsutism was assessed using the Ferriman-Gallwey scale with an overall average of 12 points. Regarding for dermatologic manifestations, the presence of hirsutism was observed in 82%, acanthosis nigricans in 72%, acne in 57%, 38% seborrhea and alopecia in 5%. Serum glucose levels were observed in an average of 91mg/dl and insulin levels in an average of 17.4 μ IU/ml. To determine the presence of insulin resistance, we used the Homeostatic Model Assessment (HOMA), which averaged 3.9, showing a value indicative of insulin resistance above 2.6 in 59% of the cases. According to the values obtained in the lipid profile, some type of dyslipidemia was observed in 88%, of which 23% presented total hypercholesterolemia, 69% with hypoalbuminoproteinemia, 62% with hyperbetaipoproteinemia and 39% with hypertriglyceridemia. Some kind of hyperandrogenemia was observed in 61%, of which 6% had elevated total testosterone (>0.8ng/ml), 21% had high free testosterone (>3.0pg/ml), 38% had elevated androstenedione (>2.7ng/ml), 8% had elevated 17 α -hydroxyprogesterone greater than 2ng/ml but none above the 10ng/ml (diagnostic value of late CAH), 36% had high total dehydroepiandrosterone (>9 μ g/ml) and 10% had high sulfated dehydroepiandrosterone. Diagnosis of Metabolic Syndrome (MS) was determined by the presence of at least 3 of the diagnostic criteria from the ATP III Guidelines which included: increased abdominal circumference greater than 88cm in 64% of the cases, fasting serum glucose greater than 100mg/dl in 16%, blood pressure above 130/85mmHg in 5%, HDL <50mg/dl in 67% and triglycerides >150mg/dl in 36%; MS was diagnosed in 33% of the cases. A statistically significant positive association of hirsutism with high levels of DHEA-S (*rho* 0.229; *p*=0.022) and total testosterone (*rho* 0.175; *p*=0.082) was observed, although the latter was not significant. There was a statistically significant positive association between acne and high levels of DHEA-S (*rho*: 0.251; *p*=0.012) and free testosterone (*rho*: 0.194; *p*=0.053), although the latter was not strictly significant. A statistically significant positive association was observed between the presence of seborrhea with elevated levels of free testosterone (*rho*: 0.268; *p*=0.007) and high levels of DHEA-S (*rho* 0.217; *p*=0.030). A statistically significant positive association was observed between the presence of alopecia and MS (*rho*: 0.229; *p*=0.022). A statistically significant positive association between the presence of acanthosis nigricans with elevated serum triglyceride levels (*rho*: 0.229; *p*=0.022) was observed; in addition a conversely statistically significant association with HDL-cholesterol levels (*rho*: -0.457; *p*=0.000) was observed. There was also a statistically significant positive association between the presence of acanthosis nigricans with elevated serum insulin levels (*rho*: 0.502; *p*=0.000), with the value of HOMA (*rho*: 0.527; *p*=0.000) and with the presence of insulin resistance (*rho*: 0.476; *p*=0.000). A statistically significant positive association between acanthosis nigricans and the presence of MS (*rho*: 0.343; *p*=0.000) was also observed.

Conclusions: The clinical presence of hirsutism, acne and seborrhea in patients with PCOS was correlated with elevated levels of serum androgens, hence the importance to biochemically evaluate this group of patients. Alopecia and acanthosis nigricans in patients with PCOS were positively correlated with the presence of MS, therefore, it is essential to conduct a complete assessment of these patients in order to prevent and avoid the occurrence of cardiometabolic complications as a direct consequence of this syndrome. The presence of acanthosis nigricans alone could be a clinical marker for the presence of dyslipidemia, hyperinsulinemia and insulin resistance in patients with PCOS.

MARCO TEÓRICO

Introducción.

El síndrome de ovario poliquístico es una alteración endócrina heterogénea, más frecuente en la mujer en edad reproductiva, con una prevalencia entre el 5% y 10%, con variaciones según el grupo étnico y la región geográfica. Este síndrome fue descrito por primera vez en el año de 1935 por Stein y Leventhal quienes publicaron un artículo titulado: “Amenorrea asociada con ovario poliquístico bilateral” en donde describieron siete casos de mujeres con amenorrea, ovarios aumentados de tamaño con múltiples quistes en la periferia, infertilidad e hirsutismo.¹ Para algunos investigadores constituye una alteración endócrino metabólica que se define como una disfunción ovulatoria causada por hiperandrogenismo clínico, bioquímico o ambos.^{2,3}

En el síndrome de ovario poliquístico la cuantificación de las hormonas circulantes con los métodos analíticos actuales ofrece resultados muy variables y difíciles de interpretar. Es por ello que se han hecho varios consensos con la finalidad de establecer los criterios diagnósticos de esta patología (Cuadro 1). Los primeros que se establecieron fueron los del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos de América (NIH) en 1990, posteriormente los de Rotterdam en el año 2003 y recientemente los de la Sociedad de Exceso de Andrógenos y Síndrome de Ovario Poliquístico (AES-PCOS) en el año 2006.^{2,3}

NIH (1990)	Rotterdam (2003)	AES-PCOS (2006)
1) Oligo o Anovulación o ambos 2) Hiperandrogenismo clínico o bioquímico 3) Exclusión de otros trastornos	1) Oligo o Anovulación o ambos 2) Hiperandrogenemia y/o Hiperandrogenismo 3) Ovarios poliquísticos (USG)	1) Oligo - Anovulación u ovarios poliquísticos o ambos 2) Hiperandrogenismo clínico o bioquímico 3) Exclusión de otros trastornos

Fuente: López Rivero LP, Hernández Marín I, Pascacio Sarmiento H, Gordillo Méndez K, Cadena Alfaro GN, Madrid Zavala RM. Correlación insulino resistencia e hiperandrogenismo, hiperandrogenemia en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. *Ginecol Obstet Mex.* 2012; 80 (1): 30-35.

Cuadro 1. Criterios diagnósticos para el Síndrome de Ovario Poliquístico.

Fisiopatología.

El síndrome de ovario poliquístico es un trastorno heterogéneo en el que se han implicado factores genéticos y ambientales. Se reconocen varios componentes esenciales en la patogénesis de esta entidad, que incluyen el hiperandrogenismo, la disfunción ovárica, la alteración de las gonadotropinas y la resistencia a la insulina.⁴

Los cambios que caracterizan al síndrome de ovario poliquístico afectan al sistema endocrinológico expresado como hiperandrogenismo o hiperandrogenemia, y a nivel metabólico se expresan como alteraciones en la tolerancia a la glucosa y resistencia a la acción de la insulina y sobreviene el hiperinsulinismo compensatorio que trata de compensar dicha resistencia; sin embargo, posteriormente se expresa como una alteración de la esteroidogénesis ovárica debido al exceso en la estimulación de receptores hormonales en el ovario específicamente en las células de la teca, marcada por una estimulación enérgica de la enzima citocromo P450c-17 dentro del ovario, con una desviación de la vía metabólica hacia la producción excesiva de andrógenos.² La resistencia a la insulina eleva las concentraciones séricas de la molécula de insulina en ayuno y postprandial. La testosterona total, la testosterona libre, la androstenediona, la dehidroepiandrosterona sulfatada y el índice de masa corporal, se encuentran elevados en la mujer con síndrome de ovario poliquístico comparado con aquellas mujeres que no lo padecen.³

Así mismo, las concentraciones séricas de estrógenos se encuentran elevadas en la mujer con síndrome de ovario poliquístico debido a un incremento de la conversión periférica de androstenediona a estrona en el tejido adiposo, y los niveles séricos de estradiol libre y testosterona libre se encuentran elevados debido a la hiperinsulinemia que repercute en la disminución de la producción hepática de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG).³

Hiperandrogenismo.

El síndrome de ovario poliquístico explica aproximadamente el 82% de los casos de hiperandrogenismo en mujeres en edad reproductiva.^{5, 6} Este se debe principalmente a un aumento en la producción de andrógenos ováricos

dependiente de gonadotropina, con una contribución importante de las glándulas suprarrenales y, en menor grado, del tejido adiposo.⁴

En los ovarios, las células de la teca aumentan la producción de andrógenos, específicamente androstenediona, mediada por la citocromo P450c17 que cataliza la actividad de la 17-20 liasa. Esta excesiva producción de andrógenos altera el funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-ovario ya que no permiten una adecuada retroalimentación negativa sobre la GnRH y por consiguiente aumentan los niveles de hormona luteinizante (LH) que a su vez, estimula a las células de la teca a seguir produciendo más andrógenos, volviéndose un círculo vicioso.^{7,8}

Por otro lado, cerca del 20% al 36% de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico producen exceso de andrógenos suprarrenales. Esto se puede explicar por la hipertrofia de la zona reticular de la glándula suprarrenal, aumento de la actividad de la citocromo p450c17, o aumento en el metabolismo del cortisol periférico que no permiten una adecuada retroalimentación negativa de la corticotropina (ACTH).^{9,10}

Asimismo, la obesidad también puede aumentar la secreción de andrógenos, puesto que empeora la resistencia a la insulina y aumenta la producción periférica de esteroides por medio de la activación de la aromatasa y de la 17 beta hidroxisteroide deshidrogenasa.¹¹

Resistencia a la insulina.

La resistencia a la insulina se define como aquel estado en el que las concentraciones normales de insulina producen una respuesta biológica subnormal, por lo cual se requieren de concentraciones mayores de insulina para la incorporación de glucosa a las células. En las pacientes con síndrome de ovario poliquístico puede haber hiperinsulinemia compensatoria debido a la resistencia a la insulina, lo cual puede agravar el hiperandrogenismo, al incrementar la secreción de LH, aumentar la actividad de la citocromo P450c17 y la 17,20-liasa e inhibir la producción hepática de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG).^{12,13}

Asimismo, la hiperinsulinemia disminuye la síntesis hepática de la proteína de unión del factor de crecimiento insulinoide-1 (IGF-BP), lo que conlleva a un aumento de los niveles circulantes de dicho factor que se une a los receptores ováricos y estimula la producción de esteroides; la insulina potencia la secreción de andrógenos suprarrenales mediada por la ACTH y, por último, predispone a las pacientes a desarrollar diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico, hiperglucemia, hipertensión y dislipidemia.¹⁴

Cuadro clínico.

El cuadro clínico característico del síndrome de ovario poliquístico está compuesto por irregularidades menstruales, oligo-anovulación, hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y obesidad. Para hacer un adecuado diagnóstico de este síndrome, se deben descartar otras causas de hiperandrogenismo e irregularidades menstruales, tales como hiperplasia suprarrenal congénita, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing, tumores secretores de andrógenos, disfunción tiroidea, acromegalia, obesidad aislada, falla ovárica intrínseca e ingestión de andrógenos exógenos.¹⁵

El hiperandrogenismo en las mujeres con este síndrome se manifiesta principalmente como hirsutismo. La voz ronca, la pérdida de las formas corporales femeninas y la clitoromegalia son infrecuentes. La virilización representa una forma grave de exceso de andrógenos y es más sugestiva de hiperplasia suprarrenal congénita o tumor productor de andrógenos.⁵

Un pequeño porcentaje de mujeres con síndrome de ovario poliquístico ovulan y menstrúan regularmente, por lo tanto, la ausencia de irregularidades menstruales en una mujer con otros signos del síndrome no excluye el diagnóstico.¹⁶

La anovulación crónica se presenta con ciclos de opsomenorrea o amenorrea. Se puede asociar a infertilidad y a un mayor riesgo de hiperplasia o cáncer de endometrio.^{17, 18}

Cerca del 50% al 80% de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico padecen sobrepeso u obesidad. Estas mujeres tienen una obesidad centrípeta o androide, caracterizada por un aumento del radio de la cintura o de la cadera. Este patrón de obesidad está relacionado con la resistencia a la insulina y sus complicaciones asociadas.^{16, 19} Del 30% al 40% de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico tienen intolerancia a la glucosa y 10% desarrollan diabetes mellitus tipo 2 antes de la cuarta década de la vida. Además, la resistencia a la insulina aumenta el riesgo de desarrollar síndrome metabólico y sus alteraciones, tales como hipertensión arterial y dislipidemia.²⁰

Manifestaciones dermatológicas en el síndrome de ovario poliquístico.

El desarrollo de las manifestaciones cutáneas en síndrome de ovario poliquístico es bastante complejo. Los andrógenos desempeñan un papel importante en el desarrollo de las manifestaciones cutáneas. Aunque la asociación positiva o negativa entre andrógenos y la presentación de manifestaciones cutáneas han sido reportada en la literatura, las manifestaciones clínicas de hiperandrogenismo se pueden presentar en ausencia de un hiperandrogenismo bioquímico.^{15, 21}

Las principales manifestaciones dermatológicas de hiperandrogenismo en el síndrome de ovario poliquístico incluyen hirsutismo, acné, seborrea, alopecia androgénica y acantosis nigricans. Sin embargo, existe una gran heterogeneidad en las características clínicas y perfiles endocrinológicos entre las mujeres con síndrome de ovario poliquístico.

Tanto los factores hormonales como los factores metabólicos en el síndrome de ovario poliquístico tienen influencia unos con otros. Por lo tanto, las anomalías metabólicas también pueden contribuir a la aparición o empeoramiento de las manifestaciones cutáneas características del síndrome de ovario poliquístico. La mayoría de los estudios que existen en la literatura por lo general han investigado la asociación entre los andrógenos y las manifestaciones cutáneas del síndrome. Sin embargo, existen pocos datos sobre la asociación entre los parámetros metabólicos y las manifestaciones cutáneas. De ahí que, el presente

estudio tenga por objetivo principal determinar si existe o no una asociación entre las manifestaciones dermatológicas y los marcadores bioquímicos y metabólicos en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

Hirsutismo.

El hirsutismo es el crecimiento excesivo de pelo terminal en las mujeres, con un patrón masculino de distribución, en zonas dependientes de andrógenos. Es el indicador clínico más frecuente de hiperandrogenismo y se encuentra hasta en 82% de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico; 70% a 80% de los casos de hirsutismo se explican por la presencia de dicho síndrome.^{6, 22}

El hirsutismo se evalúa de acuerdo a la escala de Ferriman-Gallwey (Figura 1), en la cual se establece una evaluación clínica del hirsutismo en nueve localizaciones y una gradación de cero a cuatro puntos de acuerdo al grosor y la cantidad de vello. Las zonas por valorar son las siguientes: labio superior, mentón, zona lateral de cara, parte anterior de tórax, región supra e infraumbilical con inclusión de vello púbico, cara interna del antebrazo, superficie anterior de muslos y región lumbosacra, glúteos y parte posterior del muslo. Una calificación mayor de ocho puntos se considera diagnóstica de hirsutismo.^{13, 23}

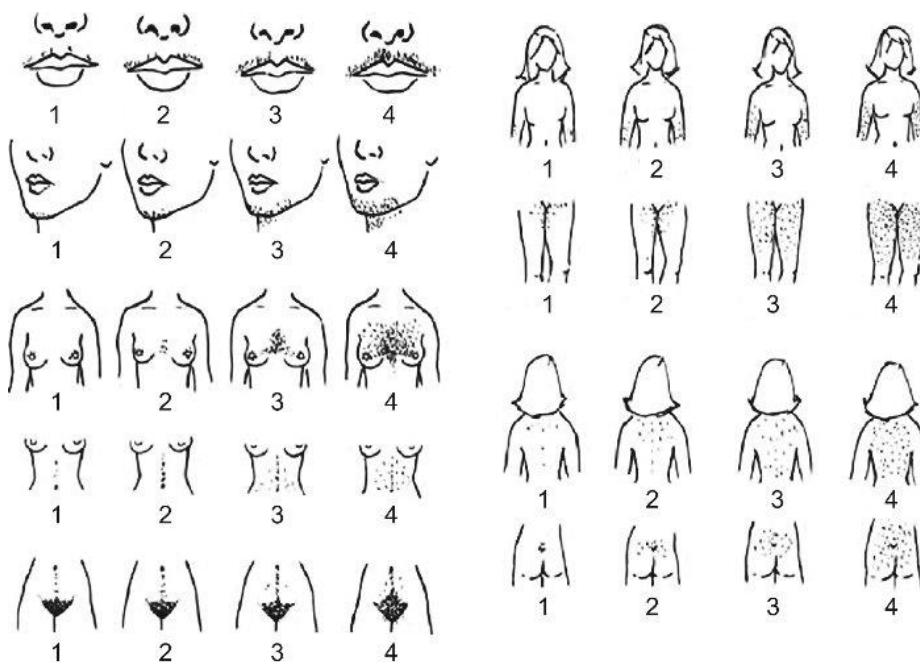


Figura 1. Escala de Ferriman-Gallwey.

Los andrógenos juegan un papel fundamental para determinar el tipo y la distribución del pelo. En el folículo piloso, la testosterona es convertida por la enzima 5-alfa-reductasa a dihidrotestosterona, la cual se encarga de convertir el vello en pelo terminal. Se ha visto que las mujeres hirsutas tienen un aumento en la actividad de la 5-alfa-reductasa en los folículos pilosos.^{24, 25} El exceso de andrógenos circulantes en mujeres con síndrome de ovario poliquístico, puede generar crecimiento de pelo terminal en áreas que normalmente no son sensibles a los andrógenos, particularmente, la cara, el cuello, el pecho y el abdomen inferior.²⁶

La prevalencia del hirsutismo en pacientes con síndrome de ovario poliquístico varía según la raza y la región geográfica, y ha sido reportada en los estudios de Lowenstein (2006)²⁷, y de Falsetti, *et al* (2002)²⁸, en un intervalo entre 40 y 82%. Por su parte, en el estudio de Ozdemir, *et al* (2010)²⁹, se observó una prevalencia de 73.9% y una asociación negativa con la edad para el hirsutismo.

