



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

Hospital Juárez de México

***CORRELACIÓN ENDOCRINA METABÓLICA DE LAS
MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS EN EL SÍNDROME
DE OVARIO POLIQUÍSTICO***

TESIS

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

P R E S E N T A

DRA. MARISELA ADRIANA NUÑEZ RODRIGUEZ

DRA. IMELDA HERNÁNDEZ MARÍN

PROFESORA TITULAR DEL POSGRADO DE ESPECIALIZACIÓN

DIRECTORA Y ASESORA DE TESIS



MÉXICO, DISTRITO FEDERAL

2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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:

CORRELACIÓN ENDOCRINA METABÓLICA
DE LAS MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS
EN EL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

DR. CARLOS VIVEROS CONTRERAS
TITULAR DE LA UNIDAD DE ENSEÑANZA
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
DIRECTORA, ASESORA Y REVISORA DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

A DIOS

Por haberme dado la vida y permitirme llegar hasta este momento tan importante de mi formación profesional.

A MI MAESTRA: DRA. IMELDA HERNÁNDEZ MARÍN

Por su esfuerzo y dedicación, quien con sus conocimientos, su experiencia, su paciencia, sus consejos y motivación me ayudaron en mi formación. Gracias por todo su apoyo, porque me ha servido como ejemplo e inspiración para ser mejor.

A MI MADRE

Por ser el pilar más importante, por los valores que me ha inculcado y por demostrarme siempre su amor, comprensión y apoyo incondicional.

A MI PADRE

A pesar de haberlo perdido a muy temprana edad, ha estado siempre cuidándome y guiándome desde el cielo.

A MIS HERMANAS

Por compartir momentos significativos conmigo y por siempre estar dispuestas a escucharme y ayudarme en cualquier momento.

ÍNDICE

Resumen.....	5
Summary.....	6
I. Marco teórico.....	7
II. Planteamiento del problema.....	19
III. Justificación.....	20
IV. Objetivos.....	21
General.....	21
Específico.....	21
V. Hipótesis.....	21
VI. Diseño de investigación.....	22
Tipo de estudio.....	22
Material y métodos.....	22
Criterios de selección.....	23
Definición de variables.....	24
Análisis estadístico.....	26
VII. Resultados.....	27
VIII. Discusión.....	44
IX. Conclusiones.....	48
X. Bibliografía.....	50

RESUMEN

Introducción: El síndrome de ovario poliquístico es un trastorno endócrino heterogéneo más frecuente en la mujer en edad reproductiva, con una prevalencia entre el 5% y 10%, se caracteriza por una disfunción ovulatoria causada por hiperandrogenismo clínico, bioquímicos o ambos. Constituye la causa más común de las manifestaciones dermatológicas como hirsutismo, acné, seborrea, alopecia androgénica y acantosis nigricans, además de la piel, esta condición tiene un impacto significativo en la salud a nivel reproductivo, metabólico, cardiovascular y neoplásico.

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

Material y métodos: Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal, prospectivo, donde se incluyeron 97 pacientes en edad reproductiva (15-40 años), que acudieron por primera vez a la consulta de ginecología endocrinológica del servicio de Biología de la Reproducción Humana del Hospital Juárez de México con síndrome de ovario poliquístico diagnosticado con los criterios de Rotterdam (2003) y que no habían recibido tratamiento previo por lo menos tres meses. Se evaluaron las manifestaciones dermatológicas tales como acné, hirsutismo, alopecia, seborrea y acantosis nigricans, se realizaron medidas antropométricas, determinación de niveles séricos bioquímicos y metabólicos. El análisis estadístico se realizó mediante el coeficiente de correlación de Pearson, mediante el programa SPSS versión 19. Se consideró un valor estadísticamente significativo con una $p < 0.05$.

Resultados: La edad media de las pacientes fue de 25 años. El diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico se determinó con la presencia de los criterios de Rotterdam 2003 y se observaron los siguientes resultados: fenotipo A en el 61.9%, fenotipo B en el 16.5%, fenotipo C en el 9.3% y fenotipo D en el 12.3% de los casos. En cuanto al patrón menstrual se encontró opsomenorrea en el 96.9% y eumenorrea en el 3.1%. El hirsutismo se observó en el 82.5%, acantosis nigricans en el 75.3%, acné en el 74.2%, seborrea en el 52.6% y alopecia androgénica en el 9.3% de las pacientes. De acuerdo al perfil de andrógenos el 11.3% presentó TL elevada ($>0.8\text{ng/ml}$), el 44.3% TL elevada ($>3.0\text{pg/ml}$), el 44.3% androstenediona elevada ($>2.7\text{ng/ml}$), el 35.1% DHEA elevada ($>9\text{ug/ml}$), el 6.2% DHEA-S elevada ($>2,700\text{ng/ml}$) y el 1% 17α -hidroxiprogesterona elevada ($>2\text{ng/ml}$). Hipercolesterolemia en el 24.7%, hipoalfalipoproteinemia en el 74.2%, c-LDL elevado en el 19.6% e hipertrigliceridemia en el 52.6%. Se observaron niveles séricos de glucosa en promedio de 89mg/dl , insulina de 14.2uIU/ml , HOMA de 3.2 y resistencia a la insulina en el 72.2% de las pacientes. Síndrome metabólico en el 36% de los casos, diagnosticado con los criterios ATP III. Se observó asociación del hirsutismo con niveles elevados de TL ($r\ 0.102$; $p=0.002$), TL ($r\ 0.156$; $p=0.032$), androstenediona ($r\ 0.168$ $p=0.048$) y DHEA-S ($r\ 0.139$ $p=0.021$). Asociación entre el acné y niveles séricos elevados de TL ($r\ 0.547$ $p=0.033$) y DHEA-S ($r\ 0.452$ $p=0.031$), TT ($r\ 0.163$ $p=0.055$), HOMA ($r\ 0.202$ $p=0.047$), CT ($r\ 0.192$ $p=0.060$) y TG ($r\ 0.297$ $p=0.055$). Asociación entre la alopecia con los niveles elevados de TT ($r\ 0.458$ $p=0.076$), DHEA-S ($r\ 0.622$ $p=0.088$) y HOMA ($r\ 0.171$ $p=0.094$), síndrome metabólico ($r\ 0.003$ $p=0.085$). Asociación entre la seborrea con los niveles elevados de TL ($r\ 0.126$ $p=0.027$), DHEA-S ($r\ 0.287$ $p=0.018$) y HOMA ($r\ 0.238$ $p=0.019$), CT ($r\ 0.190$ $p=0.061$) y c-LDL ($r\ 0.583$ $p=0.056$), así como niveles bajos de c-HDL ($r\ 0.174$ $p=0.089$). Asociación entre la acantosis nigricans con niveles elevados de TL ($r\ 0.206$ $p=0.042$), DHEA ($r\ 0.391$ $p=0.048$), DHEA-S ($r\ 0.357$ $p=0.044$), HOMA ($r\ 0.300$ $p=0.001$) y TG ($r\ 0.347$ $p=0.010$), síndrome metabólico ($r\ 0.303$ $p=0.003$ IC 95%).

Conclusiones: La presencia de hirsutismo, acné, seborrea, acantosis nigricans y alopecia, se correlacionaron con los niveles elevados de andrógenos, a su vez la acantosis nigricans y la alopecia se correlacionaron positivamente con la presencia de síndrome metabólico, debido a esto la importancia de evaluar bioquímicamente a este grupo de pacientes, con el fin de prevenir y evitar la aparición de complicaciones cardiovasculares y metabólicas como consecuencia directa de este síndrome.

SUMMARY

Introduction: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a heterogeneous endocrine disorder, more common in women of reproductive age, with a prevalence between 5% and 10%, characterized by an ovulatory dysfunction caused by hyperandrogenism clinical, biochemical or both. Is the most common cause of dermatological manifestations such as hirsutism, acne, seborrhea, alopecia androgenic and acanthosis nigricans, besides the skin, this condition has a significant impact on level reproductive health, metabolic, cardiovascular and neoplastic.

Objective: To determine the association of dermatological manifestations with biochemical and metabolic markers in women with polycystic ovary syndrome.

Methodology: A study descriptive, observational, prospective, transversal, where included 97 patients of reproductive age (15-40 years), who attended first time to the gynecology endocrine service, Biology of Human Reproduction of Hospital Juarez Mexico, was diagnosed with polycystic ovary syndrome Rotterdam criteria (2003) and who had not received prior treatment for at least three months. Dermatological manifestations such as acne, hirsutism, seborrhea, alopecia, and acanthosis nigricans, anthropometric, biochemical and metabolic determination of serum were evaluated. Statistical analysis was using Pearson correlation coefficient, using SPSS version 19 program statistically significant with a p value < 0.05 considered.