En los estudios de Falsetti, *et al* (2002)²⁸ y de Borgia, *et al* (2004)³⁰, se encontró que el hirsutismo en pacientes con síndrome de ovario poliquístico está asociado con niveles elevados de andrógenos, obesidad y resistencia a la insulina y con niveles bajos de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG). Asimismo, en el estudio de Ozdemir, *et al* (2010)²⁹, se observó una asociación positiva del hirsutismo con niveles elevados de testosterona total, colesterol total y glucosa en ayuno. Estos resultados sugieren que las pacientes con síndrome de ovario poliquístico y con hirsutismo pueden presentar algunas alteraciones bioquímicas y metabólicas. Falsetti, *et al* (2002)²⁸, observaron alteraciones en el metabolismo de la glucosa asociados con hirsutismo en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

Acné y seborrea.

El acné se presenta en cerca de 10% a 43% de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico. El acné vulgar es común en la pubertad como manifestación de la actividad androgénica; sin embargo, el acné persistente, grave o de inicio tardío (en mayores de 25 años) debe hacer sospechar la presencia de síndrome de ovario

poliquístico.⁵ Los andrógenos aumentan la producción de sebo por las glándulas sebáceas y causan alteraciones de la queratinización folicular, lo cual favorece la aparición de acné. Múltiples estudios han demostrado una correlación positiva entre la gravedad del acné y los niveles de andrógenos séricos.³¹⁻³⁵ Sin embargo, dado que muchos de los pacientes con acné tienen niveles normales de los andrógenos séricos, se ha sugerido que los andrógenos producidos y secretados localmente en la glándula sebácea juegan un papel fundamental en la patogénesis de esta manifestación, ya sea por una hipersensibilidad del folículo a los andrógenos o por una hiperactividad de las enzimas productoras de andrógenos en la glándula sebácea.^{5,15}

En los estudios realizados por Chang, Knochenhauer, Bartolucci y Azziz (2005)³⁶, Jones, *et al* (2004)³⁷ y Azziz, *et al* (2004)³⁸, la prevalencia de acné en las mujeres con síndrome de ovario poliquístico fue reportada en un intervalo de 9.8 a 34%. Por su parte en el estudio realizado por Ozdemir, *et al* (2010)²⁹, la prevalencia fue más alta con un 53%. Por otra parte, en los estudios de Thiboutot, *et al* (1999)³⁹ y de Walton, *et al* (1995)⁴⁰, se encontró una correlación positiva entre el acné y niveles elevados de testosterona, y una correlación negativa entre acné con los niveles de SHBG. Asimismo, en el estudio de Ozdemir, *et al* (2010)²⁹, se encontró una asociación positiva entre los niveles de testosterona libre y de DHEAS con la presencia de acné en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. Aunque los andrógenos juegan un papel importante en la fisiopatología del acné, otros factores como las alteraciones en la composición de los lípidos y el *Propionibacterium acnes* son también importantes en el desarrollo del acné.

En cuanto a la seborrea, en el estudio de Ozdemir, *et al* (2010)²⁹, se observó una prevalencia de 34.7% en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. En este mismo estudio se observó una asociación positiva, realizada mediante análisis multivariado, con niveles elevados de testosterona libre, glucosa en ayuno e insulina.

Es importante recalcar que además de los andrógenos, también la predisposición genética, el clima y los factores emocionales son factores

importantes en el desarrollo y presencia de la seborrea. Además, también puede estar asociada con dermatitis seborreica, acné vulgar y alopecia androgénica que no estén relacionados con síndrome de ovario poliquístico.

Alopecia androgénica.

La alopecia androgénica es menos frecuente en mujeres con síndrome de ovario poliquístico, a pesar de ser un marcador de hiperandrogenismo. En una cohorte de 950 mujeres remitidas por hiperandrogenismo clínico, de las cuales 72% tenían síndrome de ovario poliquístico, se encontró que 3.2% presentaban alopecia androgénica.⁴¹ En otro estudio se evaluó a 109 mujeres con alopecia moderada a grave y se encontró que la prevalencia de hiperandrogenismo era de 38.5%. De las pacientes con hiperandrogenismo, 43% cumplían con los criterios para síndrome de ovario poliquístico.⁴²

La alopecia androgénica con patrón femenino típicamente se caracteriza por la miniaturización del pelo en la corona y en la zona frontal, con preservación de la línea de implantación y en algunos casos puede comprometer la zona parietal.⁴³ En los casos en los cuales la alopecia se asocia a hirsutismo, acné grave, acantosis nigricans, irregularidades menstruales o galactorrea, es necesario hacer exámenes de laboratorio para investigar asociaciones con otros trastornos endócrinos.⁴⁴

En los estudios de Azziz, *et al* (2004)³⁸, y de Cela, *et al* (2003)⁴⁵, la prevalencia de síndrome de ovario poliquístico en pacientes con alopecia androgénica fue de 67 y 77.8%. Por su parte, en el estudio de Ozdemir, *et al* (2010)²⁹, se observó una prevalencia de alopecia androgénica en pacientes con síndrome de ovario poliquístico del 34.7%, con una asociación negativa de la alopecia con los niveles de testosterona libre, colesterol LDL e insulina en ayuno. Al contrario, en el estudio de Cela, *et al* (2003)⁴⁵, se observó una asociación positiva de alopecia androgénica con niveles séricos elevados de andrógenos en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

Acantosis nigricans.

La acantosis nigricans se define como una dermatosis poco frecuente caracterizada por placas hiperqueratósicas de bordes mal definidos, hiperpigmentadas color café-grisáceas, de superficie afelpada y con acentuación de las marcas cutáneas localizadas en la región posterolateral del cuello, axilas, ingle y región inframamaria. Se considera un marcador de resistencia a la insulina y, aunque puede estar asociada a neoplasias, medicamentos como el ácido nicotínico o ciertos síndromes genéticos, lo más frecuente es que se presente en pacientes con obesidad e hiperinsulinemia. Cuando la acantosis nigricans compromete las mucosas y las uniones mucocutáneas, se debe descartar un proceso maligno asociado.⁴⁶

En mujeres con síndrome de ovario poliquístico, puede presentarse hasta en 50% de las pacientes obesas y en 5% a 10% de las pacientes delgadas. El mecanismo por el cual la insulina produce acantosis nigricans es desconocido. Al parecer, la hiperinsulinemia, que resulta como un mecanismo compensatorio secundario a la resistencia a la insulina, actúa como un factor de crecimiento al estimular los receptores de la insulina y los receptores de crecimiento insulinoides 1 y 2 localizados en los queratinocitos, en los fibroblastos dérmicos o en ambos.⁴⁷

En el estudio de Ozdemir, *et al* (2010)²⁹, se observó una prevalencia de acantosis nigricans en pacientes con síndrome de ovario poliquístico del 5.2%, con una asociación positiva, mediante análisis univariado, con los niveles de LH, prolactina, testosterona total, testosterona libre y HOMA.

Diagnóstico diferencial.

El principal diagnóstico diferencial del síndrome de ovario poliquístico es con la hiperplasia suprarrenal congénita no clásica, que se presenta en menos de 5% de las mujeres con hiperandrogenismo en la población general. La deficiencia enzimática más común (>95% de los casos) es de la 21-hidroxilasa. Las formas no clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita pueden ser asintomáticas o sintomáticas. Las formas sintomáticas constituyen un espectro fenotípico que

puede manifestarse en la infancia con crecimiento acelerado, pubarca precoz y un cuadro virilizante progresivo. Sin embargo, con mayor frecuencia, las manifestaciones son atenuadas y se detectan durante la adolescencia con síntomas de hiperandrogenismo, hirsutismo, irregularidades menstruales e infertilidad. La hiperplasia suprarrenal congénita no clásica es clínicamente similar al síndrome de ovario poliquístico y sólo se hace su diagnóstico diferencial por la medición de la 17α -hidroxiprogesterona y del sulfato de dehidroepiandrosterona en los primeros días de un ciclo menstrual espontáneo o inducido.⁴⁸ Los tumores secretores de andrógenos están presentes solamente en 0.2% de las mujeres con hiperandrogenismo. Su diagnóstico oportuno es muy importante porque más de la mitad de estos tumores son malignos. En general, estas mujeres presentan signos más pronunciados de virilización.⁶ El síndrome de Cushing, la acromegalia y la disfunción tiroidea, también son causas de hiperandrogenismo pero, generalmente, se presentan junto con otras manifestaciones características de estas entidades.⁴⁹ El consumo de valproato, esteroides anabólicos y o danazol, debe considerarse en el diagnóstico diferencial de mujeres con acné e hirsutismo, particularmente si son atletas o padecen de endometriosis.⁵⁰

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las manifestaciones dermatológicas del síndrome de ovario poliquístico (hirsutismo, acné, seborrea, alopecia androgénica y acantosis nigricans) pueden proporcionar pistas o hallazgos clínicos tempranos para el reconocimiento y diagnóstico oportuno del síndrome de ovario poliquístico.

Al establecer si existe asociación o no de las manifestaciones dermatológicas con los marcadores bioquímicos y metabólicos en pacientes con síndrome de ovario poliquístico se podrá realizar un diagnóstico oportuno y al mismo tiempo un tratamiento adecuado de la enfermedad.

El presente proyecto de investigación tendrá impacto principalmente en la calidad de vida de las pacientes que se ven afectadas por la presencia del síndrome de ovario poliquístico al reconocer de manera oportuna las manifestaciones dermatológicas de la enfermedad, y evitar la aparición y progresión de múltiples secuelas a nivel reproductivo, metabólico, cardiovascular, psicológico y neoplásico.

JUSTIFICACIÓN

El síndrome de ovario poliquístico es una de las enfermedades endócrinas más frecuentes en mujeres en edad reproductiva y se asocia a largo plazo a múltiples secuelas a nivel reproductivo, metabólico, cardiovascular, psicológico y neoplásico, en especial si la condición no es reconocida ni tratada oportunamente.

Las manifestaciones dermatológicas del síndrome de ovario poliquístico (hirsutismo, acné, seborrea, alopecia androgénica y acantosis nigricans) juegan un papel importante en el diagnóstico y constituyen una parte sustancial de los síntomas experimentados por las mujeres con este síndrome.

Dichas manifestaciones dermatológicas pueden proporcionar pistas o hallazgos clínicos tempranos para el reconocimiento y diagnóstico oportuno del síndrome de ovario poliquístico.

Por lo anterior, resulta fundamental establecer si existe asociación o no de las manifestaciones dermatológicas con los marcadores bioquímicos y metabólicos en pacientes con síndrome de ovario poliquístico para poder realizar un diagnóstico oportuno y al mismo tiempo un tratamiento adecuado de dicha enfermedad.

OBJETIVOS

Objetivo General:

Determinar la asociación de las manifestaciones dermatológicas con los marcadores bioquímicos y metabólicos en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

Objetivo Particular:

Identificar cuáles son las principales manifestaciones dermatológicas en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico que acuden al Servicio de Biología de la Reproducción Humana.

HIPÓTESIS

El hirsutismo, acné vulgar, seborrea, alopecia androgénica y acantosis nigricans se asocian con marcadores bioquímicos de hiperandrogenismo en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

El hirsutismo, acné vulgar, seborrea, alopecia androgénica y acantosis nigricans se asocian con marcadores bioquímicos y metabólicos de dislipidemia y con el síndrome metabólico en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

DISEÑO DE INVESTIGACIÓN Y TIPO DE ESTUDIO

El diseño del estudio es con enfoque cuantitativo ya que utiliza la recolección de datos para determinar la asociación de las manifestaciones dermatológicas con los marcadores bioquímicos y metabólicos en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

El diseño es de tipo observacional, transversal, descriptivo, ambispectivo y abierto ya que se estudia a un grupo de mujeres con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico y las manifestaciones dermatológicas que presentan así como su asociación con los marcadores bioquímicos y metabólicos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Muestra: Grupo de mujeres con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico.

Universo de Población: Todas las pacientes que acudan por primera vez al Servicio de la Biología de la Reproducción Humana del Hospital Juárez de México con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico.

Tipo de muestra: Aleatoria simple.

Tamaño de la muestra: Todas las pacientes que acudan a consulta de primera vez en la clínica de Ginecología Endocrinológica del servicio de Biología de la Reproducción Humana con el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico por los criterios de Rotterdam (2003), durante un periodo de tiempo de 6 meses y con una muestra mínima de por lo menos 100 pacientes.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Criterios de Inclusión:

1. Todas aquellas pacientes en edad reproductiva entre los 17 y los 40 años, que acudan a consulta de primera vez a la clínica de Ginecología Endocrinológica del servicio de Biología de la Reproducción Humana.
2. Todas las pacientes que cumplan con el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico (SOP) por los criterios de Rotterdam (2003).
3. Todas las pacientes que acudan a consulta de primera vez durante el periodo de tiempo comprendido entre el 1° de julio y el 31 de diciembre de 2013.

Criterios de Exclusión:

1. Pacientes que acuden de manera subsecuente y con el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico a la clínica de Ginecología Endocrinológica del servicio de Biología de la Reproducción Humana.
2. Pacientes con el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico que hayan recibido cualquier tipo de tratamiento médico o farmacológico previo a su ingreso a la clínica de Ginecología Endocrinológica del servicio de Biología de la Reproducción Humana.
3. Pacientes que no cumplan con el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico por los Criterios de Rotterdam (2003).

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

DEFINICIONES OPERACIONALES DE LAS VARIABLES DE ESTUDIO		
Variable	Indicador	Definición
1) Edad	Años	Independiente, Cuantitativa, Continua
2) Índice de Masa Corporal	Kg/m ²	Independiente, Cuantitativa, Continua Es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m ²).
3) Estado nutricional	<ul style="list-style-type: none"> - Bajo peso - Peso normal - Sobrepeso - Obesidad 	Independiente, Cualitativa, Ordinal <u>Bajo peso</u> : < 18 Kg/m ² <u>Peso normal</u> : 18-24.9Kg/m ² <u>Sobrepeso</u> : 25-29.9Kg/m ² <u>Obesidad</u> : > 30Kg/m ²
4) Patrón menstrual	Sí o No	Independiente, Cualitativa, Nominal <u>Eumenorrea</u> : Ciclos menstruales cada 25 a 34 días, de 4 a 9 días de duración y con una cantidad de 5 a 80ml. <u>Oligomenorrea</u> : Duración del ciclo menstrual < 3 días. <u>Polimenorrea</u> : Duración del ciclo menstrual > 10 días. <u>Opsomenorrea</u> : Ciclos menstruales cada 35 días o más. <u>Proiomenorrea</u> : Ciclos menstruales cada 21 días o menos. <u>Hipomenorrea</u> : Sangrado menstrual < 5ml. <u>Hipermenorrea</u> : Sangrado menstrual > 80ml. <u>Amenorrea</u> : Ausencia de la menstruación por 90 días o más.
5) Hiperandrogenemia	Sí o No	Independiente, Cualitativa, Nominal <u>Hiperandrogenemia</u> : niveles de andrógenos séricos por encima del límite superior normal: Testosterona total: 0.2-0.8ng/ml Testosterona libre: 0.6-3pg/ml Androstenediona: 0.5-2.7ng/ml 17 α Hidroxiprogesterona: 0.5-2ng/ml DHEA: 2-9 μ g/ml DHEA-S: 50-275mcg/dl ó < 2,700 ng/ml
6) Morfología ovárica por ultrasonografía	Normal o Anormal	Independiente, Cualitativa, Nominal <u>Anormal</u> : Presencia de más de 12 folículos subcorticales de 2 a 9mm, y/o un volumen ovárico > 10cc.
7) Comorbilidades:	Sí o No	Independiente, Cualitativa, Nominal <u>Hipertensión arterial</u> : dos tomas de

<ul style="list-style-type: none"> - Diabetes Mellitus - Resistencia a insulina - Síndrome Metabólico 	<p style="text-align: center;">Sí o No</p> <p style="text-align: center;">Sí o No</p> <p style="text-align: center;">Sí o No</p>	<p>tensión arterial braquial con 6 horas de diferencia \geq a 140/90mmHg, o con tratamiento antihipertensivo.</p> <p><u>Diabetes Mellitus</u>: dos tomas de glucosa sérica en ayunas \geq 126 mg/dl con o sin síntomas de diabetes o con administración de hipoglucemiantes orales o terapia insulínica, ó \geq 200 mg/dl en una toma al azar, ó HbA1c $>$6.5%.</p> <p><u>Resistencia a la insulina</u>: presencia de acantosis nigricans, glucosa sérica en ayunas de 100–125 mg/dl, glucosa sérica post carga con 75 gramos glucosa entre 140 – 199 mg/dl, insulina sérica $>$ 30U, HOMA $>$2.6.</p> <p><u>Síndrome Metabólico</u>: obesidad abdominal en mujeres $>$ 88cm, triglicéridos \geq 150mg/dl, HDL-C $<$ 50mg/dl, presión arterial \geq 130/85mmHg, glucosa en ayuno \geq 100mg/dl.</p>
<p>8) Manifestaciones dermatológicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hirsutismo - Acné vulgar - Seborrea - Acantosis nigricans - Alopecia androgénica 	<p style="text-align: center;">Sí o No</p> <p style="text-align: center;">Sí o No</p> <p style="text-align: center;">Sí o No</p> <p style="text-align: center;">Sí o No</p> <p style="text-align: center;">Sí o No</p>	<p style="text-align: center;">Dependiente, Cualitativa, Nominal</p> <p><u>Hirsutismo</u>: presencia de una cantidad excesiva de vello en áreas de distribución masculina, determinada mediante la escala de Ferriman-Gallwey con una puntuación mayor o igual a 8 puntos.</p> <p><u>Acné vulgar</u>: presencia de comedones en la cara, el cuello, parte superior del pecho, espalda superior y porción superior de los brazos.</p> <p><u>Seborrea</u>: presencia de grasa o piel grasosa y brillante en los pliegues nasolabiales, la frente y/o detrás de las orejas y el cabello.</p> <p><u>Acantosis nigricans</u>: presencia de placas hiperqueratóticas, hiperpigmentadas color café-grisáceas, de superficie afelpada y con acentuación de las marcas cutáneas localizadas en la región posterolateral del cuello, axilas, ingle y región inframamaria.</p> <p><u>Alopecia androgénica</u>: se evaluó como una miniaturización o ausencia del pelo en la corona y/o en la zona frontal de la cabeza.</p>

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La descripción de los resultados se realizará a través de medidas de dispersión y medidas de tendencia central.

El análisis de las variables para determinar la asociación entre las manifestaciones dermatológicas y los diferentes marcadores bioquímicos y metabólicos, se realizó mediante modelos de regresión lineal bivariados y coeficiente de correlación de *Spearman* (ρ). Para dicho análisis se utilizó el programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) en su versión 17.0.

Se consideró un valor estadísticamente significativo con una $p < 0.05$.

RESULTADOS

En total se estudiaron a 100 pacientes quienes cumplieron con los criterios de inclusión al protocolo, durante el periodo comprendido entre los meses de julio a diciembre de 2013.

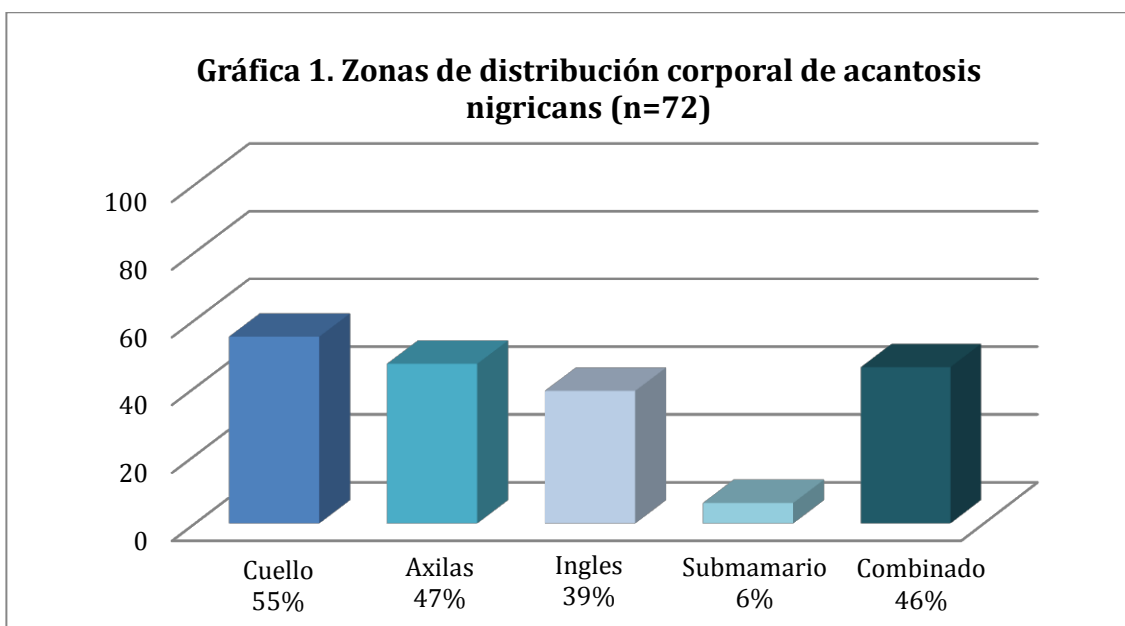
El promedio de edad de las pacientes fue de 26 años, con una edad mínima de 17 años y edad máxima de 40 años.

En cuanto a la composición corporal de las pacientes (Cuadro 1), la talla promedio fue de 156cm, con un valor mínimo de 140cm y valor máximo de 174cm. En cuanto al peso el promedio fue de 72.6kg, con un valor mínimo de 44kg y un valor máximo de 129kg. El índice cintura-cadera fue en promedio de 0.89 (0.70-1.20), con medición de cintura en promedio de 93.9cm (65-128cm) y medición de cadera en promedio de 104.7cm (82-148cm); la cintura mayor de 88cm se observó en el 64% de las pacientes.

Cuadro 1. Composición corporal de las pacientes (n=100).	
Características	Promedio (min – máx)
Talla (cm)	156 (140-174)
Peso (kg)	72.6 (44-129)
Cintura (cm)	93.9 (65-128)
Cadera (cm)	104.7 (82-148)
Índice cintura-cadera	0.89 (0.70-1.20)
Índice de masa corporal (kg/m ²):	29.4 (17.9-46.8)
Normal	25%
Sobrepeso	30%
Obesidad Grado I	28%
Obesidad Grado II	11%
Obesidad Grado III	6%

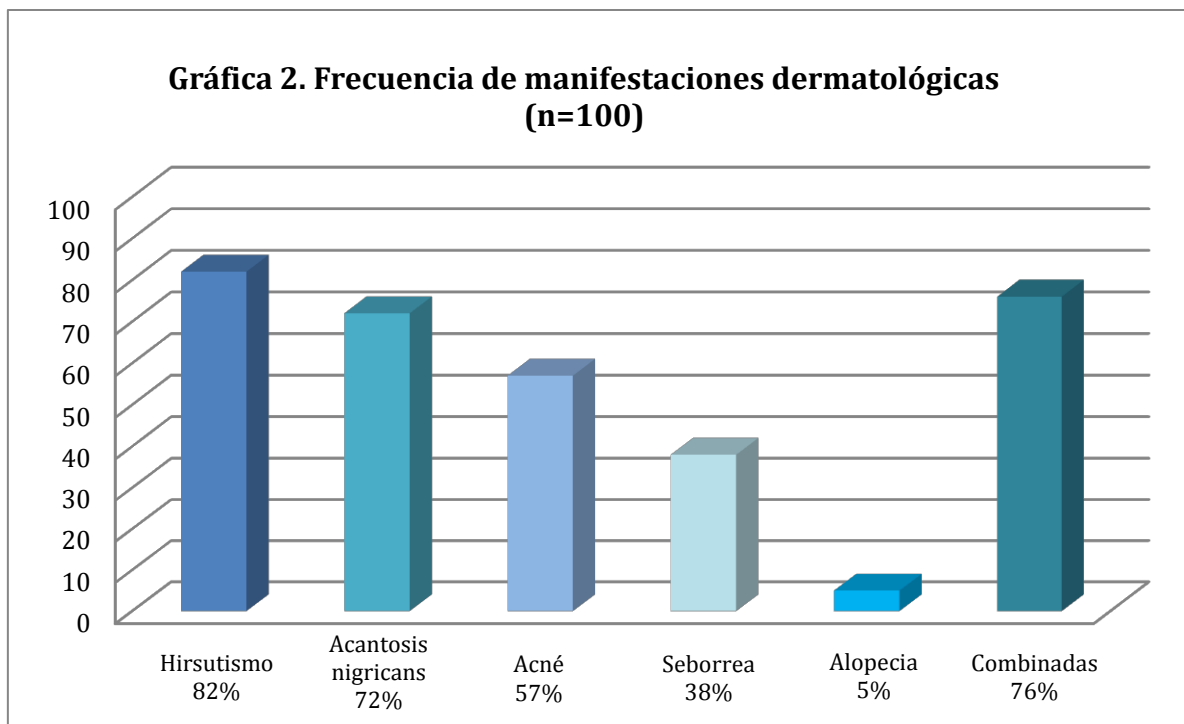
En cuanto al patrón del sangrado menstrual de las pacientes, se observó eumenorrea en el 4% y opsomenorrea en el 96% de los casos.

La presencia de acantosis nigricans se observó en el 72% de las pacientes, con predominio de zonas de distribución corporal que se describe en la Gráfica 1.



En cuanto a la presencia de hiperandrogenismo clínico, el hirsutismo fue valorado utilizando la escala de Ferriman-Gallwey observándose en las pacientes un promedio de 12 puntos, con un puntaje mínimo de 2 y un puntaje máximo de 30.

En cuanto a las manifestaciones dermatológicas, se observó la presencia de hirsutismo en el 82%, acantosis nigricans en el 72%, acné en el 57%, seborrea en el 38% y alopecia en el 5% de las pacientes; se observó además una combinación de dos o más manifestaciones cutáneas en el 76% de las pacientes (Gráfica 2).



En relación a los parámetros de laboratorio que evalúan el metabolismo de los carbohidratos (Cuadro 2), se observaron niveles séricos de glucosa en promedio de 91mg/dl y niveles de insulina en promedio de 17.4 μ IU/ml. Para determinar la presencia de resistencia a la insulina en las pacientes, se utilizó el Modelo de Evaluación Homeostática (*Homeostasis Model Assessment*, HOMA) el cual fue en promedio de 3.9, observándose un valor indicativo de resistencia a la insulina por arriba de 2.6 en el 59% de las pacientes.

Cuadro 2. Evaluación de parámetros de laboratorio para el metabolismo de los carbohidratos.		
Parámetro	Promedio (n=100)	Valores mínimo - máximo
Glucosa sérica en ayuno (mg/dl)	91	66 - 219
Insulina sérica (μ IU/ml)	17.4	2 - 72.5
HOMA (valor)	3.9	0.4 – 17.3
Resistencia a la insulina *	59%	

*HOMA > 2.6
Fuente: Expedientes clínicos HJM.

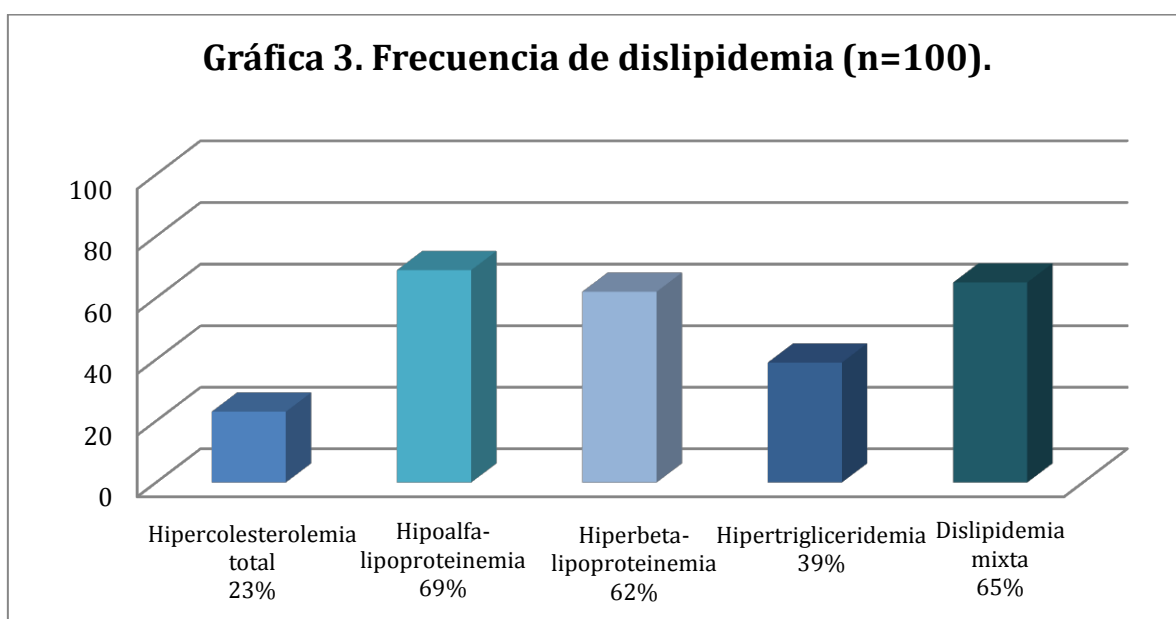
En relación a los parámetros de laboratorio que evalúan el metabolismo de los lípidos (Cuadro 3), se les realizó perfil de lípidos a las pacientes observándose los siguientes resultados: niveles séricos de colesterol total en

promedio de 176mg/dl, colesterol-HDL promedio de 45mg/dl, colesterol-LDL promedio de 110mg/dl y triglicéridos en promedio de 147mg/dl.

Cuadro 3. Evaluación del perfil de lípidos.		
Parámetro	Promedio (n=100)	Valores mínimo - máximo
Colesterol total (mg/dl)	176	109 – 374
Colesterol-HDL (mg/dl)	45	19 – 99
Colesterol-LDL (mg/dl)	110	50 – 366
Triglicéridos (mg/dl)	147	48 – 422

Fuente: Expedientes clínicos HJM.

De acuerdo a los valores obtenidos en el perfil de lípidos, se observó algún tipo de dislipidemia en el 88% de las pacientes, de las cuales el 23% presentó hipercolesterolemia total, 69% hipoalfalipoproteinemia (\downarrow HDL), 62% hiperbetalipoproteinemia (\uparrow LDL) y el 39% hipertrigliceridemia (Gráfica 3). En el 65% de los casos se observó dislipidemia mixta.

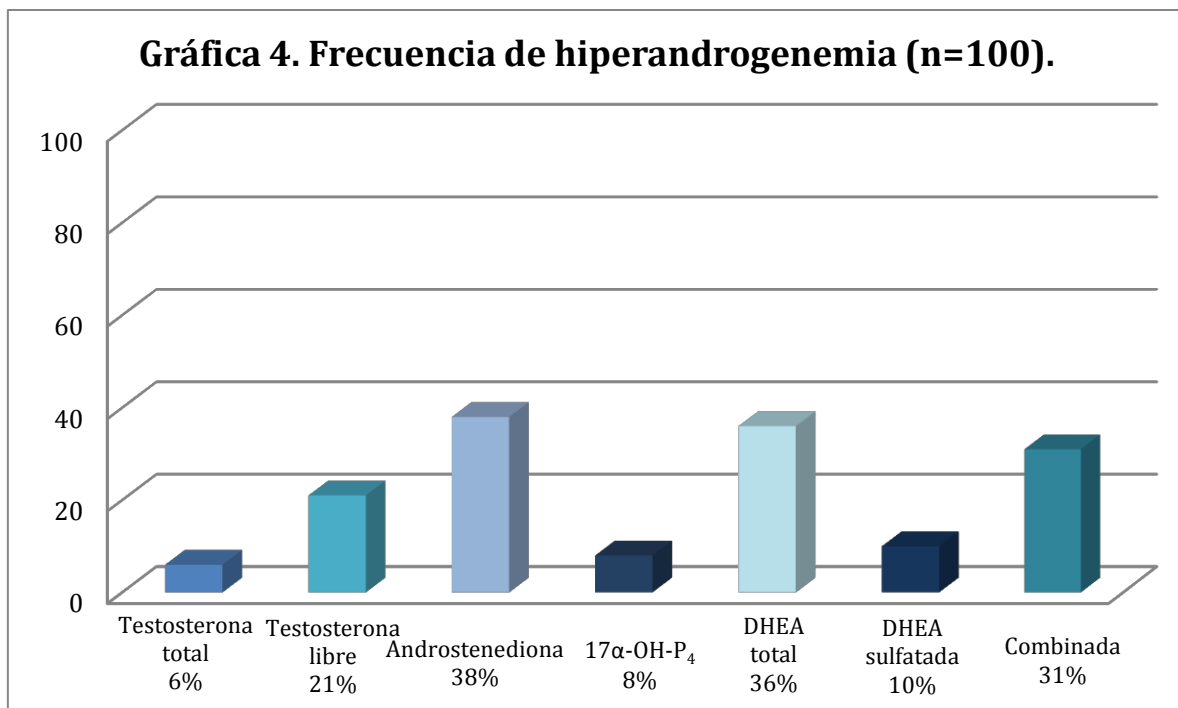


Para determinar la presencia de hiperandrogenemia en las pacientes, se les realizó perfil de andrógenos observándose los siguientes resultados (Cuadro 4): niveles séricos de androstenediona en promedio de 2.54ng/ml, testosterona total (TT) promedio de 0.46ng/ml, testosterona libre (TL) promedio de 2.09pg/ml, 17 α -hidroxiprogesterona (17 α -OHP₄) promedio de 1.13ng/ml,

dehidroepiandrosterona total (DHEA) en promedio de 8.53µg/ml y dehidroepiandrosterona sulfatada (DHEA-S) en promedio de 1,730ng/ml.

Cuadro 4. Evaluación del perfil de andrógenos.		
Parámetro	Promedio (n=100)	Valores mínimo - máximo
Androstenediona (ng/ml)	2.54	0.24 – 9.8
Testosterona total (ng/ml)	0.46	0.10 – 1.57
Testosterona libre (pg/ml)	2.09	0.1 – 20
17α-hidroxiprogesterona (ng/ml)	1.13	0.1 – 9.5
Dehidroepiandrosterona total (µg/ml)	8.53	0.8 – 25
Dehidroepiandrosterona sulfatada (ng/ml)	1,730	357 – 5,397
Fuente: Expedientes clínicos HJM.		