Results: The mean age of patients was 25 years. The diagnosis of PCOS was determined in the presence of Rotterdam criteria 2003 and the following results were observed: phenotype A in 61.9%, phenotype B in 16.5% phenotype C in the 9.3% and phenotype D in 12.3% of cases. Regarding opsomenorrea menstrual pattern was found in 96.9% and eumenorrhea in 3.1%. Hirsutism was observed in 82.5%, acanthosis nigricans 75.3%, acne in 74.2%, seborrhea in 52.6% and alopecia androgenic in 9.3% of patients. According androgen profile to TL 11.3% had elevated (>0.8ng/ml), 44.3% TL high (>3.0pg/ml), 44.3% higher androstenedione (>2.7ng/ml), 35.1% DHEA high (>9ug/ml), 6.2% DHEA-S high (>2,700ng/ml) and 1% 17 α -hydroxyprogesterone high (>2ng/ml). Hypercholesterolemia in 24.7%, hypoalphalipoproteinemia in 74.2%, c-LDL elevated in 19.6% and hypertriglyceridemia in 52.6%. Serum glucose levels were observed in average 89mg/dl, insulin 14.2uIU/ml, HOMA 3.2 and insulin resistance in 72.2% of patients. Metabolic syndrome in 36% of cases diagnosed with the ATP III criteria. Hirsutism association was observed with high levels of TL (r 0.102; p = 0.002), TL (r 0.156; p = 0.032), androstenedione (r = 0.048 p 0.168) and DHEA-S (r = 0.021 p 0.139). Association between acne and high serum levels of TL (r 0.547 p = 0.033) and DHEA-S (r 0.452 p = 0.031), TT (r 0.163 p = 0.055), HOMA (r 0.202 p = 0.047), CT (r 0.192 p = 0.060) and TG (r = 0.055 p 0.297). Alopecia association between elevated levels of TT (r = 0.076 p 0.458), DHEA-S (r 0.622 p = 0.088) and HOMA (r = 0.094 p 0.171), metabolic syndrome (r = 0.085 p 0.003). Seborrhea association between elevated levels of TL (r 0.126 p = 0.027), DHEA-S (r 0.287 p = 0.018) and HOMA (r 0.238 p = 0.019), CT (r 0.190 p = 0.061) and LDL-C (r 0.583 p = 0.056) and low levels of HDL-C (r 0.174 p = 0.089). Acanthosis nigricans association between elevated levels of TL (r 0.206 p = 0.042), DHEA (r 0.391 p = 0.048), DHEA-S (r 0.357 p = 0.044), HOMA (r 0.300 p = 0.001) and TG (r 0.347 p = 0.010), metabolic syndrome (r 0.303 p = 0.003 IC 95%).

Conclusions: The presence of hirsutism, acne, seborrhea, acanthosis nigricans and alopecia, were correlated with elevated androgen levels, in turn acanthosis nigricans and alopecia were positively correlated with the presence of metabolic syndrome, because of this the importance of biochemically evaluating this group of patients, in order to prevent and avoid the occurrence of cardiovascular and metabolic complications as a direct result of this syndrome.

MARCO TEÓRICO

El síndrome de ovario poliquístico es un trastorno endócrino-metabólico heterogéneo, 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; probablemente de origen genético influenciado por factores ambientales, que resulta en la sobreproducción de andrógenos, principalmente de origen ovárico y se asocia con resistencia a la insulina. Se caracteriza por oligo o amenorrea y signos de hiperandrogenismo tales como hirsutismo, acné, alopecia, acantosis nigricans y seborrea.^{1,2}

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

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.^{1,2}

Cuadro 1. Criterios diagnósticos para el Síndrome de Ovario Poliquístico		
NIH (1990)	Rotterdam (2003)	AES-PCOS (2006)
1) Oligo o anovulación o ambos	1) Oligo o anovulación o ambos	1) Oligo-anovulación u ovarios poliquísticos o ambos
2) Hiperandrogenismo clínico o bioquímico	2) Hiperandrogenemia y/o hiperandrogenismo	2) Hiperandrogenismo clínico o bioquímico
3) Exclusión de otros trastornos	3) Ovarios poliquísticos (USG)	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; enero 2012; vol. 80, No 1, pág. 30-35.

El diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico se realiza con la presencia de dos de tres criterios de Rotterdam:

- 1) Anovulación crónica caracterizada por irregularidad menstrual persistente durante más de 6 meses.
- 2) Aspecto ecográfico del ovario poliquístico (al menos un ovario con volumen mayor de 10cm³, morfología ovárica con 12 o más folículos de 2-9mm de diámetro).
- 3) Exceso de andrógenos clínico o bioquímico con la exclusión de otras etiologías.

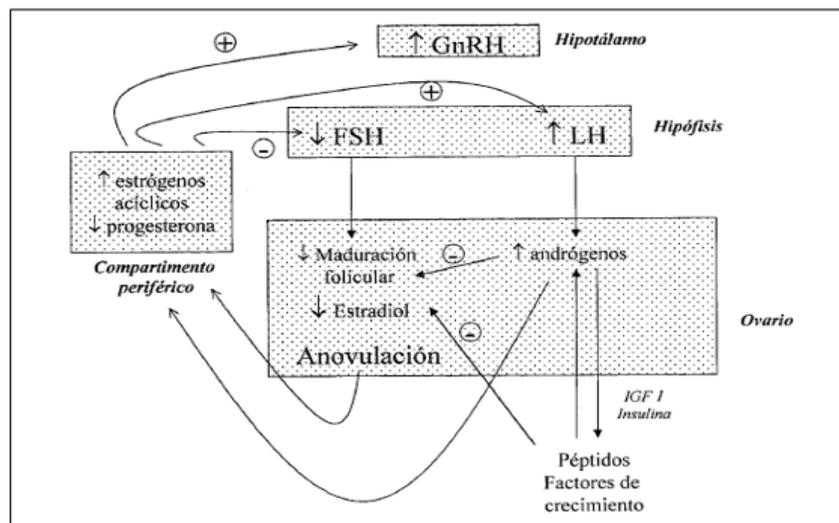
Los criterios para el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico en adolescentes difieren de los utilizados para las mujeres mayores de edad reproductiva.⁴ No existe claridad para establecer el diagnóstico de esta patología en la adolescencia ya que en esta etapa de la vida en mujeres sanas, es frecuente el acné, la seborrea así como alteraciones del ciclo menstrual. Se ha descrito en adolescentes sanas que 85% de los ciclos menstruales pueden ser irregulares hasta el segundo año posterior a la primera regla. Con respecto a la ecografía, la morfología de ovario poliquístico puede verse en un 40% de ellas.⁵ Por lo anterior se estableció que para el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico es necesario que la mujer adolescente presente los tres siguientes criterios:⁵

- 1) Oligo-amenorrea al menos 2 años post menarquia o amenorrea primaria en mayores de 16 años.
- 2) Ecografía con morfología de ovario poliquístico según criterios de Rotterdam incluyendo volumen mayor de 10cm³ en dos ovarios los cuales no deben presentar un folículo dominante.
- 3) Debe demostrarse exceso de andrógenos tanto clínico como bioquímico.

El síndrome de ovario poliquístico se caracteriza por un aumento de la secreción de LH y una secreción de FSH normal o disminuida. En estas pacientes se ha observado un aumento de la amplitud y frecuencia de los pulsos de LH, lo que reflejaría un aumento de los pulsos del factor liberador de gonadotropinas (GnRH). No se han identificado alteraciones en neurotransmisores específicos que expliquen este trastorno y las evidencias actuales sugieren que se trataría probablemente de una disfunción hipotalámica secundaria a los niveles elevados de andrógenos e insulina.

Los cambios que caracterizan al síndrome de ovario poliquístico afectan al sistema endocrinológico expresado como hiperandrogenismo o hiperandrogenemia, y al sistema metabólico expresado como alteraciones en la tolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina y sobreviene el hiperinsulinismo compensatorio que trata de regular la resistencia; 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 P450c17 dentro del ovario, con una desviación de la vía metabólica hacia la producción excesiva de andrógenos.² La testosterona total y libre, la androstenediona, la dehidroepiandrosterona sulfatada y el índice de masa corporal, se encuentran elevados en las mujeres con síndrome de ovario poliquístico comparado con aquellas mujeres que no lo padecen. Así mismo, las concentraciones de estrógenos se encuentran elevadas debido a un incremento de la conversión periférica de androstenediona a estrona en el tejido adiposo³ (Figura 1)

Figura 1. Fisiopatología del síndrome de ovario poliquístico. Circulo vicioso



Hiperandrogenismo

El síndrome de ovario poliquístico explica el 82% de los casos de hiperandrogenismo en mujeres en edad reproductiva.^{4,5,6} 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 El hiperandrogenismo se caracteriza por manifestaciones dermatológicas como acné, hirsutismo, seborrea, alopecia y acantosis nigricans.