De acuerdo a los valores obtenidos en el perfil de andrógenos, se observó algún tipo de hiperandrogenemia en el 61% de las pacientes, de las cuales el 6% presentó testosterona total elevada (>0.8ng/ml), el 21% presentó testosterona libre elevada (>3.0pg/ml), el 38% presentó androstenediona elevada (>2.7ng/ml), el 8% presentó 17α-hidroxiprogesterona elevada mayor de 2ng/ml pero ninguna por arriba de los 10ng/ml (valor diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita tardía), el 36% presentó dehidroepiandrosterona total elevada (>9µg/ml) y el 10% presentó dehidroepiandrosterona sulfatada elevada (>2,700ng/ml). En el 31% de las pacientes se observó una hiperandrogenemia combinada (Gráfica 4).



En relación a los volúmenes ováricos, se observó la presencia de un volumen mayor a 10cc en al menos uno de los ovarios en el 80% de los casos, de los cuales el volumen ovárico derecho fue en promedio de 12.9cc (2.3-33) y el volumen ovárico izquierdo fue en promedio de 11.4cc (2.1-23). El volumen promedio de la suma de ambos ovarios fue de 18.5cc (3.8-43.0). Se observó volumen mayor a 10cc en ambos ovarios en el 45% de los casos (Cuadro 5).

Cuadro 5. Determinación de los volúmenes ováricos (n=100).

Parámetro	Promedio	Mínimo - máximo
Ovario derecho	12.9cc	2.3 – 33.0cc
Ovario izquierdo	11.4cc	2.1 – 23.0cc
Volumen mayor a 10cc:		80%
Unilateral		35%
Bilateral		45%

Fuente: Expedientes clínicos HJM.

El diagnóstico de Síndrome Metabólico se determinó con la presencia de por lo menos 3 de los criterios diagnósticos de las Guías ATP III (*Adult Treatment Panel III*) y se observaron los siguientes resultados: circunferencia abdominal mayor a 88cm en el 64%, glucosa sérica en ayuno mayor a

100mg/dl en el 16%, presión arterial por arriba de 130/85mmHg en el 5%, colesterol HDL <50mg/dl en el 67% y triglicéridos >150mg/dl en el 36% de las pacientes; como resultado se diagnosticó Síndrome Metabólico en el 33% de los casos (Cuadro 6).

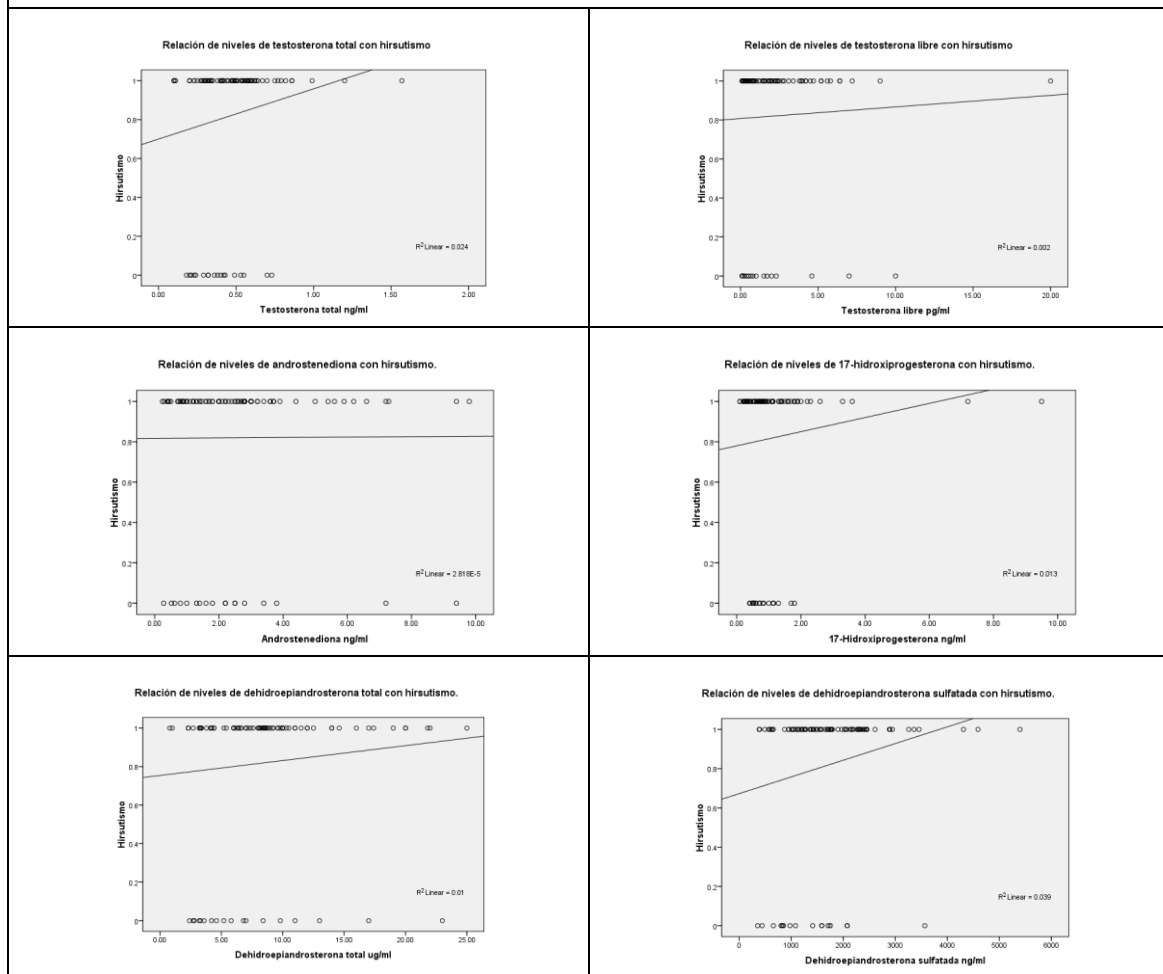
Cuadro 6. Evaluación de los criterios diagnósticos para Síndrome Metabólico.	
Criterio	Frecuencia (n=100)
Colesterol-HDL <50 mg/dl	67%
Circunferencia abdominal >88 cm	64%
Triglicéridos >150 mg/dl	36%
Glucosa sérica en ayuno >100 mg/dl	16%
Presión arterial >130/85 mmHg	5%
Diagnóstico de Síndrome Metabólico *	33%
*Se determinó por presencia de al menos 3 de los criterios de las Guías del ATP III. Fuente: Expedientes clínicos HJM.	

Ahora bien, para poder determinar la existencia de una asociación entre las manifestaciones dermatológicas (hirsutismo, acné, seborrea, alopecia y acantosis nigricans) con los diferentes parámetros de laboratorio evaluados, se utilizaron modelos de regresión lineal bivariante y el coeficiente de correlación de *Spearman (rho)*, tomando un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Correlación entre manifestaciones dermatológicas e hiperandrogenemia.

La asociación entre el hirsutismo con los niveles séricos de andrógenos, obtenida mediante modelos de regresión lineal bivariante se muestra en el Cuadro 7 y mediante el coeficiente de correlación de *Spearman (rho)* se muestra en el Cuadro 8.

Cuadro 7. Modelos de regresión lineal entre hirsutismo y niveles séricos de andrógenos.



Cuadro 8. Correlación del hirsutismo con los niveles séricos del perfil de andrógenos.

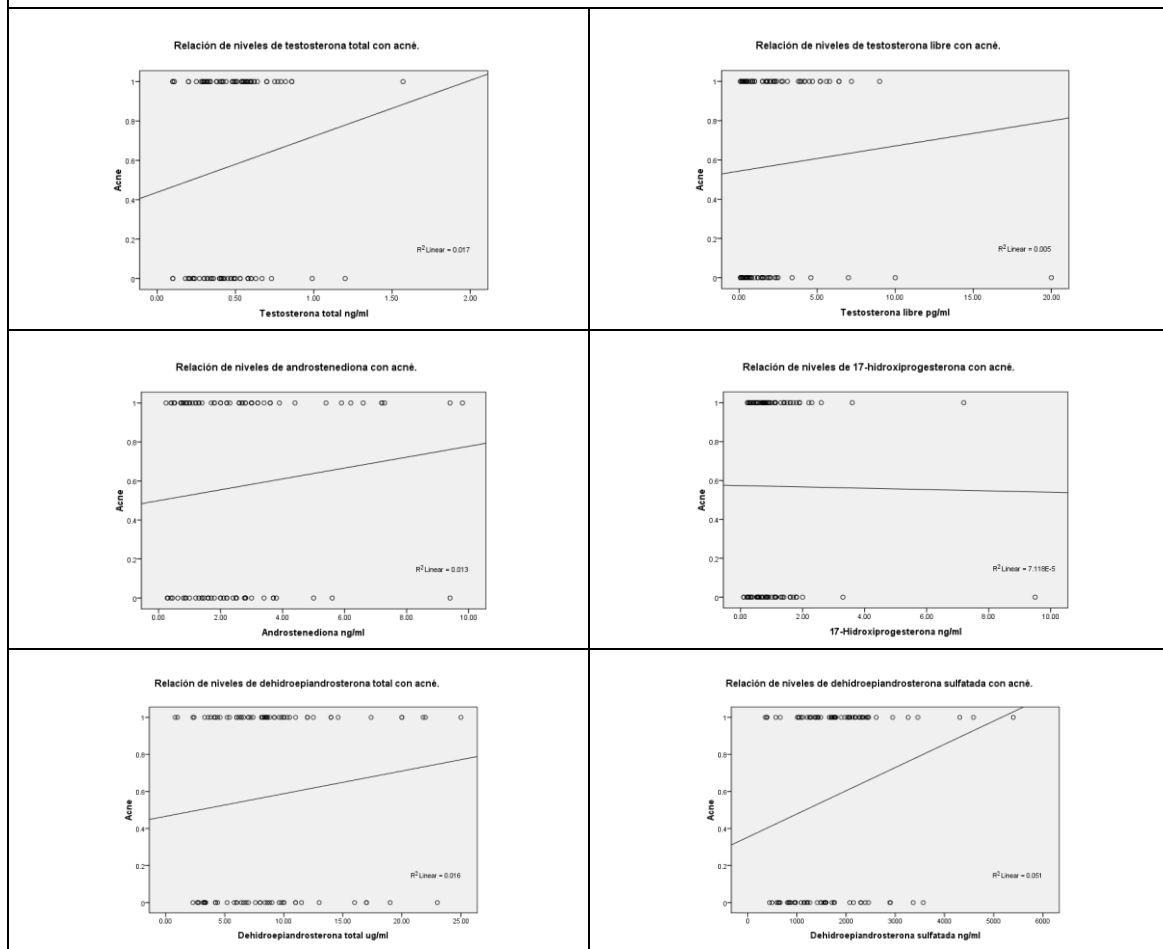
Parámetro	<i>rho</i> de Spearman	Valor de <i>p</i>
Testosterona total	0.175	0.082
Testosterona libre	0.129	0.202
Androstenediona	0.051	0.611
17 α -hidroxiprogesterona	0.088	0.382
Dehidroepiandrosterona total	0.160	0.113
Dehidroepiandrosterona sulfatada	0.229	0.022*

* La correlación es significativa con $p < 0.05$.

Fuente: Expedientes clínicos HJM.

La asociación entre el acné con los niveles séricos de andrógenos, obtenida mediante modelos de regresión lineal bivariable se muestra en el Cuadro 9 y mediante el coeficiente de correlación de *Spearman* (*rho*) se muestra en el Cuadro 10.

Cuadro 9. Modelos de regresión lineal entre acné y niveles séricos de andrógenos.



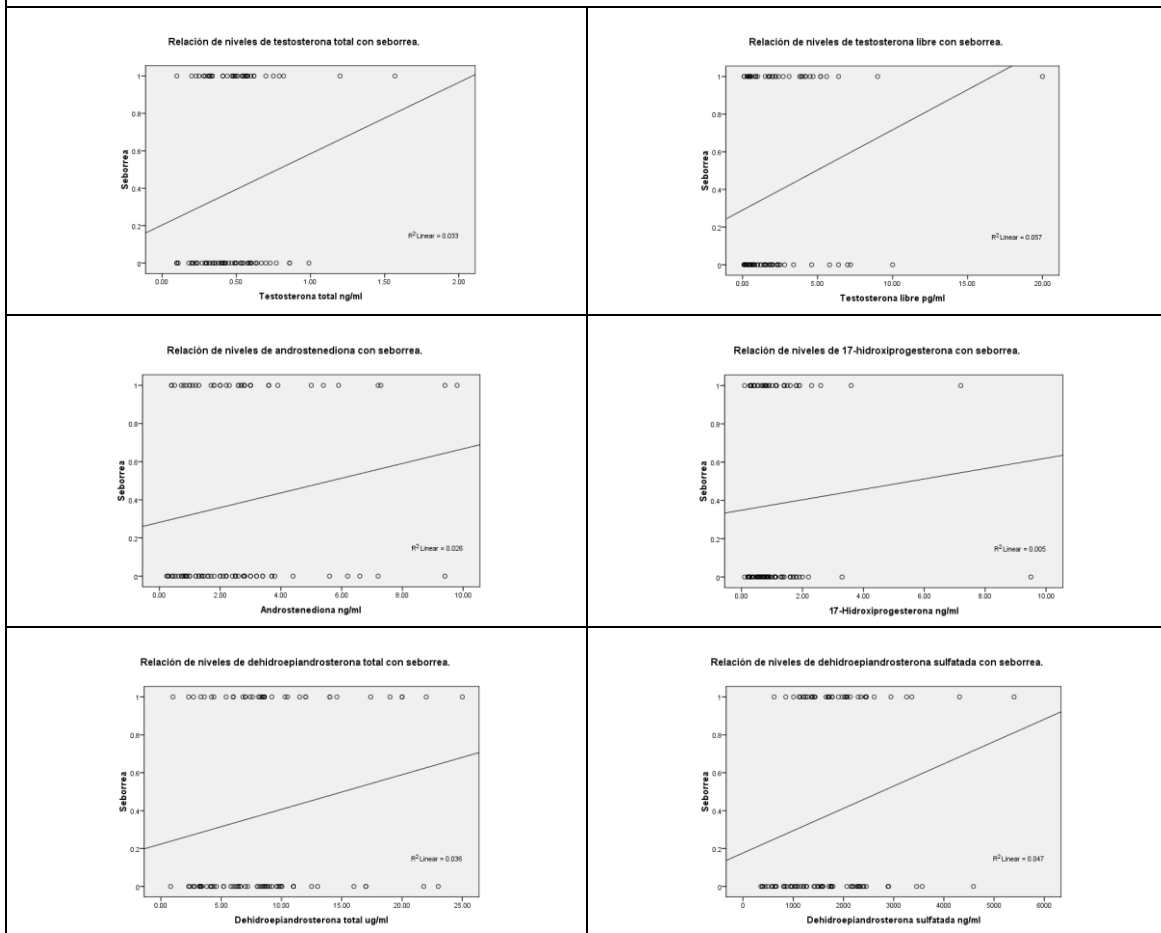
Cuadro 10. Correlación del acné con los niveles séricos del perfil de andrógenos.

Parámetro	ρ de Spearman	Valor de p
Testosterona total	0.161	0.109
Testosterona libre	0.194	0.053
Androstenediona	0.057	0.573
17 α -hidroxiprogesterona	0.041	0.686
Dehidroepiandrosterona total	0.157	0.119
Dehidroepiandrosterona sulfatada	0.251	0.012*

* La correlación es significativa con $p < 0.05$.
Fuente: Expedientes clínicos HJM.

La asociación entre seborrea con los niveles séricos de andrógenos, obtenida mediante modelos de regresión lineal bivariable se muestra en el Cuadro 11 y mediante el coeficiente de correlación de *Spearman* (ρ) se muestra en Cuadro 12.

Cuadro 11. Modelos de regresión lineal entre seborrea y niveles séricos de andrógenos.



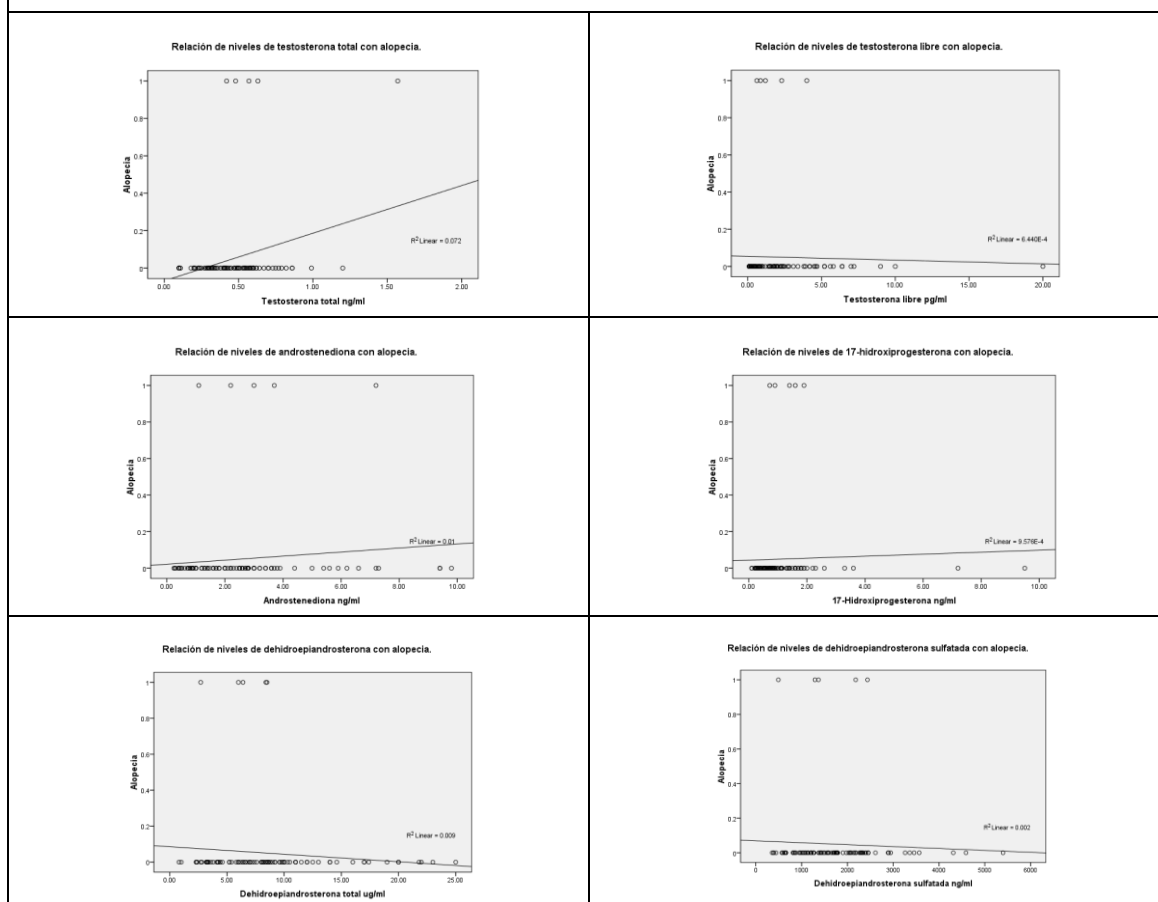
Cuadro 12. Correlación de seborrea con los niveles séricos del perfil de andrógenos.

Parámetro	<i>rho</i> de Spearman	Valor de <i>p</i>
Testosterona total	0.146	0.148
Testosterona libre	0.268	0.007*
Androstenediona	0.139	0.167
17 α -hidroxiprogesterona	0.100	0.324
Dehidroepiandrosterona total	0.154	0.126
Dehidroepiandrosterona sulfatada	0.217	0.030*

* La correlación es significativa con $p < 0.05$.
Fuente: Expedientes clínicos HJM.

La asociación entre alopecia con los niveles séricos de andrógenos, obtenida mediante modelos de regresión lineal bivariable se muestra en el Cuadro 13 y mediante el coeficiente de correlación de *Spearman* (*rho*) se muestra en el Cuadro 14.

Cuadro 13. Modelos de regresión lineal entre alopecia y niveles séricos de andrógenos.



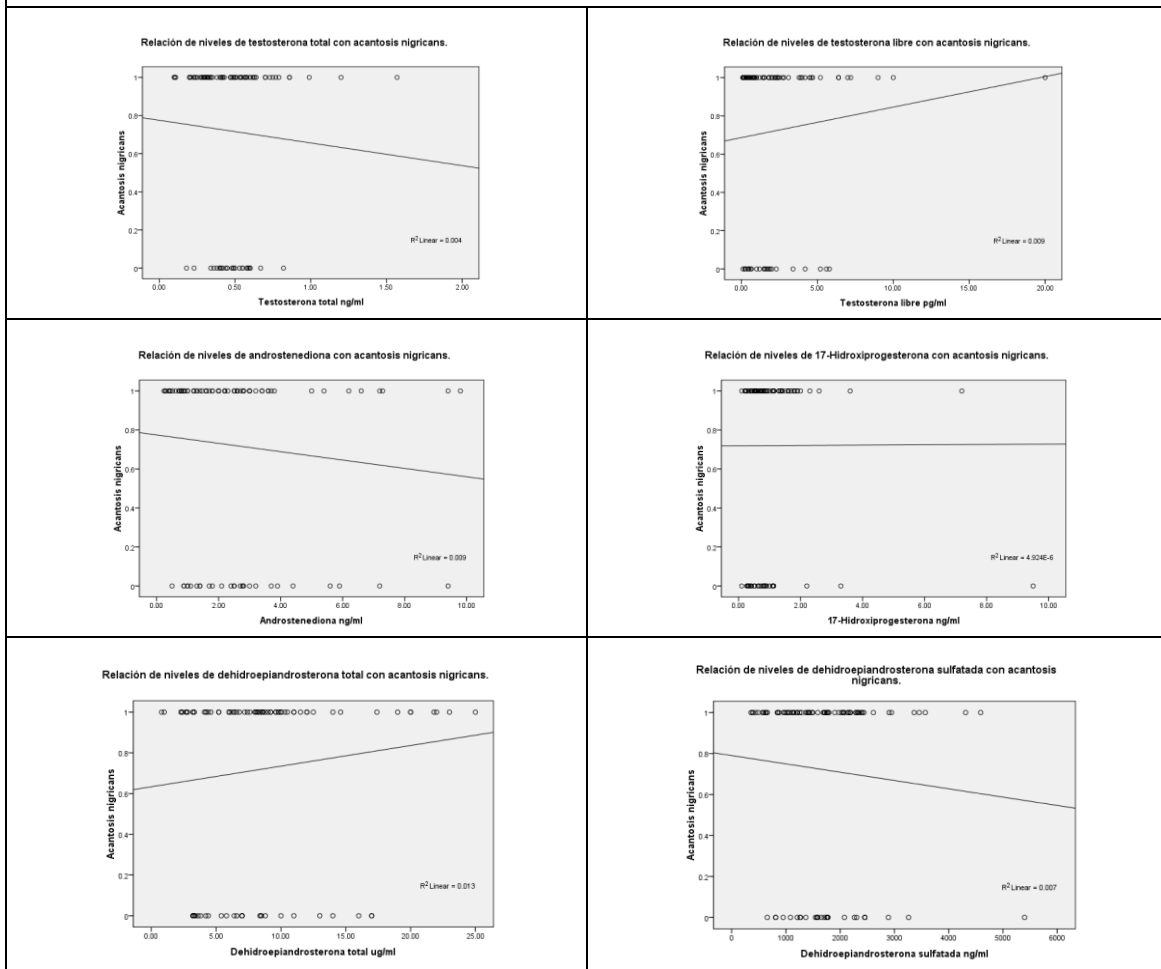
Cuadro 14. Correlación de alopecia con los niveles séricos del perfil de andrógenos.

Parámetro	<i>rho</i> de Spearman	Valor de <i>p</i>
Testosterona total	0.170	0.091
Testosterona libre	0.051	0.615
Androstenediona	0.127	0.207
17 α -hidroxiprogesterona	0.147	0.144
Dehidroepiandrosterona total	-0.103	0.306
Dehidroepiandrosterona sulfatada	-0.025	0.808

* La correlación es significativa con $p < 0.05$.
Fuente: Expedientes clínicos HJM.

La asociación entre acantosis nigricans con los niveles séricos de andrógenos, obtenida mediante modelos de regresión lineal bivariable se muestra en el Cuadro 15 y mediante el coeficiente de correlación de *Spearman* (*rho*) se muestra en el Cuadro 16.

Cuadro 15. Modelos de regresión lineal entre acantosis nigricans y niveles séricos de andrógenos.



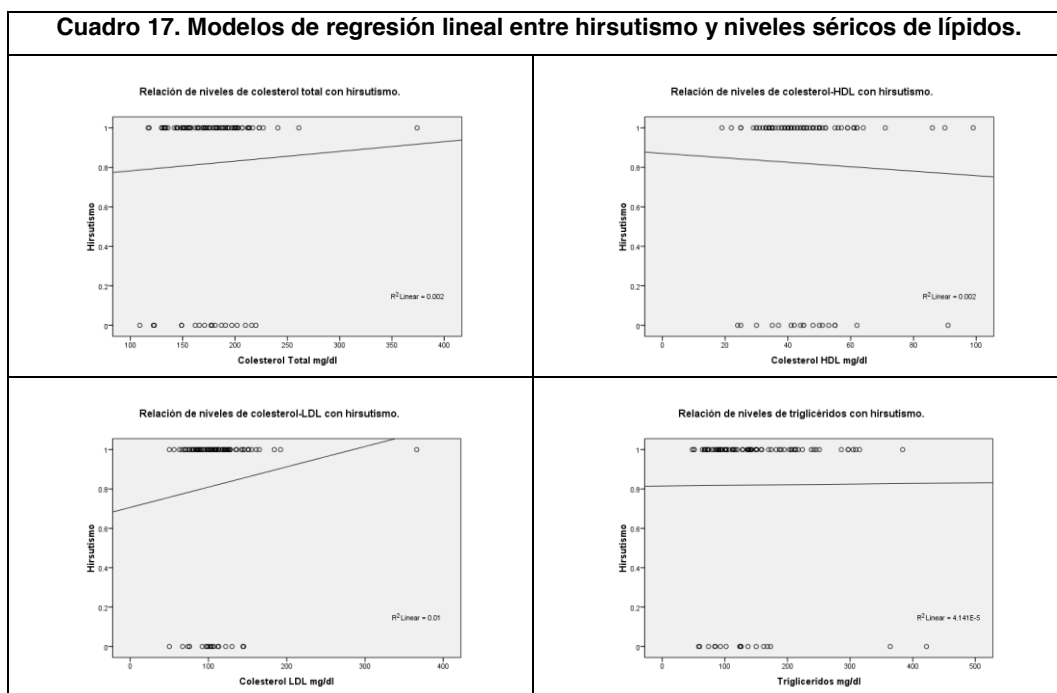
Cuadro 16. Correlación de acantosis nigricans con los niveles séricos del perfil de andrógenos.

Parámetro	ρ de Spearman	Valor de p
Testosterona total	-0.144	0.153
Testosterona libre	0.047	0.639
Androstenediona	-0.124	0.218
17 α -hidroxiprogesterona	0.152	0.130
Dehidroepiandrosterona total	0.122	0.228
Dehidroepiandrosterona sulfatada	-0.082	0.416

* La correlación es significativa con $p < 0.05$.
Fuente: Expedientes clínicos HJM.

Correlación entre manifestaciones dermatológicas y dislipidemia.

La asociación entre el hirsutismo con los niveles séricos de colesterol total, colesterol-HDL, colesterol-LDL y triglicéridos, obtenida mediante modelos de regresión lineal bivariable se muestra en el Cuadro 17 y mediante el coeficiente de correlación de *Spearman* (ρ) se muestra en el Cuadro 18.



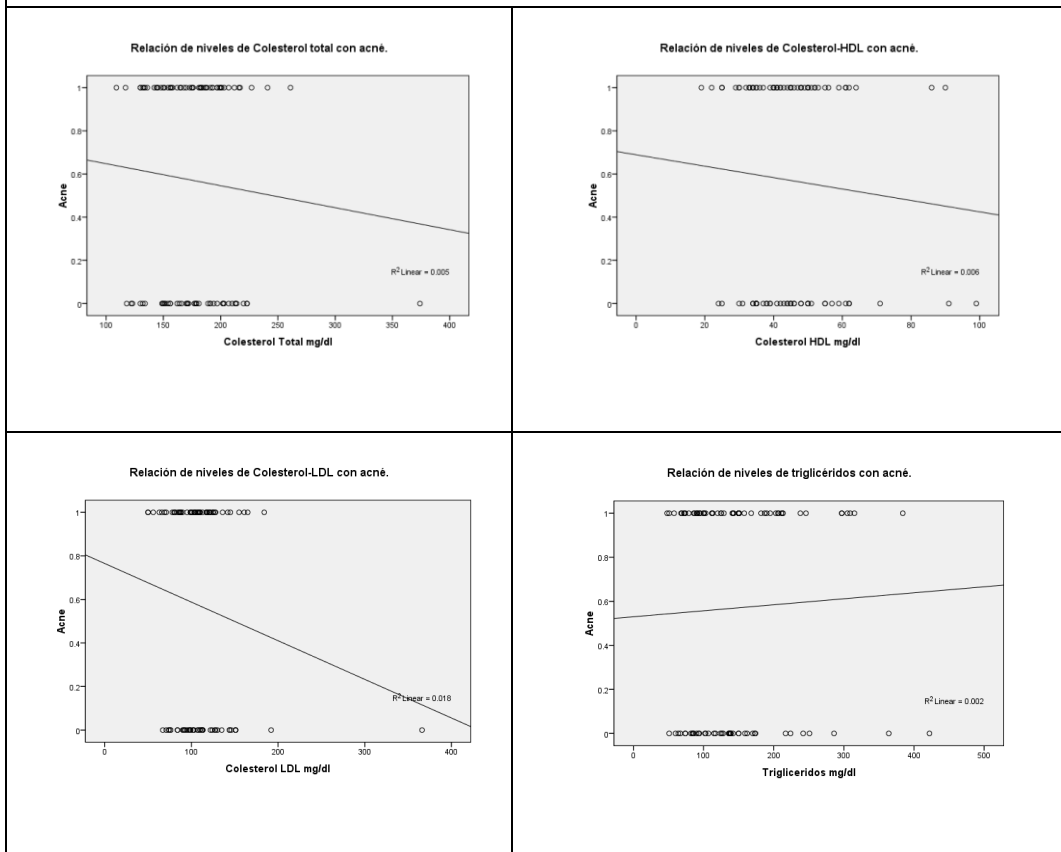
Cuadro 18. Correlación del hirsutismo con los niveles séricos de lípidos.

Parámetro	ρ de Spearman	Valor de p
Colesterol total	0.010	0.918
Colesterol HDL	-0.063	0.532
Colesterol LDL	0.088	0.384
Triglicéridos	0.064	0.527

* La correlación es significativa con $p < 0.05$.
Fuente: Expedientes clínicos HJM.

La asociación entre el acné con los niveles séricos de colesterol total, colesterol-HDL, colesterol-LDL y triglicéridos, obtenida mediante modelos de regresión lineal bivariable se muestra en el Cuadro 19 y mediante el coeficiente de correlación de *Spearman* (ρ) se muestra en el Cuadro 20.

Cuadro 19. Modelos de regresión lineal entre acné y niveles séricos de lípidos.



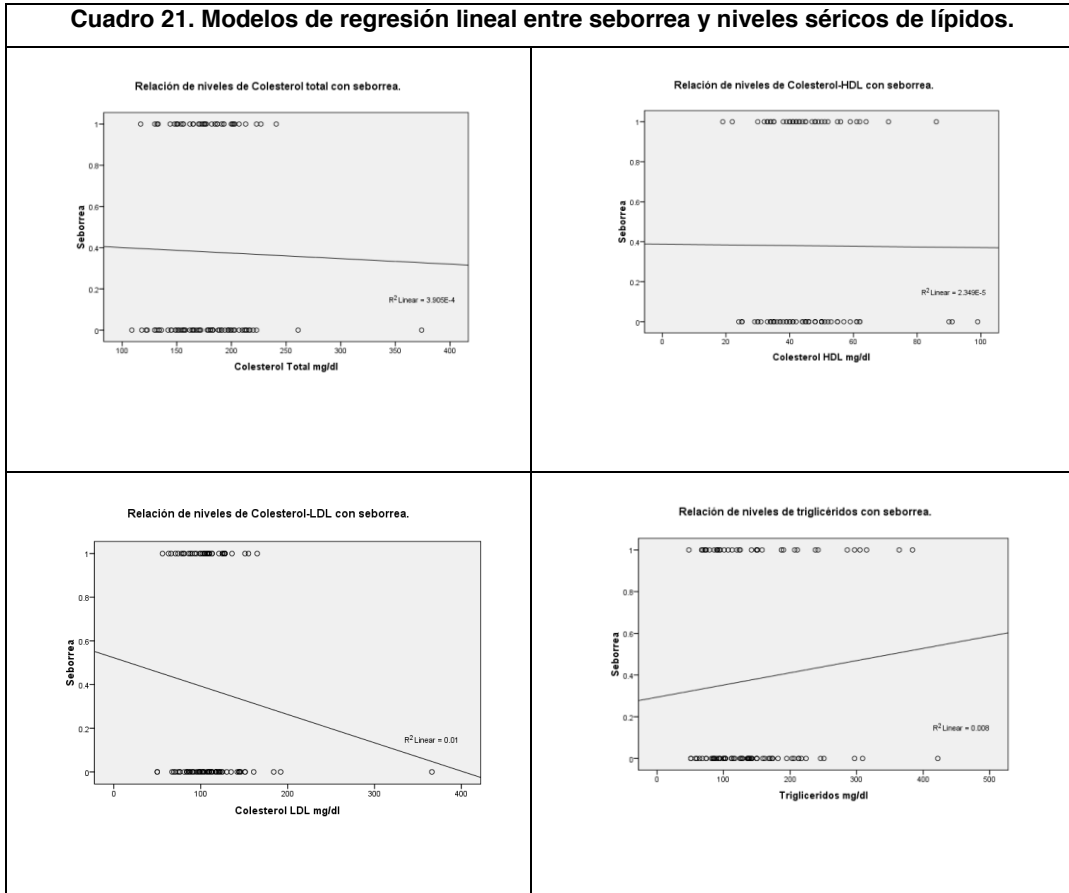
Cuadro 20. Correlación del acné con los niveles séricos de lípidos.