Hiperandrogenemia

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 que a su vez, estimula a las células de la teca a seguir produciendo más andrógenos, volviéndose un círculo vicioso.^{7,8}

El exceso de andrógenos suprarrenales representa el 20% al 36%, 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}

La obesidad 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

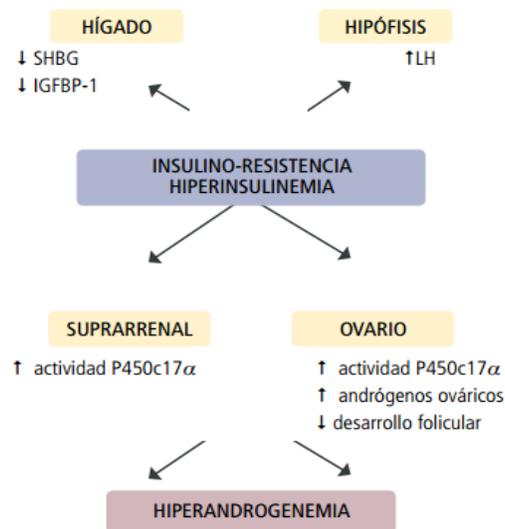
Las mujeres con síndrome de ovario poliquístico tienen andrógenos elevados ya sea testosterona, androstenediona, dehidroepiandrosterona, dehidroepiandrosterona sulfatada, o todos ellos. Aunque el aumento de los andrógenos es muy frecuente, algunas determinaciones caen dentro del rango de normalidad y ello no implica exclusión diagnóstica. La testosterona total sólo está elevada discretamente en el 50% de los casos, para establecer la presencia de hiperandrogenemia, se sugiere utilizar el índice de andrógenos libres (IAL), que consiste en la relación entre la testosterona total y la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) de acuerdo a la siguiente fórmula: Testosterona (nmol)/SHBG (nmol) x 100 (valor normal <4.5). Para convertir la testosterona de ng/ml a nmol/l debe multiplicarse el valor x 3.467.

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} Así mismo, 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. (Figura 2).

Figura 2. Efectos de la hiperinsulinemia en el síndrome de ovario poliquístico



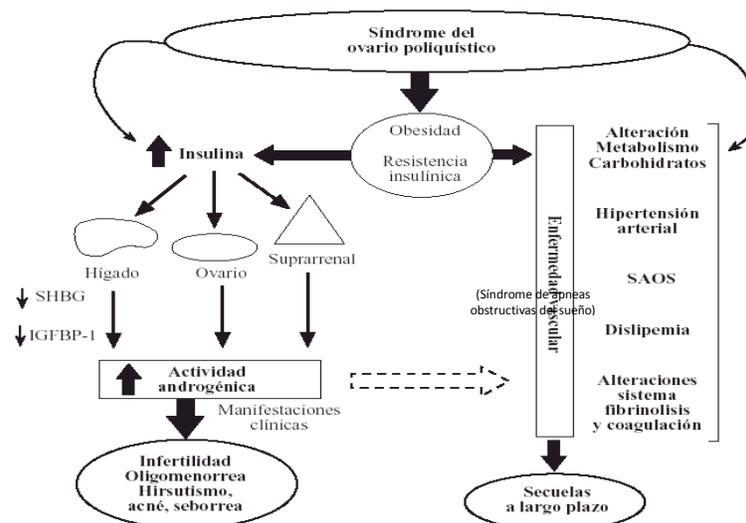
Se han propuesto dos mecanismos por los que se incrementa la insulina en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico: (1) aumento de su síntesis por parte de las células beta del páncreas, como consecuencia de mecanismos celulares y moleculares de resistencia a la insulina, (2) disminución de la depuración de insulina.

La resistencia a la insulina se relaciona con la hiperandrogenemia por los siguientes mecanismos:

- 1) Actúa como co-gonadotropina, sinérgicamente con la LH para estimular la producción de andrógenos ováricos
- 2) Unión al receptor del factor de crecimiento insulinoide (IGF) tipo I de las células del ovario
- 3) La activación de estos receptores por la insulina aumenta la producción de andrógenos por las células de la teca
- 4) Al inhibirse la síntesis hepática de globulina fijadora de las hormonas sexuales (SHBG), la principal proteína fijadora de la testosterona, aumenta la proporción de testosterona libre, que es la forma biológicamente activa. La globulina fijadora de las hormonas sexuales esta disminuida en 50% de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

Entre el 45% y el 70% de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico tienen resistencia a la insulina, el 50% al 80% padece sobrepeso y obesidad centrípeta o androide, caracterizada por un aumento del radio de la cintura o cadera, este patrón de obesidad está relacionado con la resistencia a la insulina. 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 (Figura 3).

Figura 3. Manifestaciones clínicas del síndrome de ovario poliquístico



Manifestaciones dermatológicas en el síndrome de ovario poliquístico

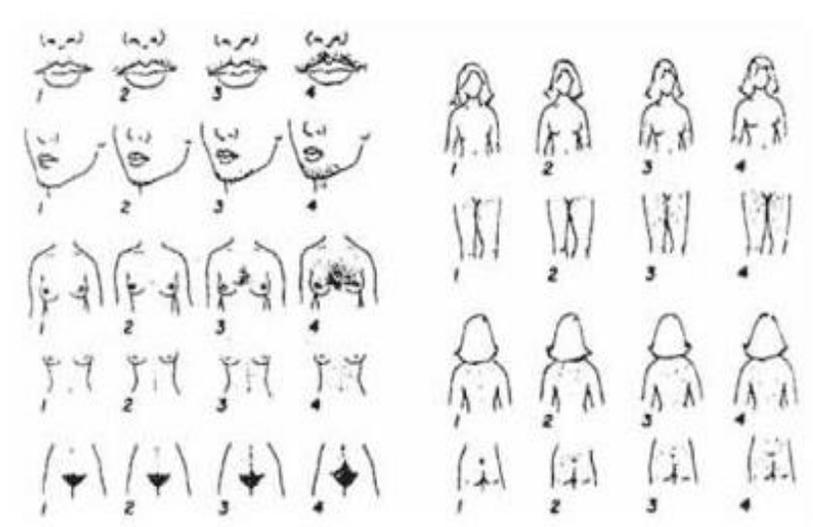
Las principales manifestaciones dermatológicas del hiperandrogenismo incluyen hirsutismo, acné, seborrea, alopecia y acantosis nigricans. Existe una gran heterogeneidad en las características clínicas y bioquímicas entre las mujeres con síndrome de ovario poliquístico, tanto los factores hormonales como los metabólicos tienen influencia por lo tanto, las anomalías metabólicas también pueden contribuir a la aparición o empeoramiento de las manifestaciones cutáneas características en el síndrome de ovario poliquístico.

Hirsutismo

Definido como un crecimiento excesivo de pelo terminal en las mujeres, con un patrón de distribución masculino, en zonas dependientes de andrógenos.⁷ Afecta hasta en 82% de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico.

La escala de medición de hirsutismo más utilizada es la de Ferriman-Gallwey (Figura 4), que califica la presencia de pelo terminal en nueve áreas corporales: labio superior, mentón, tórax, abdomen superior e inferior, dorso superior e inferior, muslos y brazos; con puntaje de 0 a 4 de acuerdo al grosor y la cantidad de vello. Una calificación mayor de 8 puntos se considera diagnóstica de hirsutismo.^{13,14} (Figura 4).

Figura 4. 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 5 α -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 α -reductasa en los folículos pilosos.^{24,25}

En el estudio de Ozdemir, *et al* (2010)³⁴, 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 alteraciones bioquímicas y metabólicas.

Acné

El acné se presenta aproximadamente en 10% a 43% de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico. Es un trastorno que afecta la unidad pilosebácea, mediante cuatro mecanismos: retención de queratina, producción incrementada de sebo, sobreinfección, inflamación, colonización por *Propionibacterium acnés* y se observa sobre todo en cara, cuello, espalda superior y en las regiones pectorales.⁹

Los mecanismos por los cuales los andrógenos contribuyen a la génesis del acné son dos:

1. La actividad aumentada del eje hipotálamo-hipofisario estimula una mayor producción de andrógenos y por ende su llegada a la unidad pilo sebácea y que a su vez precipita una hiperplasia glandular
2. Incremento de la captación tisular androgénica debido a la mayor disponibilidad de la enzima 5 α -reductasa y otras enzimas, las cuales finalmente transforman la testosterona en un metabolito más potente, que es la dihidrotestosterona (DHT).¹⁰

La severidad del acné se evalúa subjetivamente por el número, tipo y distribución de las lesiones, con el Sistema Global del Grado de Acné (GAGS), calificándolo como leve (1-18 puntos), moderado (10-30 puntos) y severo (mayor de 30 puntos).¹¹ (Figura 5).

Tipo de lesión:

- **No inflamatoria:** comedones cerrados o abiertos.
- **Inflamatoria:** pápulas, pústulas, nódulos, quistes. *Comedonica:* comedones, algunas pápulas o pústulas, no hay cicatrices. *Vulgar:* comedones, numerosas pápulas y pústulas,

cicatrices leves. *Quístico*: numerosos comedones, pápulas, pústulas, nódulos ocasionales, cicatrices moderadas. *Conglobata*: numerosos quistes grandes con cicatrices importantes.

Figura 5. Sistema Global de Grado de Acné (GAGS)

Localización	Presentación clínica
Frente (2)	Sin lesiones (0) >1 comedón (1) >1 pápula (2) >1 pústula (3) >1 nódulo (4)
Mejilla derecha (2)	Sin lesiones (0) >1 comedón (1) >1 pápula (2) >1 pústula (3) >1 nódulo (4)
Mejilla izquierda (2)	Sin lesiones (0) >1 comedón (1) >1 pápula (2) >1 pústula (3) >1 nódulo (4)
Nariz (1)	Sin lesiones (0) >1 comedón (1) >1 pápula (2) >1 pústula (3) >1 nódulo (4)
Mentón (1)	Sin lesiones (0) >1 comedón (1) >1 pápula (2) >1 pústula (3) >1 nódulo (4)
Parte superior pecho/espalda (3)	Sin lesiones (0) >1 comedón (1) >1 pápula (2) >1 pústula (3) >1 nódulo (4)

Los andrógenos aumentan la producción de sebo por las glándulas sebáceas y causa 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. 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.¹⁵

En el estudio de Ozdemir, *et al* (2010)³⁴, se encontró una asociación positiva entre los niveles de testosterona libre y de dehidroepiandrosterona sulfatada 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 acnés* son también importantes en el desarrollo del acné.