Parámetro	<i>rho</i> de Spearman	Valor de <i>p</i>
Colesterol total	-0.045	0.656
Colesterol HDL	-0.051	0.613
Colesterol LDL	-0.071	0.480
Triglicéridos	0.047	0.641

* La correlación es significativa con $p < 0.05$.
Fuente: Expedientes clínicos HJM.

La asociación entre seborrea con los niveles séricos de colesterol total, colesterol-HDL, colesterol-LDL y triglicéridos, obtenida mediante modelos de regresión lineal bivariable se muestra en el Cuadro 21 y mediante el coeficiente de correlación de *Spearman* (*rho*) se muestra en el Cuadro 22.

Cuadro 21. Modelos de regresión lineal entre seborrea y niveles séricos de lípidos.



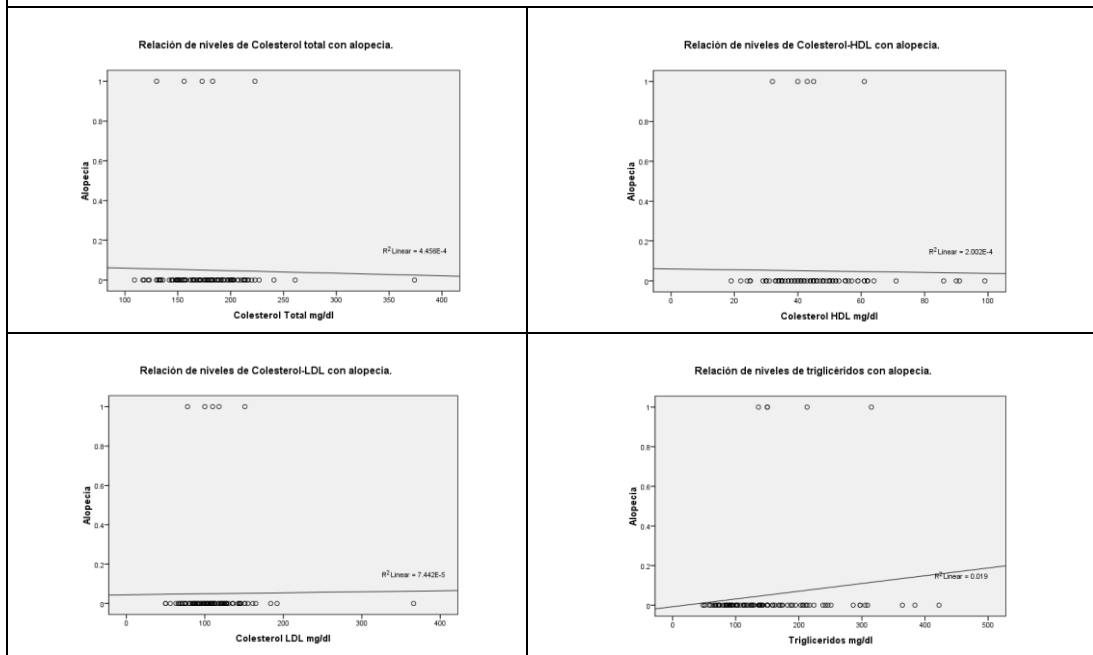
Cuadro 22. Correlación de seborrea con los niveles séricos de lípidos.

Parámetro	<i>rho</i> de Spearman	Valor de <i>p</i>
Colesterol total	0.005	0.961
Colesterol HDL	0.014	0.888
Colesterol LDL	-0.053	0.602
Triglicéridos	0.024	0.816

* La correlación es significativa con $p < 0.05$.
Fuente: Expedientes clínicos HJM.

La asociación entre la alopecia con los niveles séricos de colesterol total, colesterol-HDL, colesterol-LDL y triglicéridos, obtenida mediante modelos de regresión lineal bivariable se muestra en el Cuadro 23 y mediante el coeficiente de correlación de *Spearman* (*rho*) se muestra en el Cuadro 24.

Cuadro 23. Modelos de regresión lineal entre alopecia y niveles séricos de lípidos.



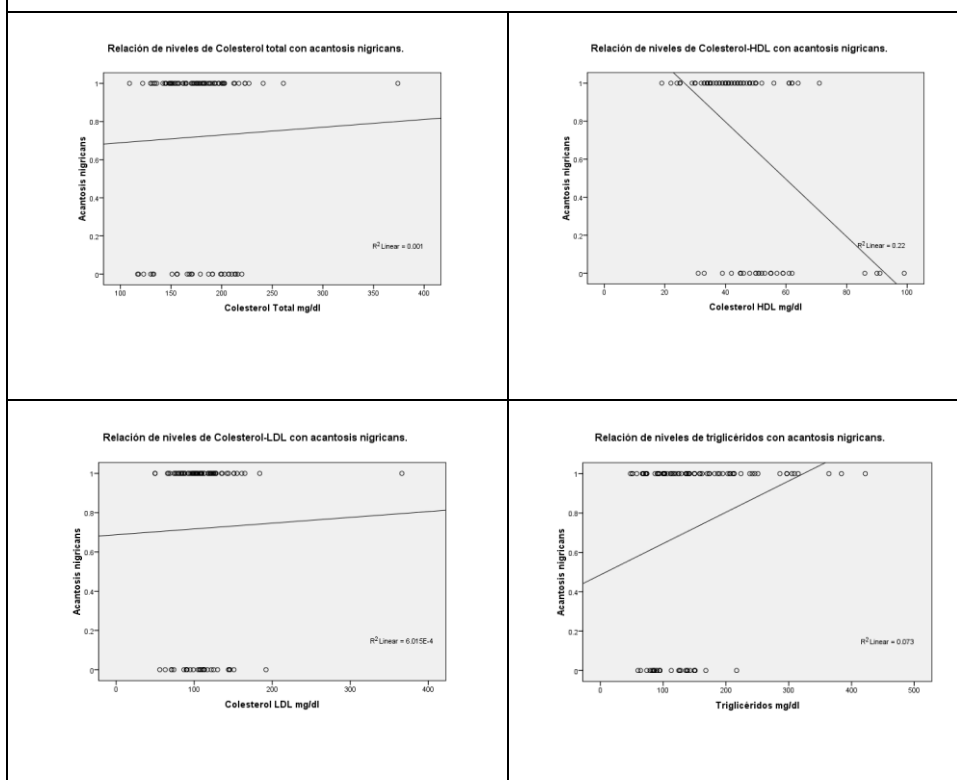
Cuadro 24. Correlación de alopecia con los niveles séricos de lípidos.

Parámetro	<i>rho</i> de Spearman	Valor de <i>p</i>
Colesterol total	-0.017	0.863
Colesterol HDL	-0.012	0.906
Colesterol LDL	0.033	0.748
Triglicéridos	0.174	0.083

* La correlación es significativa con $p < 0.05$.
Fuente: Expedientes clínicos HJM.

La asociación entre la acantosis nigricans con los niveles séricos de colesterol total, colesterol-HDL, colesterol-LDL y triglicéridos, obtenida mediante modelos de regresión lineal bivariable se muestra en el Cuadro 25 y mediante el coeficiente de correlación de *Spearman* (*rho*) se muestra en el Cuadro 26.

Cuadro 25. Modelos de regresión lineal entre acantosis nigricans y niveles séricos de lípidos.



Cuadro 26. Correlación de acantosis nigricans con los niveles séricos de lípidos.

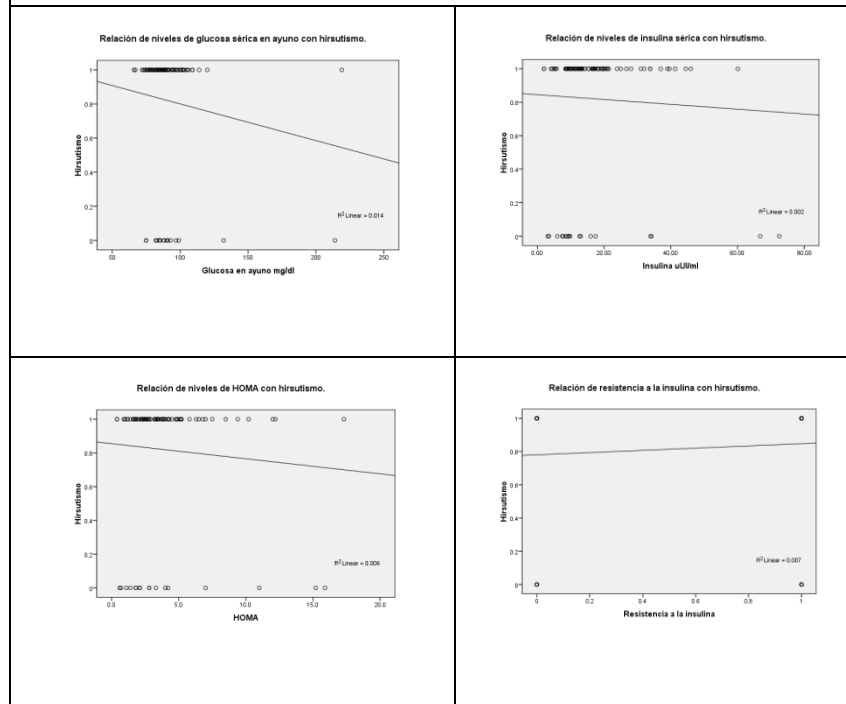
Parámetro	ρ de Spearman	Valor de p
Colesterol total	-0.025	0.807
Colesterol HDL	-0.457	0.000*
Colesterol LDL	-0.014	0.891
Triglicéridos	0.249	0.013*

* La correlación es significativa con $p < 0.05$.
Fuente: Expedientes clínicos HJM.

Correlación entre manifestaciones dermatológicas y metabolismo de los carbohidratos.

La asociación entre el hirsutismo con los niveles de glucosa, insulina, HOMA y la presencia de resistencia a la insulina, obtenida mediante modelos de regresión lineal bivariable se muestra en el Cuadro 27 y mediante el coeficiente de correlación de *Spearman* (ρ) se muestra en el Cuadro 28.

Cuadro 27. Modelos de regresión lineal entre hirsutismo y los parámetros del metabolismo de los carbohidratos.



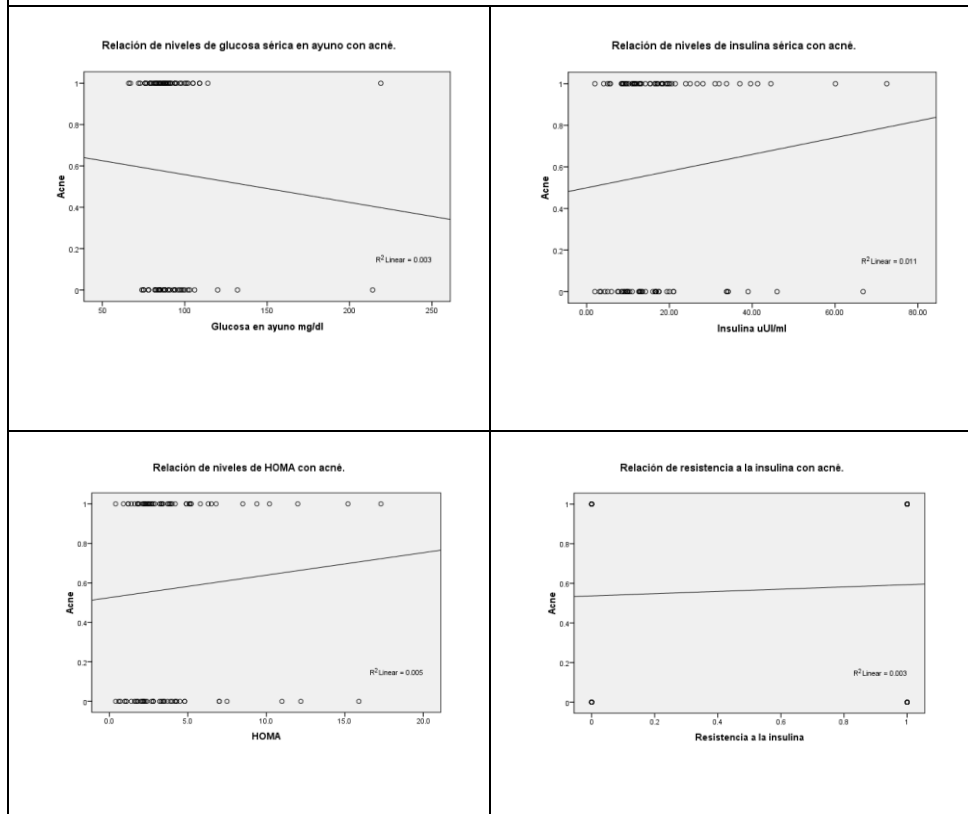
Cuadro 28. Correlación del hirsutismo con los parámetros del metabolismo de los carbohidratos.

Parámetro	<i>rho</i> de Spearman	Valor de <i>p</i>
Glucosa en ayuno	-0.030	0.769
Insulina	0.147	0.144
HOMA	0.088	0.382
Resistencia a la insulina	0.086	0.396

* La correlación es significativa con $p < 0.05$.
Fuente: Expedientes clínicos HJM.

La asociación entre el acné con los niveles de glucosa, insulina, HOMA y la presencia de resistencia a la insulina, obtenida mediante modelos de regresión lineal bivariable se muestra en el Cuadro 29 y mediante el coeficiente de correlación de *Spearman* (*rho*) se muestra en el Cuadro 30.

Cuadro 29. Modelos de regresión lineal entre acné y los parámetros del metabolismo de los carbohidratos.



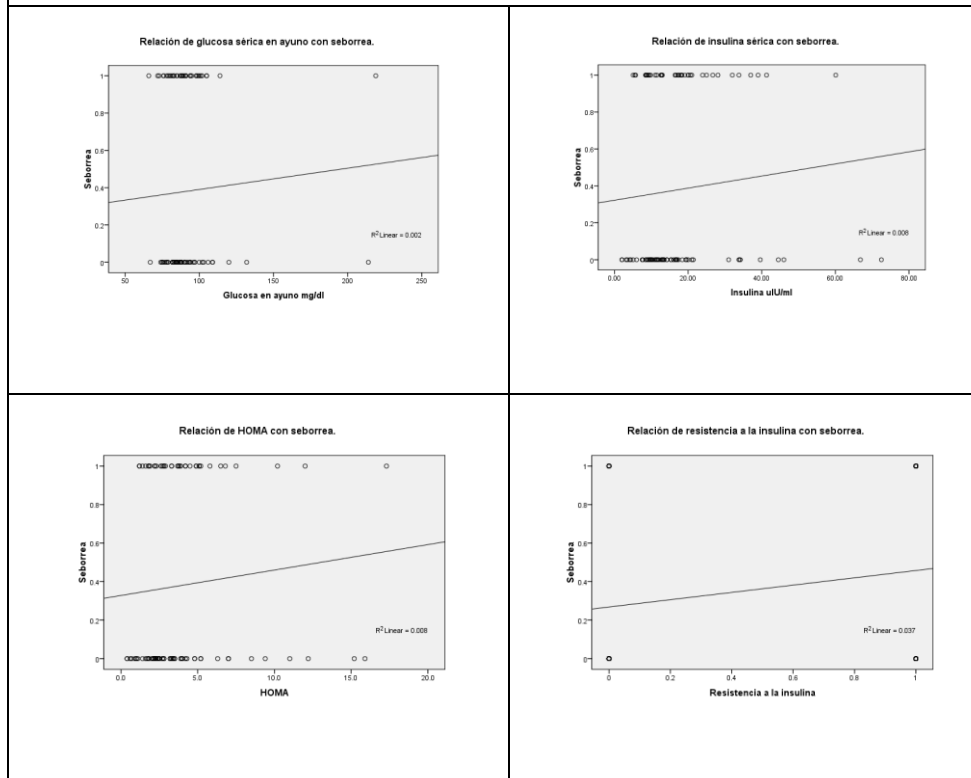
Cuadro 30. Correlación del acné con los parámetros del metabolismo de los carbohidratos.

Parámetro	ρ de Spearman	Valor de p
Glucosa en ayuno	-0.041	0.686
Insulina	0.146	0.148
HOMA	0.108	0.286
Resistencia a la insulina	0.056	0.578

* La correlación es significativa con $p < 0.05$.
Fuente: Expedientes clínicos HJM.

La asociación entre la seborrea con los niveles de glucosa, insulina, HOMA y la presencia de resistencia a la insulina, obtenida mediante modelos de regresión lineal bivariable se muestra en el Cuadro 31 y mediante el coeficiente de correlación de *Spearman* (ρ) se muestra en el Cuadro 32.

Cuadro 31. Modelos de regresión lineal entre seborrea y los parámetros del metabolismo de los carbohidratos.



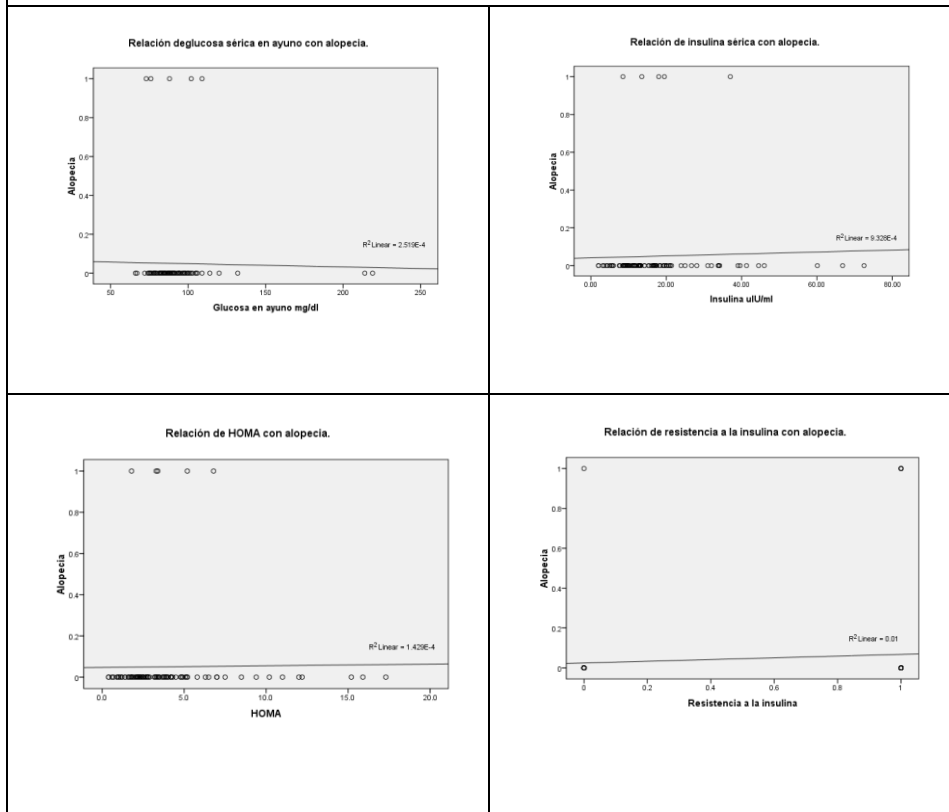
Cuadro 32. Correlación de seborrea con los parámetros del metabolismo de los carbohidratos.

Parámetro	<i>rho</i> de Spearman	Valor de <i>p</i>
Glucosa en ayuno	0.097	0.338
Insulina	0.152	0.130
HOMA	0.156	0.122
Resistencia a la insulina	0.192	0.056

* La correlación es significativa con $p < 0.05$.
Fuente: Expedientes clínicos HJM.

La asociación entre la alopecia con los niveles de glucosa, insulina, HOMA y la presencia de resistencia a la insulina, obtenida mediante modelos de regresión lineal bivariable se muestra en el Cuadro 33 y mediante el coeficiente de correlación de *Spearman* (*rho*) se muestra en el Cuadro 34.

Cuadro 33. Modelos de regresión lineal entre alopecia y los parámetros del metabolismo de los carbohidratos.



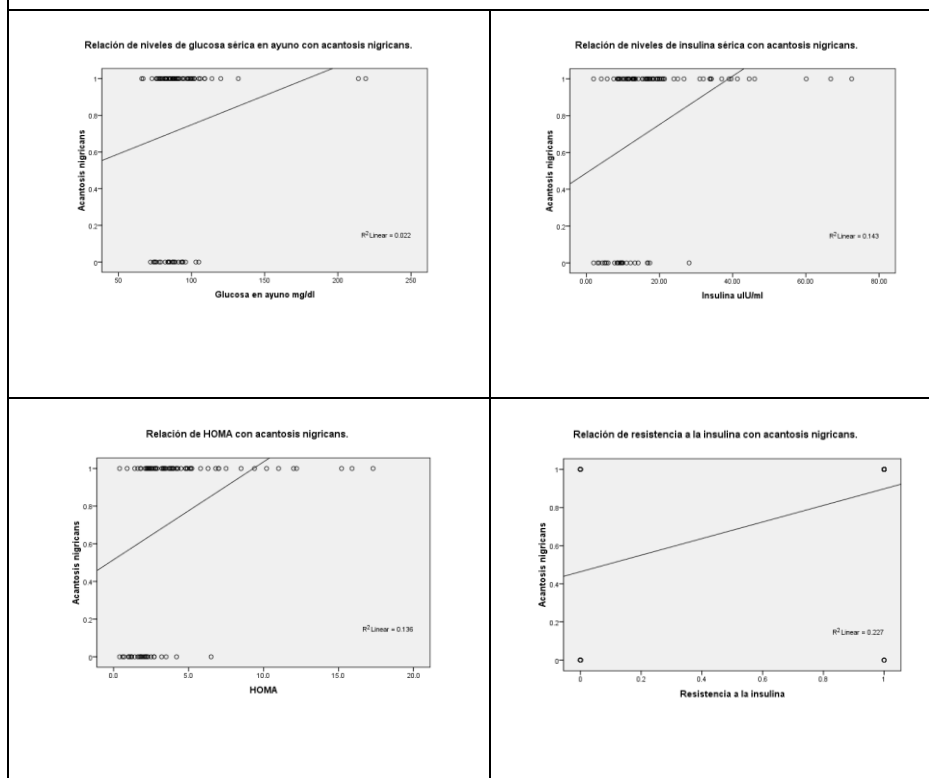
Cuadro 34. Correlación de alopecia con los parámetros del metabolismo de los carbohidratos.

Parámetro	<i>rho</i> de Spearman	Valor de <i>p</i>
Glucosa en ayuno	0.001	0.994
Insulina	0.075	0.460
HOMA	0.079	0.436
Resistencia a la insulina	0.098	0.332

* La correlación es significativa con $p < 0.05$.
Fuente: Expedientes clínicos HJM.

La asociación entre la acantosis nigricans con los niveles de glucosa, insulina, HOMA y la presencia de resistencia a la insulina, obtenida mediante modelos de regresión lineal bivariable se muestra en el Cuadro 35 y mediante el coeficiente de correlación de *Spearman* (*rho*) se muestra en el Cuadro 36.

Cuadro 35. Modelos de regresión lineal entre acantosis nigricans y los parámetros del metabolismo de los carbohidratos.



Cuadro 36. Correlación de acantosis nigricans con los parámetros del metabolismo de los carbohidratos.

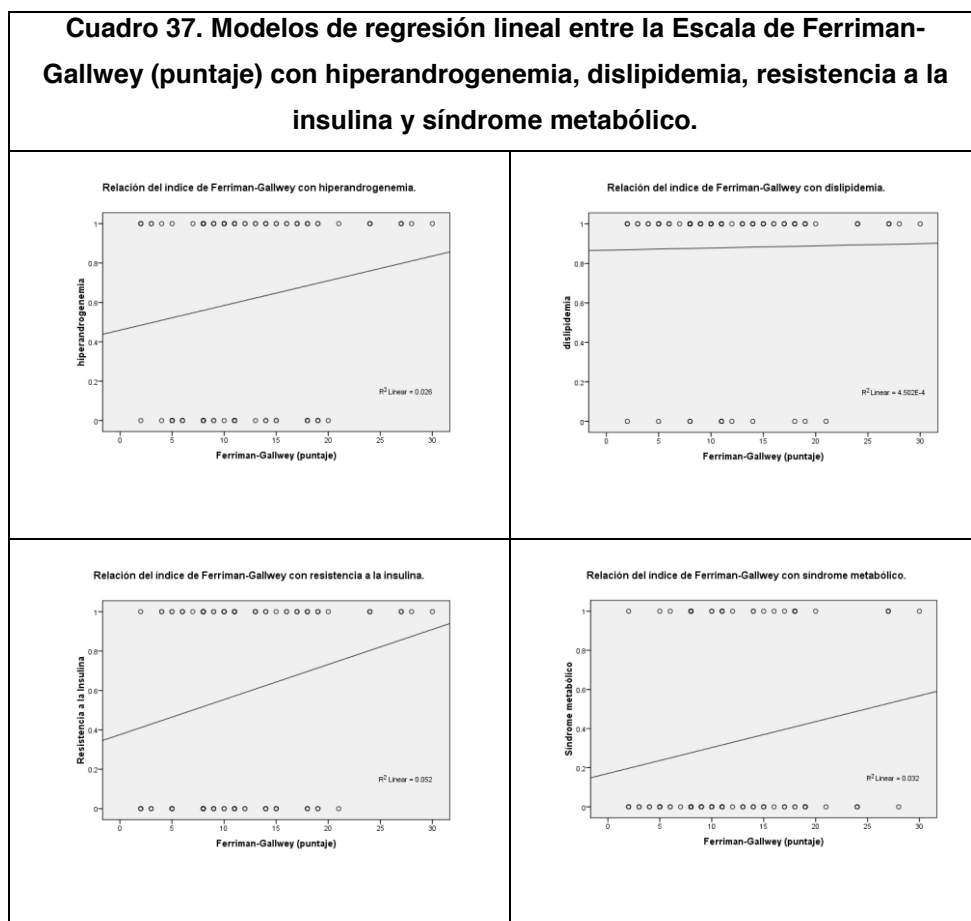
Parámetro	<i>rho</i> de Spearman	Valor de <i>p</i>
Glucosa en ayuno	0.134	0.185
Insulina	0.502	0.000*
HOMA	0.527	0.000*
Resistencia a la insulina	0.476	0.000*

* La correlación es significativa con $p < 0.05$.
Fuente: Expedientes clínicos HJM.

Correlación entre la Escala de Ferriman-Gallwey (puntaje) con hiperandrogenemia, resistencia a la insulina, dislipidemia y síndrome metabólico.

La asociación entre el puntaje obtenido en la valoración del hirsutismo mediante la Escala de Ferriman-Gallwey con la presencia de hiperandrogenemia, resistencia a la insulina, dislipidemia y síndrome metabólico, obtenida mediante modelos de regresión lineal bivariable se

muestra en el Cuadro 37 y mediante el coeficiente de correlación de *Spearman* (*rho*) se muestra en el Cuadro 38.



Cuadro 38. Correlación de la Escala de Ferriman-Gallwey (puntaje) con hiperandrogenemia, dislipidemia, resistencia a la insulina y síndrome metabólico.

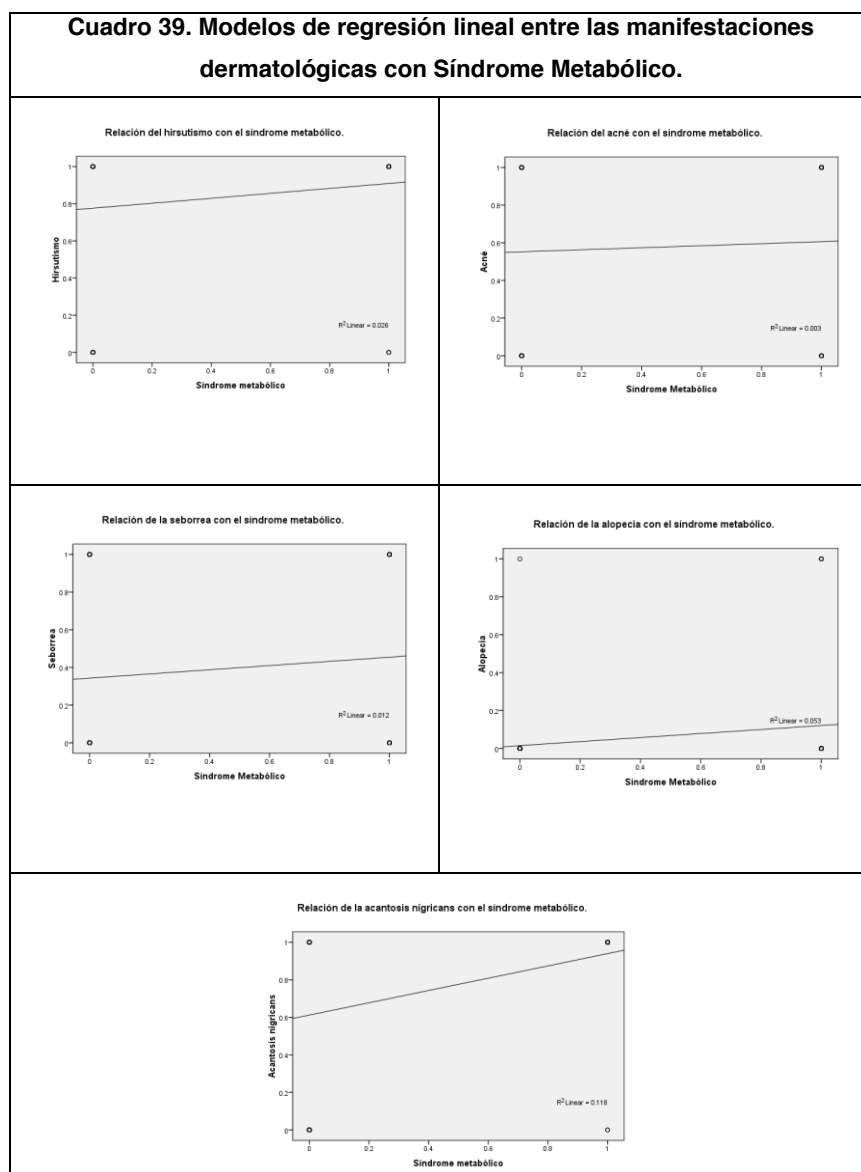
Parámetro	<i>rho</i> de Spearman	Valor de <i>p</i>
Hiperandrogenemia	0.130	0.198
Dislipidemia	-0.018	0.857
Resistencia a la insulina	0.175	0.082
Síndrome metabólico	0.153	0.128

* La correlación es significativa con $p < 0.05$.
Fuente: Expedientes clínicos HJM.

Correlación entre manifestaciones dermatológicas y la presencia de Síndrome Metabólico.

La asociación entre las manifestaciones dermatológicas (hirsutismo, acné, seborrea, alopecia y acantosis nigricans) con la presencia de Síndrome

Metabólico, obtenida mediante modelos de regresión lineal bivariable se muestra en el Cuadro 39 y mediante el coeficiente de correlación de *Spearman* (ρ) se muestra en el Cuadro 40.



Cuadro 40. Correlación entre las manifestaciones dermatológicas con Síndrome Metabólico.

Parámetro	ρ de Spearman	Valor de p
Hirsutismo	0.163	0.106
Acné	0.051	0.613
Seborrea	0.108	0.286
Alopecia	0.229	0.022*
Acantosis nigricans	0.343*	0.000*

* La correlación es significativa con $p < 0.05$.
Fuente: Expedientes clínicos HJM.

DISCUSIÓN

Hirsutismo.

El hirsutismo, dependiendo la población o grupo étnico estudiado, resulta un buen marcador clínico de hiperandrogenismo, sin embargo, es recomendable evaluarlo bioquímicamente mediante niveles séricos de andrógenos, ya que es la segunda manifestación clínica más común, después de las alteraciones menstruales en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

La prevalencia de hirsutismo en el presente estudio fue del 82% muy similar a lo reportado en los estudios de Falsetti, *et al* (2002)²⁸ y Ozdemir, *et al* (2010)²⁹, en donde se observó una prevalencia con rango entre el 73.9% y el 82%, y una asociación negativa con la edad para el hirsutismo.

En los estudios de Falsetti, *et al* (2002)²⁸ y de Borgia, *et al* (2004)³⁰, se observó que el hirsutismo en las pacientes con SOP está asociado con niveles elevados de andrógenos, obesidad y resistencia a la insulina y con niveles bajos de SHBG. Asimismo, en el estudio de Ozdemir, *et al* (2010)²⁹, se observó una asociación positiva del hirsutismo con niveles elevados de testosterona total, colesterol total y glucosa sérica en ayuno.

En el presente estudio, se observó una asociación positiva estadísticamente significativa del hirsutismo con niveles elevados de DHEA-S (ρ 0.229; $p= 0.022$) y con testosterona total (ρ 0.175; $p= 0.082$), aunque para ésta última no fue estadísticamente significativa.

Estos resultados sugieren que las pacientes con síndrome de ovario poliquístico y con hirsutismo pueden presentar algunas alteraciones bioquímicas y metabólicas. Falsetti, *et al* (2002)²⁸, observaron alteraciones en el metabolismo de la glucosa asociados con hirsutismo en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. Sin embargo, en el presente estudio no se observó asociación entre el hirsutismo con los niveles séricos de lípidos, glucosa, insulina, HOMA, resistencia a la insulina ni con Síndrome Metabólico.

Acné.

La prevalencia de acné en el presente estudio fue del 57% muy similar a la reportada por Ozdemir, *et al* (2010)²⁹ con un 53%, pero mayor a la reportada en los estudios realizados por Chang, Knochenhauer, Bartolucci y Azziz (2005)³⁶, Jones, *et al* (2004)³⁷ y Azziz, *et al* (2004)³⁸, donde la prevalencia fue en un intervalo del 9.8 al 34%.

Por otra parte, en el estudio de Ozdemir, *et al* (2010)²⁹, se encontró una asociación positiva entre los niveles de testosterona libre y de DHEA-S con la presencia de acné en pacientes con SOP, similar a lo observado en el presente estudio donde hubo una asociación positiva estadísticamente significativa entre el acné y los niveles elevados de DHEA-S (ρ : 0.251, $p=0.012$) y con testosterona libre (ρ : 0.194, $p=0.053$), aunque para ésta última no fue estrictamente estadísticamente significativa. Además, en los estudios de Thiboutot, *et al* (1999)³⁹ y de Walton, *et al* (1995)⁴⁰, se encontró una correlación positiva entre el acné y niveles elevados de testosterona y una correlación negativa entre acné con los niveles de SHBG.

En el presente estudio no se observó asociación entre el acné y los niveles séricos de lípidos, glucosa, insulina, HOMA, resistencia a la insulina ni con Síndrome Metabólico.

Seborrea.

En cuanto a la seborrea, en el presente estudio se observó una prevalencia del 38% similar a lo reportado en el estudio de Ozdemir, *et al* (2010)²⁹ en el 34.7% de las pacientes con SOP.