Seborrea

La unidad pilosebácea comprende un epitelio de sebocitos maduros y en desarrollo a través de los que pasan el sebo y el pelo. La glándula sebácea es holocrina, pues su secreción es el resultado de la autodestrucción de los sebocitos. El sebo secretado se moviliza hacia la superficie junto con los queratinocitos descamantes y los microorganismos, cuando están presentes. Está bajo el influjo hormonal de los andrógenos, testosterona y en especial de su metabolito reducido, la dihidrotestosterona (DHT). Estas hormonas circulantes estimulan la producción de sebocitos en el folículo pilosebáceo y queratinocitos en el canal folicular de la glándula sebácea, mediado a través de la unión a receptores androgénicos.¹ La seborrea se presenta en cara y cuero cabelludo.

La producción de los andrógenos estimula el crecimiento de la glándula sebácea y el incremento de la producción de sebo. El andrógeno más importante es la testosterona, que se convierte en su forma más activa a DHT por la enzima 5 α -reductasa tipo 1. El incremento en la producción de sebo podría deberse a un nivel elevado de las hormonas circulantes causado por: 1) incremento anormal de la producción de andrógenos en las glándulas suprarrenales o las gónadas, 2) también podría ser consecuencia de una hiperactividad del órgano terminal de la glándula sebácea.

La DHT forma complejos con los receptores de andrógenos nucleares, el complejo andrógeno-receptor entonces interactúa con el ADN en el núcleo de las células sebáceas para regular los genes involucrados en el crecimiento celular y la producción de los lípidos.¹²

En el estudio de Ozdemir, *et al* (2010)³⁴, se observó una prevalencia de 34.7% de seborrea 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.

Alopecia androgénica

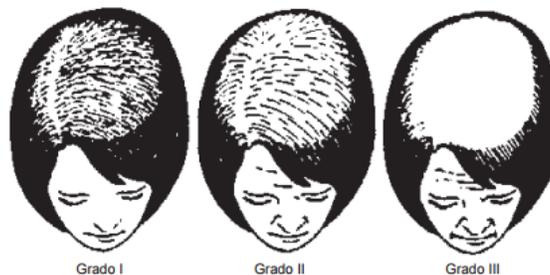
La alopecia androgénica a pesar de ser un marcador de hiperandrogenismo, es menos frecuente en mujeres con síndrome de ovario poliquístico, con una prevalencia del 3.2%. Se caracteriza por la miniaturización del pelo en la corona y en la zona frontal, con preservación de la línea de implantación; en la miniaturización, la duración del periodo anágeno se invierte de 2.5 años a 1 mes.

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 endocrinos¹⁷.

La alopecia se puede evaluar mediante el sistema de Ludwig, el cual la clasifica en tres grados: ¹⁷

- Grado I: Adelgazamiento perceptible del pelo en la corona, limitado por una línea frontal situada 1-3 cm de la implantación del pelo.
- Grado II: Escasez de pelo pronunciada en la corona en la misma área del grado I.
- Grado III: Calvicie total (denudación total) en las áreas del grado I y II.

Figura 5. Clasificación de Ludwig para alopecia androgénica.



En el estudio de Ozdemir, et al (2010)³⁴, 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.

Acantosis nigricans

Clínicamente se caracteriza por placas hiperqueratósicas de bordes mal definidas, hiperpigmentadas color café-grisáceas, de superficie aterciopelada y con acentuación de las marcas cutáneas localizadas en la región posterolateral del cuello, axilas, ingle y región inframamaria.

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 insulinoideos 1 y 2 localizados en los queratinocitos, en los fibroblastos dérmicos o en ambos.¹³ Existe una mutación pos receptor que ocasiona una resistencia a la insulina y una hipersecreción pancreática que deriva en un hiperinsulinismo. El exceso de insulina actúa sobre el eje hipotálamo hipofisario y colabora en la alteración de la secreción de gonadotropinas sobre el hígado al reducir la producción de SHBG (globulina fijadora de hormonas sexuales) y IGFBP-1 (proteína ligadora del factor de crecimiento insulinoide 1), y sobre el ovario modifica la esteroidogénesis y conduce a un incremento de andrógenos que lo llevan a la anovulación.¹⁷

La histología de la acantosis nigricans se caracteriza por papilomatosis, hiperqueratosis y leve acantosis, con hiperpigmentación casi nula de la capa basal. La hiperpigmentación clínica es el resultado de la hiperqueratosis y no es secundaria a depósitos de melanina.¹³

La acantosis nigricans 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.¹¹

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. En el estudio de Ozdemir et al (2010)³⁴, se observó una prevalencia de acantosis nigricans en pacientes con síndrome de ovario poliquístico el 5.2%, con una asociación positiva, mediante análisis univariado, con los niveles de HOMA, testosterona total y libre.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome de ovario poliquístico constituye la causa más común de las manifestaciones dermatológicas como hirsutismo, acné, seborrea, alopecia androgénica y acantosis nigricans, además de la piel, esta condición tiene un impacto significativo en la salud a nivel reproductivo, metabólico, psicológico, cardiovascular y neoplásico.

Por lo que a la luz de lo anterior, se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la correlación endocrina metabólica de las manifestaciones dermatológicas en el síndrome de ovario poliquístico?

Al determinar si existe asociación de las manifestaciones dermatológicas con los marcadores bioquímicos y metabólicos en mujeres con síndrome de ovario poliquístico se podrá realizar un diagnóstico y tratamiento oportunos para prevención de complicaciones.

JUSTIFICACIÓN

La prevalencia del síndrome de ovario poliquístico en la población general ha sido estimada en 6% a 10% de mujeres en edad reproductiva, en México la prevalencia es de 6%. El incremento progresivo en su prevalencia es acompañado por un incremento en sus complicaciones y condiciones asociadas a nivel reproductivo, metabólico, cardiovascular y neoplásico

Las manifestaciones dermatológicas del síndrome de ovario poliquístico como hirsutismo, acné, seborrea, alopecia androgénica y acantosis nigricans, tienen un papel importante en el diagnóstico en especial si esta condición es tratada oportunamente.

Este estudio pretende establecer si existe asociación de las manifestaciones dermatológicas con los marcadores bioquímicos y metabólicos en mujeres con síndrome de ovario poliquístico para poder realizar un diagnóstico y tratamiento oportuno y adecuado.

OBJETIVOS

Objetivo general

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

Objetivo específico

Conocer la prevalencia de las manifestaciones dermatológicas en mujeres con síndrome de ovario poliquístico.

HIPÓTESIS

Hipótesis nula (H₀)

Existe asociación entre las manifestaciones dermatológicas con los marcadores bioquímicos y metabólicos en mujeres con síndrome de ovario poliquístico.

Hipótesis alternativa (H₁)

No existe asociación entre las manifestaciones dermatológicas con los marcadores bioquímicos y metabólicos en mujeres con síndrome de ovario poliquístico.

DISEÑO DE INVESTIGACION Y TIPO DE ESTUDIO

Tipo de estudio

Según el análisis y alcance de los resultados es **descriptivo** ya que está dirigido a recolectar datos para determinar la asociación entre el hiperandrogenismo y las alteraciones metabólicas en mujeres con síndrome de ovario poliquístico.

Según el tiempo de ocurrencia de los hechos es **prospectivo**: se inician con la observación de ciertas causas presumibles y avanzan longitudinalmente en el tiempo a fin de observar sus consecuencias. El plano de estrategia para obtener la información es **transversal**: implica la recolección de datos en un solo corte en el tiempo y **observacional**: se describe el comportamiento de la población sin modificar las variables de estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Muestra: Mujeres con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico

Tipo de muestra: Aleatoria simple

Universo de la población

El estudio se realizó en todas las mujeres en edad reproductiva que acudan por primera vez a la clínica de Ginecología endocrinológica, del servicio de Biología de la Reproducción Humana en el Hospital Juárez de México con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico.