Por otra parte, se observó una asociación positiva estadísticamente significativa entre la presencia de seborrea con los niveles elevados de testosterona libre (ρ : 0.268, $p=0.007$) y con niveles elevados de DHEA-S (ρ : 0.217, $p=0.030$); se observó además una asociación débil entre la seborrea con la presencia de resistencia a la insulina (ρ : 0.192, $p=0.056$) sin significancia estadística estricta. Estos resultados son similares a los reportados en el

estudio de Ozdemir, *et al* (2010)²⁹ donde se observó una asociación positiva, realizada mediante análisis multivariado, con niveles elevados de testosterona libre, glucosa en ayuno e insulina.

En el presente estudio no existió asociación de la seborrea con los niveles séricos de lípidos ni con Síndrome Metabólico.

Alopecia androgénica.

En relación a la alopecia, en el presente estudio se observó una prevalencia del 5%, similar a la reportada por Carmina, *et al* (2006)⁴¹ del 3.2% en una cohorte de 950 mujeres con hiperandrogenismo y SOP. Sin embargo, en el estudio de Ozdemir, *et al* (2010)²⁹, se observó una prevalencia mucho mayor de alopecia en pacientes con SOP del 34.7% al igual que en el estudio de Quinn, *et al* (2014)⁵³ que fue del 22%. Por su parte, en los estudios de Azziz, *et al* (2004)³⁸, y de Cela, *et al* (2003)⁴⁵, la prevalencia de síndrome de ovario poliquístico en pacientes con alopecia androgénica fue de 67 y 77.8% respectivamente.

Por otra parte, se observó una asociación positiva débil entre la alopecia con los niveles elevados de testosterona total (ρ : 0.170, $p=0.091$) al igual que con los niveles elevados de triglicéridos (ρ : 0.174, $p=0.083$), sin embargo ambas fueron sin significancia estadística. En el estudio de Cela, *et al* (2003)⁴⁵, se observó una asociación positiva de alopecia androgénica con niveles séricos elevados de andrógenos en pacientes con SOP. Por el contrario, en el estudio de Ozdemir, *et al* (2010)²⁹, se observó una asociación negativa de la alopecia con los niveles de testosterona libre, colesterol LDL e insulina en ayuno.

En el presente estudio, se observó una asociación positiva estadísticamente significativa entre la alopecia con la presencia de Síndrome Metabólico (ρ : 0.229, $p=0.022$), similar a lo observado en el estudio de Chen, *et al* (2006)⁵⁴ donde se observó una asociación entre la presencia de alopecia con Síndrome Metabólico y niveles séricos bajos de SHBG en pacientes con SOP.

En el presente estudio no se observó asociación entre la alopecia y niveles séricos de glucosa, insulina, HOMA y resistencia a la insulina.

Acantosis nigricans.

La prevalencia de acantosis nigricans en el presente estudio fue del 72% predominando en la región posterior del cuello en el 55% de los casos; dicha prevalencia fue mucho mayor a la reportada en el estudio de Ozdemir, *et al* (2010)²⁹, donde se observó tan sólo en el 5.2%. Según lo reportado en la literatura, la acantosis nigricans puede presentarse en mujeres con SOP hasta en el 50-70% de las pacientes obesas y en el 5% al 10% de las pacientes delgadas.⁵² Cabe mencionar que en el presente estudio predominaron las pacientes con un índice de masa corporal en rangos de sobrepeso y obesidad con un 30% y un 45% respectivamente, de ahí que, la prevalencia haya sido mayor en nuestras pacientes.

Por otro lado, se observó una asociación positiva estadísticamente significativa entre la presencia de acantosis nigricans con niveles séricos elevados de triglicéridos ($rho: 0.229, p=0.022$); además se observó una asociación a la inversa estadísticamente significativa con los niveles de colesterol-HDL ($rho: -0.457, p=0.000$), es decir, a mayor nivel sérico de colesterol-HDL menor es la presencia clínica de acantosis nigricans.

En el presente estudio, se observó una asociación positiva estadísticamente significativa entre la presencia de acantosis nigricans con niveles séricos elevados de insulina ($rho: 0.502, p=0.000$), con el valor de HOMA ($rho: 0.527, p=0.000$) y con la presencia de resistencia a la insulina ($rho: 0.476, p=0.000$); similar a lo observado en los estudios de Ozdemir, *et al* (2010)²⁹, donde hubo una asociación positiva, mediante análisis univariado, con el valor de HOMA, y en el estudio de Charnvises, *et al* (2005)⁵¹ donde se observaron niveles séricos elevados de insulina en el grupo de pacientes con SOP y acantosis nigricans ($41.5\pm 26.3\mu\text{U/ml}$) en comparación con las que no presentaban acantosis nigricans ($21.7\pm 14.8\mu\text{U/ml}$) ($p=0.0000$). Los resultados obtenidos nos orientan a pensar en la acantosis nigricans como un marcador o

predictor clínico por sí sola de la presencia de hiperinsulinemia y resistencia a la insulina en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico ($p=0.000$).

Aunado a ello, se observó una asociación positiva estadísticamente significativa entre la acantosis nigricans con la presencia de Síndrome Metabólico ($\rho: 0.343$, $p=0.000$), que como sabemos, son pacientes que cursan con alteraciones del perfil de lípidos y del metabolismo de los carbohidratos, lo cual también se observó en las pacientes que presentaron acantosis nigricans como se describió previamente.

No se observó asociación entre la acantosis nigricans y los niveles séricos del perfil de andrógenos ni de glucosa, a diferencia de lo reportado por Ozdemir, *et al* (2010)²⁹, donde se observó una asociación positiva, mediante análisis univariado, con los niveles séricos de testosterona total y de testosterona libre.

CONCLUSIONES

La presencia clínica de hirsutismo en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico se correlacionó con niveles elevados de andrógenos séricos, particularmente dehidroepiandrosterona sulfatada y testosterona total, de ahí la importancia de evaluar bioquímicamente a este grupo de pacientes.

El acné y la seborrea resultaron ser marcadores clínicos de hiperandrogenemia al correlacionarse con la presencia de niveles séricos elevados de dehidroepiandrosterona sulfatada y de testosterona libre. Por ello es importante evaluar a aquellas pacientes que presentan acné y seborrea particularmente aquellas en la etapa de adulto joven, ya que muy probablemente sea secundario a la presencia de un síndrome de ovario poliquístico no diagnosticado.

La alopecia androgénica en pacientes con síndrome de ovario poliquístico se correlacionó positivamente con la presencia de síndrome metabólico; por ello, resulta fundamental realizar una evaluación integral de las pacientes que presentan dicha manifestación dermatológica, para así prevenir y evitar la aparición de complicaciones cardiometabólicas consecuencia directa de dicho síndrome.

La acantosis nigricans resultó ser un marcador clínico de dislipidemia, ya que, se correlacionó positivamente con niveles séricos elevados de triglicéridos, y a su vez, se correlacionó a la inversa con los niveles séricos de colesterol HDL. Por lo anterior, la presencia clínica de acantosis nigricans podría indicar la presencia de hipertrigliceridemia y de hipoalfalipoproteinemia en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

La acantosis nigricans por sí sola podría ser un marcador clínico de la presencia de hiperinsulinemia y resistencia a la insulina en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico, esto debido a que se correlacionó positivamente con niveles séricos elevados de insulina y con la presencia de resistencia a la insulina.

Finalmente, la acantosis nigricans se correlacionó positivamente con la presencia de síndrome metabólico, de ahí que, se recomienda cuantificar los niveles séricos de lípidos, de glucosa y de insulina, a las pacientes con síndrome de ovario poliquístico que presentan dicha manifestación dermatológica, a fin de detectar oportunamente cualquier alteración a ese nivel.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stein I, Leventhal M. Amenorrhoea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1935; 29:181-5.
2. López Rivero, L., Hernández Marín, I., Pascacio Sarmiento, H., Gordillo Méndez, K., Cadena Alfaro, G., Madrid Zavala, R. Correlación insulino resistencia e hiperandrogenismo, hiperandrogenemia en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. *Ginecol Obstet Mex.* 2012; (80): 30-35.
3. De la Jara Díaz, J., Ortega González, C. Síndrome de ovario poliquístico. *Revista mexicana de medicina de la reproducción.* 2011; (4): 51-62.
4. Nisenblat V, Norman RJ. Androgens and polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2009; 16: 224-31.
5. Essah PA, Wickham EP 3rd, Nunley JR, Nestler JE. Dermatology of androgen-related disorders. *Clin Dermatol.* 2006; 24: 289-98.
6. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, *et al.* Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 453-62.
7. Blank SK, McCartney CR, Helm KD, Marshall JC. Neuroendocrine effects of androgens in adult polycystic ovary syndrome and female puberty. *Semin Reprod Med.* 2007; 25: 352-9.
8. Sagnella F, Apa R, Guido M, Villa P, Spadoni V, Miceli F, Lanzone A. Suppression and recovery of gonadotropin and steroid secretion by a gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist in healthy women with normal ovulation versus women with polycystic ovary syndrome in the early follicular phase. *Fertil Steril.* 2009; 91: 1857-63.
9. Yildiz BO, Azziz R. The adrenal and polycystic ovary syndrome. *Rev Endocr Metab Disord.* 2007; 8: 331-42.
10. Carmina E, Lobo RA. Prevalence and metabolic characteristics of adrenal androgen excess in hyperandrogenic women with different phenotypes. *J Endocrinol Invest.* 2007; 30: 111-6.
11. Moran C, Renteria JL, Moran S, Herrera J, Gonzalez S, Bermudez JA. Obesity differentially affects serum levels of androstenedione and testosterone in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2008; 90: 2310-7.
12. Qu J, Wang Y, Wu X, Gao L, Hou L, Erkkola R. Insulin resistance directly contributes to androgenic potential within ovarian theca cells. *Fertil Steril.* 2009; 91: 1990-7.
13. Hernández-Marín, I., Ayala, A., Carrera, E. Lenzos de Reproducción Humana. 1ª Edición. *Editores de Textos Mexicanos.* 2005. 139pp.

14. Baillargeon JP, Carpentier A. Role of insulin in the hiperandrogenemia of lean women with polycystic ovary syndrome and normal insulin sensitivity. *Fertil Steril.* 2007; 88: 886-93.
15. Lee AT, Zane LT. Dermatologic manifestations of polycystic ovary syndrome. *Am J Clin Dermatol.* 2007; 8: 201-19.
16. Diamanti-Kandarakis E, Panidis D. Unravelling the phenotypic map of polycystic ovary syndrome (PCOS): a prospective study of 634 women with PCOS. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007; 67: 735-42.
17. Hart, R. PCOS and infertility. *Panminerva Med.* 2008; 50: 305-14.
18. Navaratnarajah, R., Pillay, OC., Hardiman, P. Polycystic ovary syndrome and endometrial cancer. *Semin Reprod Med.* 2008; 26: 62-71.
19. Shumak, SL. Even lean women with PCOS are insulin resistant. *BMJ.* 2009; 338: b954.
20. Ehrmann, DA., Barnes, RB., Rosenfield, RL., Cavaghan, MK., Imperial, J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care.* 1999; 22: 141-6.
21. Li, L., Yang, D., Chen, X., Chen, Y., Feng, S., Wang, L. Clinical and metabolic features of polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007; 97: 129-34.
22. Azziz, R. The evaluation and management of hirsutism. *Obstet Gynecol.* 2003; 101: 995-1007.
23. Hatch, R., Rosefield, RL., Kim, MH., Tredway, D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 1981; 140: 815-30.
24. Al Robaee, A., Al-Zolibani, A., Al Shobaili, HA., Aslam, M. Update on hirsutism. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat.* 2008; 17: 103-19.
25. Fassnacht, M., Schlenz, N., Schneider, SB., Wudy, SA., Allolio, B., Arlt, W. Beyond adrenal and ovarian androgen generation: increased peripheral 5 alpha-reductase activity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Meta.* 2003; 88: 2760-6.
26. Archer, JS., Chang, RJ. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004; 18: 737-54.
27. Lowenstein, EJ. Diagnosis and management of the dermatologic manifestations of the polycystic ovary syndrome. *Dermatol Ther.* 2006; 19: 210-23.
28. Falsetti, L., Gambera, A., Andrico, S., Sartori, E. Acne and hirsutism in polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine-metabolic and ultrasonographic differences. *Gynecol Endocrinol.* 2002; 16: 275-84.
29. Ozdemir, S., Ozdemir, M., Gorkemli, 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 Obstetricia et Gynecologica.* 2010; 89: 199-204.

30. Borgia, F., Cannavò, S., Guarneri, F., Cannavò, SP., Vaccaro, M., Guarneri, B. Correlation between endocrinological parameters and acne severity in adult women. *Acta Derm Venereol.* 2004; 84: 201-204.
31. Walton, S., Cunliffe, WJ., Keczkes, K., Early, AS., McGarrigle, HH., Katz, M., Reese, RA. Clinical, ultrasound and hormonal markers of androgenicity in acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 1995; 133: 249-53.
32. Timpatanapong, P., Rojanasakul, A. Hormonal profiles and prevalence of polycystic ovary syndrome in women with acne. *J Dermatol.* 1997; 24: 223-229.
33. Henze, C., Hinney, B., Wuttke, W. Incidence of increased androgen levels patients suffering from acne. *Dermatology (Switzerland).* 1998; 196: 53-54.
34. Thiboutot, D., Gilliland, K., Light, J., Lookingbill, D. Androgen metabolism in sebaceous glands from subjects with and without acne. *Arch Dermatol.* 1999; 135: 1041-1045.
35. Seirafi, H., Farnaghi, F., Vasheghani-Farahani, A., Alirezaie, NS., Esfahanian, F., Firooz, A., Ghodsi, SZ. Assessment of androgens in women with adult-onset acne. *Int J Dermatol.* 2007; 46: 1188-1191.
36. Chang, WY., Knochenhauer, ES., Bartolucci, AA., Azziz, R. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. *Fertil Steril.* 2005; 83: 1717-1723.
37. Jones, GL., Benes, K., Clark, TL., Denham, R., Holder, MG., Haynes, TJ., *et al.* The Polycystic Ovary Syndrome Health-Related Quality of Life Questionnaire (PCOSQ): a validation. *Hum Reprod.* 2004; 19: 371-377.
38. Azziz, R., Sanchez, LA., Knochenhauer, ES., Moran, C., Lazenby, J., Stephens, KC., *et al.* Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 453-462.
39. Thiboutot, D., Gilliland, K., Light, J., Lookingbill, D. Androgen metabolism in sebaceous glands from subjects with without acne. *Arch Dermatol.* 1999; 135: 1041-1045.
40. Walton, S., Cunliffe, WJ., Keczkes, K., Early, AS., McGarrigle, HH., Katz, M., *et al.* Clinical, ultrasound and hormonal markers of androgenicity in acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 1995; 133: 249-253.
41. Carmina, E., Rosato, F., Janni, A., *et al.* Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91 (1): 2-6.
42. Futterweit, W., Dunaif, A., Yeh, HC., Kingsley, P. The prevalence of hyperandrogenism in 109 consecutive female patients with diffuse alopecia. *J Am Acad Dermatol.* 1988; 19: 831-836.
43. Paus, R., Olsen, EA., Messenger, AG. Hair Growth Disorders. En: Wolff, K., Goldsmith, LA., Katz, ST., Gilchrist, BA., Paller, AS., Leffell, DJ. Fitzpatrick's

Dermatology in General Medicine. 7th edition. New York: McGraw Hill; 2008. p. 753-77.

44. Olsen, EA., Hordinsky, M., Roberts, JL., Whiting, DA. Dermatologic Consortium for Women's Health. Female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 47: 795.
45. Cela, E., Robertson, C., Rush, K., Kousta, E., White, DM., Wilson, H., *et al.* Prevalence of polycystic ovaries in women with androgenic alopecia. *Eur J Endocrinol.* 2003; 49: 439-442.
46. Higgins, SP., Freemark, M., Prose, NS. Acanthosis nigricans: a practical approach to evaluation and management. *Dermatol Online J.* 2008; 14:2.
47. Panidis, D., Skiadopoulos, S., Rousso, D., Ioannides, D., Panidou, E. Association of acanthosis nigricans with insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. *Br J Dermatol.* 1995; 132: 936-941.
48. New, MI. An update of congenital adrenal hyperplasia. *Ann NY Acad Sci.* 2004; 1038: 14-43.
49. Lowenstein, EJ. Diagnosis and management of the dermatologic manifestations of the polycystic ovary syndrome. *Dermatol Ther.* 2006; 19: 210-223.
50. Rosenfield, RL. What every physician should know about polycystic ovary syndrome. *Dermatol Ther.* 2008; 21: 354-361.
51. Charnvises, K., Weerakiet, S., Tingthanatikul, Y., Wansumrith, S., Chanprasertyothin, S., Rojanasakul, A. Acanthosis nigricans: clinical predictor of abnormal glucose tolerance in Asian women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology.* 2005; 21 (3): 161-164.
52. Ovalle, F., Azziz, R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril.* 2002; 77: 1095-1105.
53. Quinn, M., Shinkai, K., Pasch, L., Kuzmich, L., Cedars, M., Huddleston, H. Prevalence of androgenic alopecia in patients with polycystic ovary syndrome and characterization of associated clinical and biochemical features. *Fertil Steril.* 2014; 101: 1129-34.
54. Chen, M., Yang, W., Yang, J., Hsiao, C., Yang, Y., Ho, H. Low sex hormone-binding globulin is associated with low high-density lipoprotein cholesterol and metabolic syndrome in women with PCOS. *Hum Reprod.* 2006; 21: 2266-71.