Tamaño de muestra

Todas las pacientes que acudieron por primera vez a la consulta de ginecología endocrina con el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico por los criterios de Rotterdam (2003). Para realizar el cálculo, se seleccionó a las que cubrieron los criterios de inclusión. Se consideró un nivel de confianza del 95%, porcentaje de error del 5%, el tamaño de la muestra mínima estimado fue de n=97.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Criterios de inclusión:

- Mujeres en edad reproductiva 15-40 años que acudan a consulta de primera vez a la clínica de Ginecología endocrinológica del servicio de Biología de la Reproducción Humana.
- Todas las pacientes que cumplan con el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico por los criterios de Rotterdam (2003).
- Sin tratamiento hormonal por lo menos tres meses previos
- Sin tratamiento para hirsutismo y acné
- Pacientes que cuenten con perfil de andrógenos, perfil de lípidos, perfil metabólico, perfil tiroideo, USG endovaginal.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no cumplan con el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico por los criterios de Rotterdam (2003).
- Pacientes con el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico que hayan recibido cualquier tipo de tratamiento médico o farmacológico previo a su ingreso al servicio de Ginecología endocrina del servicio de Biología de la Reproducción Humana.
- Pacientes con falla ovárica temprana o con otras endocrinopatías (tales como síndrome de Cushing, hiperplasia suprarrenal congénita, hiperprolactinemia, disfunción tiroidea)

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

Variables independientes

Variable	Indicador	Definición
Edad	Años	Cuantitativa, Numérica
Índice de Masa Corporal	Bajo peso <18.5 Normal 18.6-24.9 Sobrepeso 25-29.9 Obesidad grado I 30-34.9 Obesidad grado II 35-39.9 Obesidad grado III >40	Cuantitativa, Numérica Peso (kg)/Talla ² (m)
Índice cintura-cadera	Riesgo muy bajo <0.80 Riesgo bajo 0.81-0.84 Riesgo alto >0.85	Cuantitativa Medida antropométrica para medir los niveles de grasa intraabdominal. ICC= cintura (cm)/cadera(cm)
Cintura	Cintura >88cm	Cuantitativa Indicador antropométrico del riesgo de enfermedad cardiovascular
Patrón menstrual:		Cualitativa, Nominal
Eumenorrea	Sí o No	Eumenorrea: Ciclos menstruales cada 25 a 34 días, de 4 a 9 días de duración y con una cantidad de 40 a 70 ml.
Opsomenorrea	Sí o No	Opsomenorrea: Ciclos menstruales cada 35 días o más.
Oligomenorrea	Sí o No	Oligomenorrea: Duración del ciclo menstrual < 3 días.
Polimenorrea	Sí o No	Polimenorrea: Duración del ciclo menstrual > 10 días.
Hipermenorrea	Sí o No	Hipermenorrea: Sangrado > 80 ml.
Morfología ovárica por ultrasonografía	Normal o anormal	Anormal: Más de 12 folículos subcorticales de 2 a 9 mm, o un volumen ovárico > 10cc.
Manifestaciones dermatológicas:		Cualitativa nominal
Hirsutismo	Escala Ferriman-Gallwey Leve:8-11 Moderado: 12-19 Severo: >19	Hirsutismo: 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
Acné	Escala GAGS 1-18 leve 19-30 moderado 31-38 severa >39 muy severa	Acné: Presencia de comedones en la cara, cuello, parte superior del pecho, espalda superior y porción superior de brazos
Seborrea	Sí o No	Seborrea: Presencia de grasa o piel grasosa en los pliegues nasolabiales, frente y/o detrás de las orejas y el cabello

Acantosis nigricans	Sí o No	Acantosis nigricans: Lesiones hiperqueratóticas, hiperpigmentadas con hiperpapilomatosis en sitios de flexión
Alopecia androgénica	Escala Ludwig Grado 1, 2 y 3	Alopecia androgénica: pérdida de cabello en el área central del cuero cabelludo
Hiperandrogenemia	Sí o No	Cualitativa, Nominal Concentraciones de andrógenos séricos por encima del límite superior. Testosterona total: 0.2-0.8 ng/ml Testosterona libre: 0.6-3 pg/ml Delta 4 androstenediona: 0.5-2.7 ng/ml 17alfaHidroxiProgesterona: 0.5-2 ng/ml DHEA: 2-9 ug/L DHEA-S: 50-275 ug/dl o < 2700 ng/ml
Perfil metabólico		Cuantitativa, Numérica CT 150-200mg/dl TG <150mg/dl HDL 35-85mg/dl LDL 80-130mg/dl Glucosa 70-110mg/dl Insulina 2-20mcU/ml HOMA 2.6
Comorbilidades: Hipertensión arterial	Sí o No	Cualitativa, Nominal Hipertensión arterial: Dos tomas de tensión arterial braquial con 6hr de diferencia >o = a 140/90 mmHg, o con administración de terapia antihipertensiva.
Diabetes mellitus	Sí o No	Diabetes mellitus: Dos tomas de glucosa sérica en ayunas > o = 126 mg/dl con o sin síntomas de diabetes o con administración de hipoglucemiantes orales o terapia insulínica ó >200 mg/dl en una toma al azar ó HbAc1 >6.5%.
Insulino resistencia	Sí o No	Insulino resistencia: Presencia de acantosis nigricans, glucosa sérica en ayunas de 110-125 mg/dl, glucosa sérica post carga de 75gr glucosa entre 140-199 mg/dl, insulina sérica >30U, HOMA >2.6
Síndrome metabólico	Sí o No	Síndrome metabólico: Obesidad abdominal mujeres >88cm, triglicéridos >150 mg/dl, HDL-C <50 mg/dl, presión arterial >130/85 mmHg, glucosa en ayuno >o= 110 mg/dl.

Variables dependientes

Variable	Indicador	Definición
Síndrome de ovario poliquístico	<p>Criterios de Rotterdam: (2 de 3 criterios)</p> <ol style="list-style-type: none">1. oligo-anovulación2. ovario poliquístico por USG3. hiperandrogenismo (clínico o bioquímico) <p>Exclusión de otras patologías.</p> <p>Adolescentes 15-19 años (presentes los 3 criterios)</p> <ol style="list-style-type: none">1. oligo-amenorrea al menos 2 años post menarquia o amenorrea primaria >16 años2. morfología ovario poliquístico por USG incluyendo volumen >10cc3. hiperandrogenismo clínico y bioquímico	<p>Cuantitativa, Numérica</p> <p>Es un trastorno endocrino heterogéneo asociado con elevación de andrógenos y disfunción ovárica, acompañado o no de ovarios poliquístico</p>

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de las variables para determinar la asociación entre las manifestaciones dermatológicas y los diferentes marcadores bioquímicos y metabólicos, se realizó mediante la prueba de coeficiente de correlación de Pearson (r), mediante el programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 19. Se consideró un valor estadísticamente significativo con una $p < 0.05$.

RESULTADOS

En total se estudiaron a 97 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. El promedio de edad de las pacientes fue de 25.11 años, con una edad mínima de 15 años y edad máxima de 40 años. Se dividió en dos grupos de edad encontrando los siguientes resultados (cuadro 1).

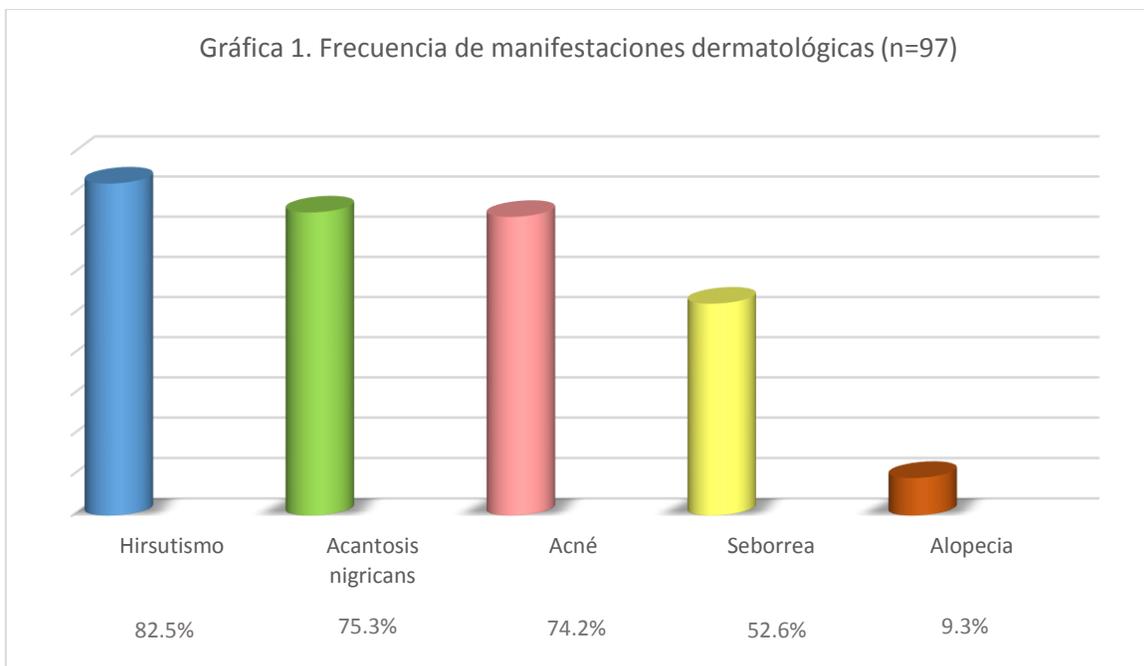
	Frecuencia	Porcentaje
15-19 años	11	11.3
20-40 años	86	88.7

Los datos antropométricos de la población estudiada se resumen en el cuadro 2. El promedio en la medida de cintura fue de 93.10 con una mínima de 72 cm y máxima de 132 cm, la cintura mayor de 88cm se observó en el 70.1% de las pacientes. El índice cintura-cadera fue en promedio de 0.88 (0.7-1.05), el índice mayor de 0.85 se presentó en el 75.3%. El 36.1% presentó sobrepeso, mientras que el 23.7% mostró obesidad grado I, 14.4% obesidad grado II y 6.2% obesidad grado III.

	Media \pm SD	(Min-Máx)
Cintura (cm)	93.10 \pm 11.73	(72-132)
Índice de cintura-cadera	0.88 \pm 0.059	(0.7-1.05)
Índice de masa corporal (kg/m ²)	30.11 \pm 5.52	(20.2-42.3)
Normal	19.6%	
Sobrepeso	36.1%	
Obesidad grado I	23.7%	
Obesidad grado II	14.4%	
Obesidad grado III	6.2%	

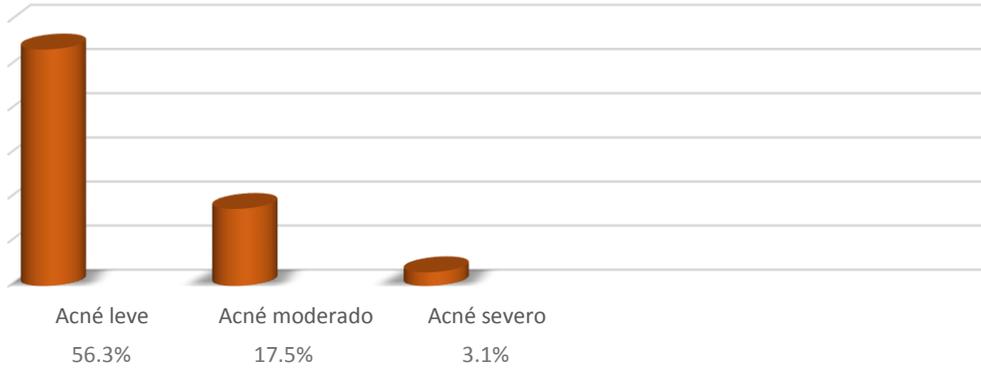
En cuanto al patrón del sangrado menstrual de las pacientes, se observó eumenorrea en el 3.1% y opsomenorrea en el 96.9% de los casos.

En relación a las manifestaciones dermatológicas, se observó la presencia de hirsutismo en el 82.5% de las pacientes, el cual fue valorado utilizando la escala de Ferriman-Gallwey con un puntaje mínimo de 4 y un puntaje máximo de 25. Se presentó acné en el 74.2%, seborrea en el 52.6%, alopecia en el 9.3% y acantosis nigricans en el 75.3% de las pacientes (gráfica 1).



En relación a la presencia de acné, se evaluó mediante el Sistema Global del Grado de Acné (GAGS), el cual determina la severidad de acuerdo al número, tipo y distribución de las lesiones, observando el 53.6% de acné leve, el 17.5% de acné moderado y 3.1% de acné severo (gráfica 2). De acuerdo al tipo de acné se observaron los siguientes resultados (cuadro 3).

Gráfica 2. Frecuencia de severidad del acné evaluado por la escala GAGS (n=97)

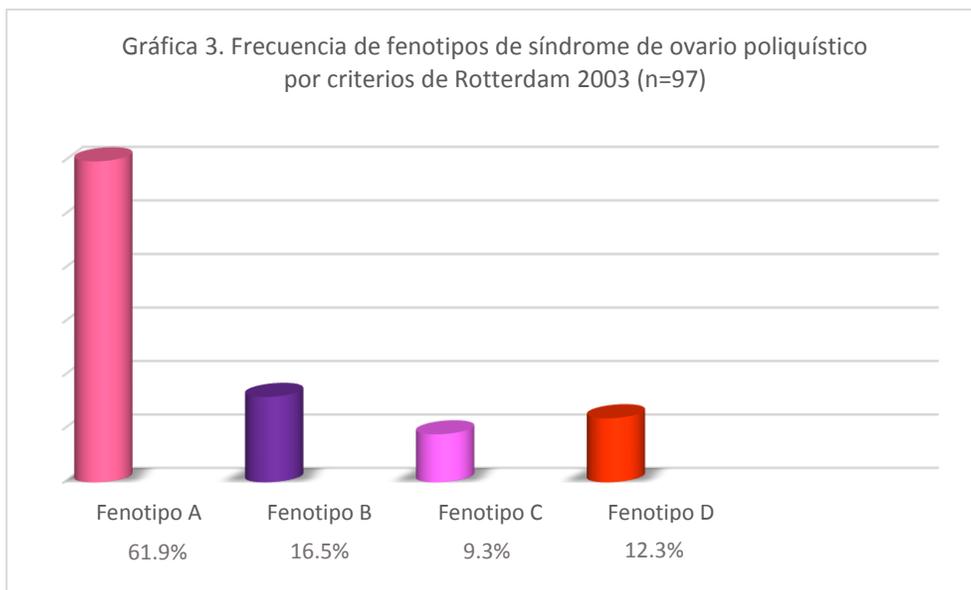


Cuadro 3. Frecuencia de síndrome de ovario poliquístico por grupo de edad (n=97)

	Frecuencia	Porcentaje
<i>Comedonico</i>	62	63.9
<i>Vulgar</i>	10	10.3

El diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico se determinó con la presencia de los criterios de Rotterdam 2003 y se observaron los siguientes resultados: fenotipo A en el 61.9%, fenotipo B en el 16.5%, fenotipo C en el 9.3% y fenotipo D en el 12.3% de los casos (gráfica 3).

Gráfica 3. Frecuencia de fenotipos de síndrome de ovario poliquístico por criterios de Rotterdam 2003 (n=97)



En cuanto a la evaluación del perfil metabólico (cuadro 4), se observaron niveles séricos de glucosa en promedio de 89mg/dl, niveles de insulina promedio de 14.2uIU/ml, valor de HOMA promedio de 3.2 y un valor indicativo de resistencia a la insulina por arriba de 2.6 en el 72.2% de las pacientes.

<i>Cuadro 4. Evaluación del perfil metabólico</i>	
	Promedio (Min-Máx)
<i>Glucosa sérica en ayuno (mg/dl)</i>	89 (69-138)
<i>Insulina sérica (uIU/ml)</i>	14.2 (3-52.9)
<i>HOMA</i>	3.2 (0.6-12.5)
<i>Resistencia a la insulina</i>	72.2%

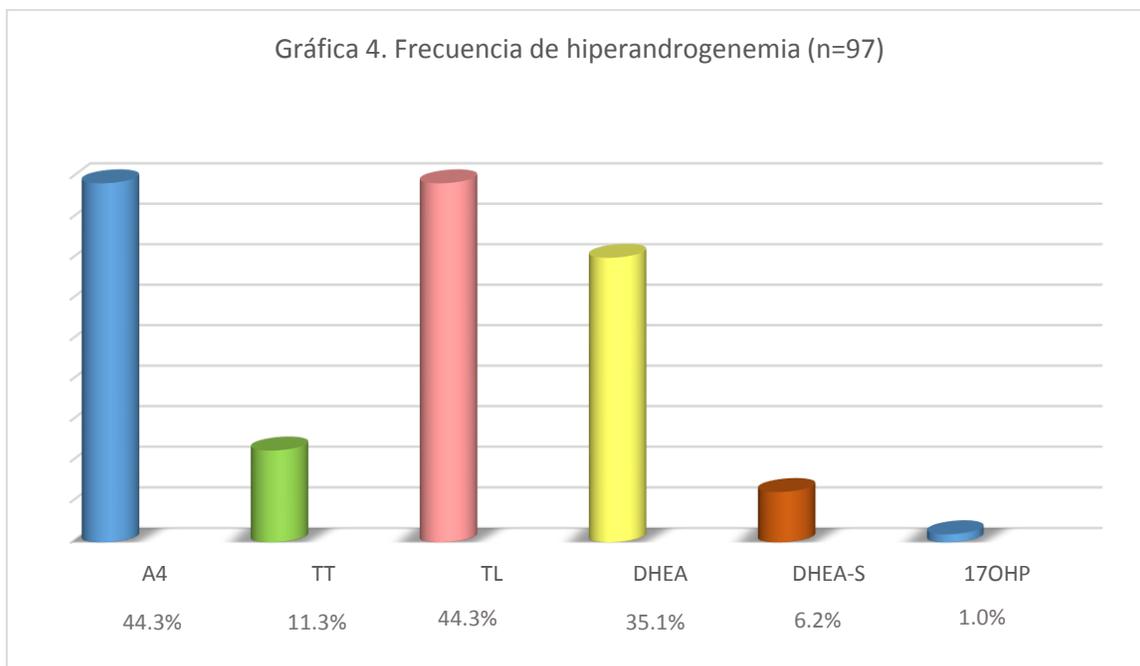
Para determinar la presencia de hiperandrogenemia, se realizó perfil de andrógenos observándose los siguientes resultados: niveles séricos de androstenediona en promedio de 2.57ng/ml, testosterona total de 0.61ng/ml, testosterona libre de 2.38pg/ml, 17 α -hidroxiprogesterona de 0.69ng/ml, dehidroepiandrosterona de 7.88ug/ml y dehidroepiandrosterona sulfatada de 1388ng/ml. (cuadro 5).

<i>Cuadro 5. Evaluación del perfil de andrógenos</i>	
	Promedio (Min-Máx)
<i>Androstenediona (ng/ml)</i>	2.57 (0.40-8.80)
<i>Testosterona total (ng/ml)</i>	0.61 (0.21-2.30)
<i>Testosterona libre (pg/ml)</i>	2.38 (0.10-6.70)
<i>Dehidroepiandrosterona (ug/ml)</i>	7.88 (1.30-13.40)
<i>Dehidroepiandrosterona sulfatada (ng/ml)</i>	1388 (367-2946)
<i>17α-hidroxiprogesterona (g/ml)</i>	0.69 (0.10-1.90)

Androstenediona (A4), testosterona total (TT), testosterona libre (TL), dehidroepiandrosterona (DHEA), dehidroepiandrosterona sulfatada (DHEA-S), 17 α -hidroxiprogesterona (17OHP)

De acuerdo al perfil de andrógenos el 11.3% presentó testosterona total elevada (>0.8ng/ml), el 44.3% presentó testosterona libre elevada (>3.0pg/ml), el 44.3% presentó androstenediona elevada (>2.7ng/ml), el 35.1% presentó dehidroepiandrosterona elevada

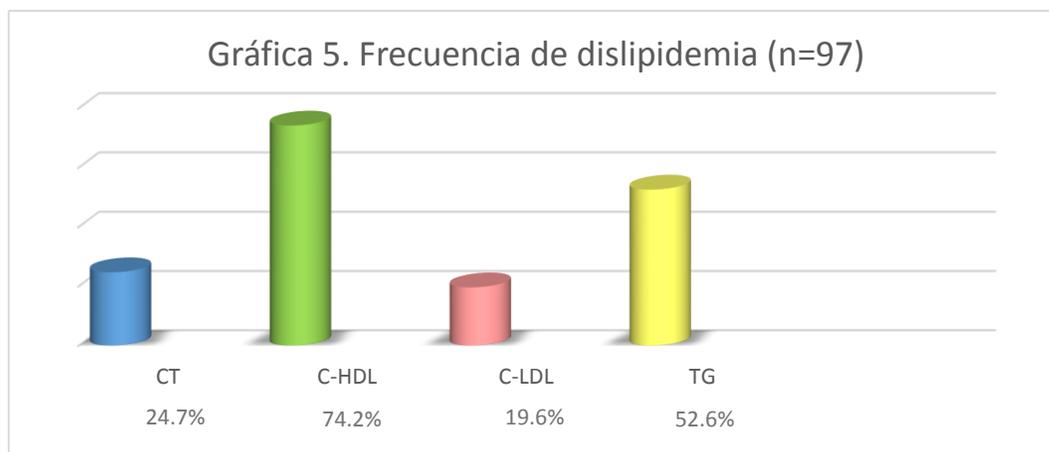
(>9ug/ml), el 6.2% presentó dehidroepiandrosterona sulfatada elevada (>2,700ng/ml) y el 1% presentó 17 α -hidroxiprogesterona elevada (>2ng/ml), (gráfica 4).



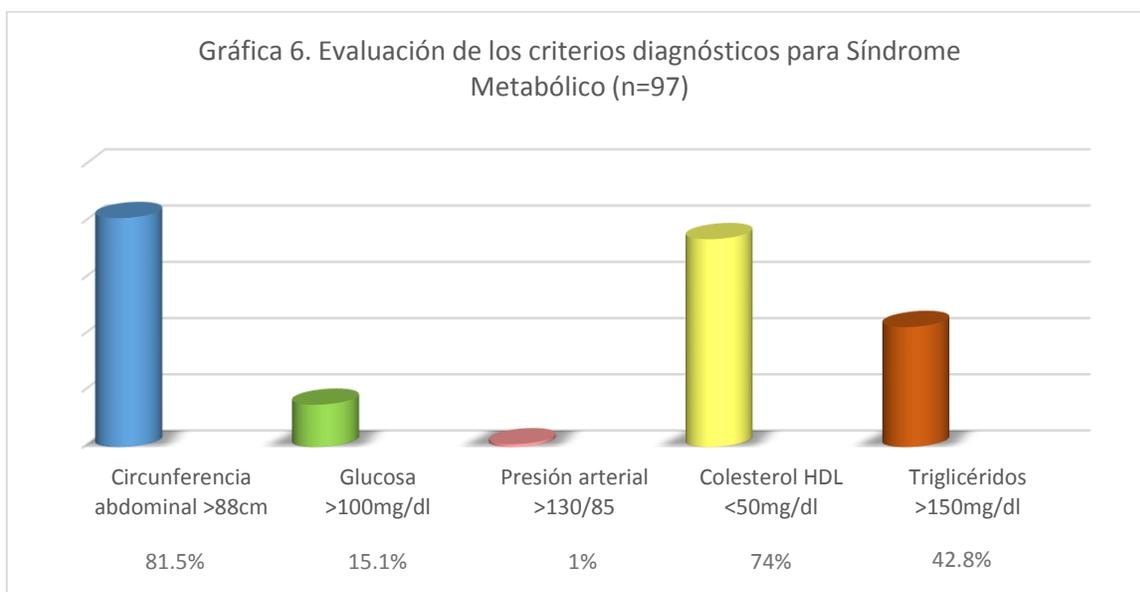
En relación a los parámetros del perfil de lípidos (cuadro 6), se les realizó perfil de lípidos a las pacientes observándose los siguientes resultados: niveles séricos de colesterol total en promedio de 187mg/dl, colesterol-HDL promedio de 43mg/dl, colesterol –LDL promedio de 108mg/dl y triglicéridos en promedio de 158mg/dl.

Cuadro 6. Evaluación del perfil de lípidos	
	Promedio (Min-Máx)
<i>Colesterol total (mg/dl)</i>	187 (109-302)
<i>Colesterol-DHL (mg/dl)</i>	43 (29-60)
<i>Colesterol-LDL (mg/dl)</i>	108 (77.5-175)
<i>Triglicéridos (ug/ml)</i>	158 (64-387)

De acuerdo a los valores obtenidos en el perfil de lípidos, el 24.7% presentó hipercolesterolemia total, 74.2% hipoalfalipoproteinemia (c-HDL), 19.6% hiperbetalipoproteinemia (c-LDL) y el 52.6% hipertrigliceridemia (gráfica 5).



El diagnóstico de síndrome metabólico se determinó con la presencia de por lo menos tres de los criterios diagnósticos ATP III (Adult Treatment Panel III) y se observaron los siguientes resultados (gráfica 6). Se diagnosticó síndrome metabólico en el 36% de los casos.



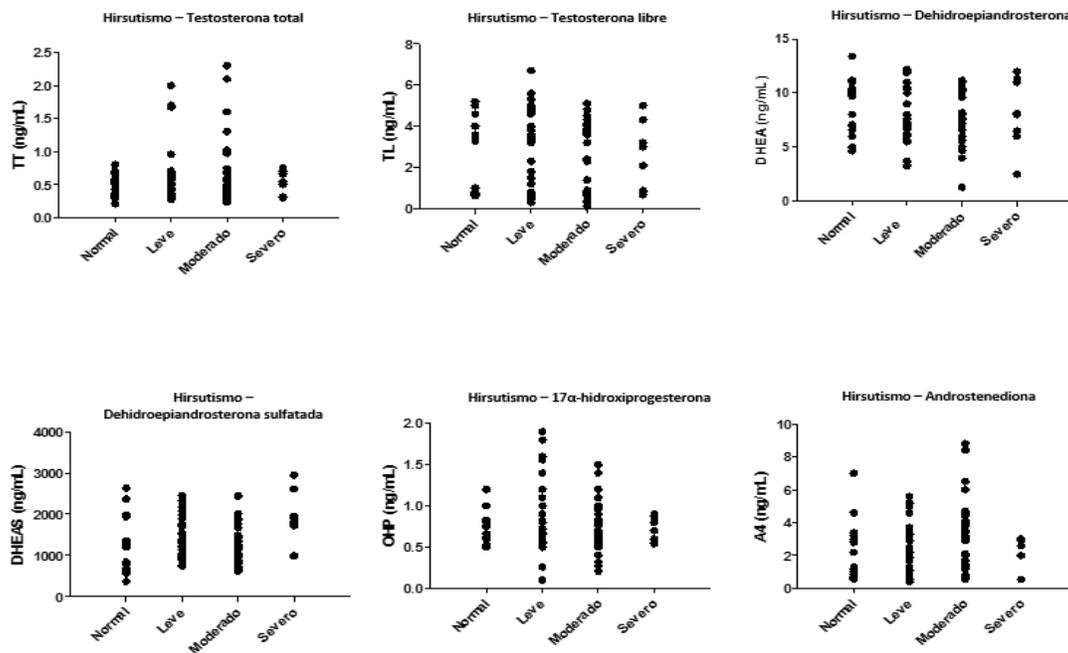
Correlación de las manifestaciones dermatológicas con el perfil de andrógenos

Para determinar si existe asociación entre las manifestaciones dermatológicas (hirsutismo, acné, alopecia, seborrea y acantosis nigricans) con los diferentes parámetros de laboratorio evaluados, se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson, tomando un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Hirsutismo

La asociación entre hirsutismo con los niveles séricos de andrógenos evaluados se muestran en la gráfica 7. Si bien estas relaciones no son estadísticamente significativas, se observa que existe una asociación entre los niveles elevados de testosterona total, testosterona libre, dehidroepiandrosterona sulfatada y androstenediona con los grados de severidad de hirsutismo evaluado por la escala de Ferriman-Gallwey. Se encontraron valores de correlación de Pearson de 0.102, 0.156, 0.139 y 0.168 respectivamente, los cuales indican una correlación positiva (cuadro 7).

Gráfica 7. Correlación del grado de severidad del hirsutismo con los niveles séricos del perfil de andrógenos



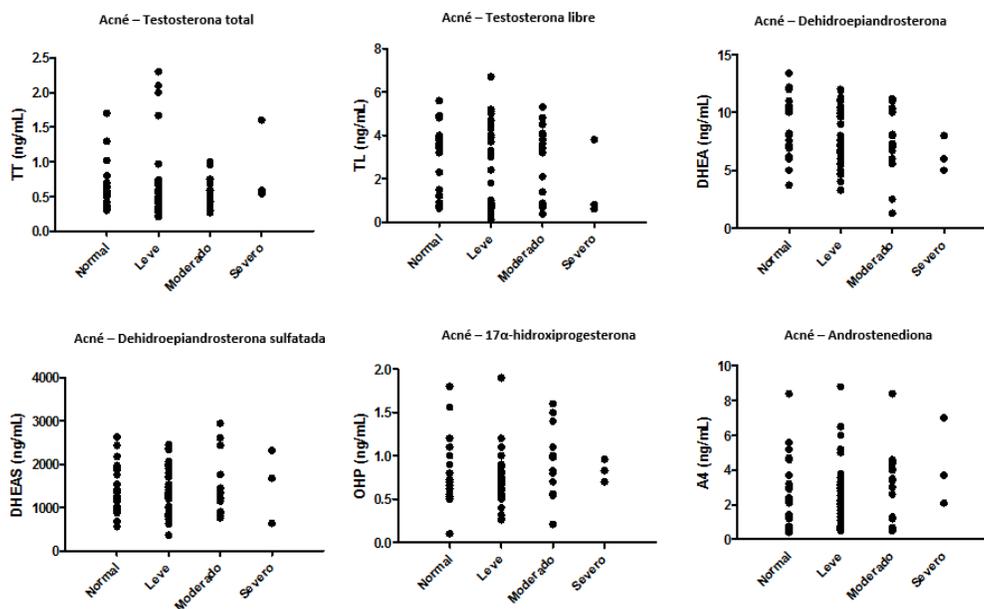
Parámetro	r de Pearson	Valor de p
Testosterona total	0.102	0.002*
Testosterona libre	0.156	0.032*
Androstenediona	0.168	0.048*
Dehidroepiandrosterona	0.724	0.086
Dehidroepiandrosterona sulfatada	0.139	0.021*
17 α -hidroxiprogesterona	0.518	0.166

Correlación significativa con $p < 0.05$

Acné

La gravedad del acné se evaluó por el número, tipo y distribución de las lesiones, con el Sistema Global del Grado de Acné (GAGS), su asociación con los niveles séricos de andrógenos se muestra en la gráfica 8 y mediante el coeficiente de correlación de Pearson se encontró una correlación positiva del acné con los niveles elevados de testosterona libre y dehidroepiandrosterona sulfatada (cuadro 8).

Gráfica 8. Correlación del grado de severidad del acné con los niveles séricos del perfil de andrógenos



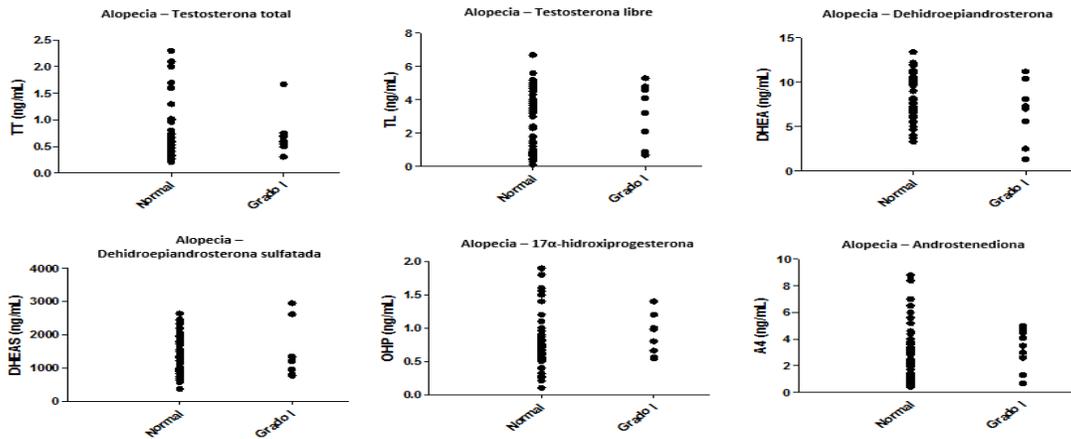
Parámetro	Pearson	Valor de p
Testosterona total	0.163	0.055
Testosterona libre	0.547	0.033*
Androstenediona	0.118	0.251
Dehidroepiandrosterona	0.137	0.099
Dehidroepiandrosterona sulfatada	0.452	0.031*
17 α -hidroxiprogesterona	0.095	0.227

Correlación significativa con $p < 0.05$

Alopecia

La asociación entre alopecia con los niveles séricos de andrógenos se muestra en la gráfica 9, mediante el coeficiente de Pearson se observó que no hay correlación directa entre la presencia de alopecia con los niveles séricos de andrógenos (cuadro 9).

Gráfica 9. Correlación de alopecia con los niveles séricos del perfil de andrógenos



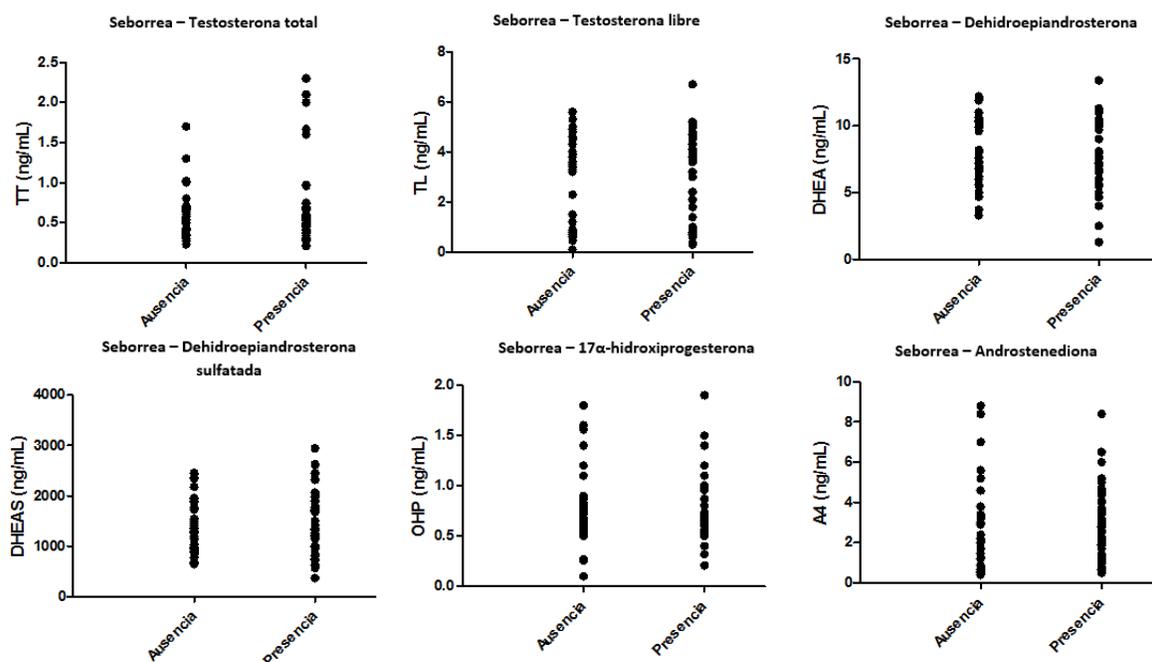
Parámetro	Pearson	Valor de p
Testosterona total	0.458	0.076
Testosterona libre	0.330	0.100
Androstenediona	0.253	0.117
Dehidroepiandrosterona	-0.104	0.310
Dehidroepiandrosterona sulfatada	0.622	0.088
17 α -hidroxiprogesterona	0.124	0.225

Correlación significativa con $p < 0.05$

Seborrea

La asociación entre seborrea con los niveles séricos de andrógenos se muestra en la gráfica 10. En la presencia de seborrea los niveles elevados de testosterona libre y dehidroepiandrosterona sulfatada parecen ser los más involucrados, en el cuadro 10 se muestra mediante el coeficiente de Pearson una correlación positiva con estos andrógenos.

Gráfica 10. Correlación de seborrea con los niveles séricos del perfil de andrógenos



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

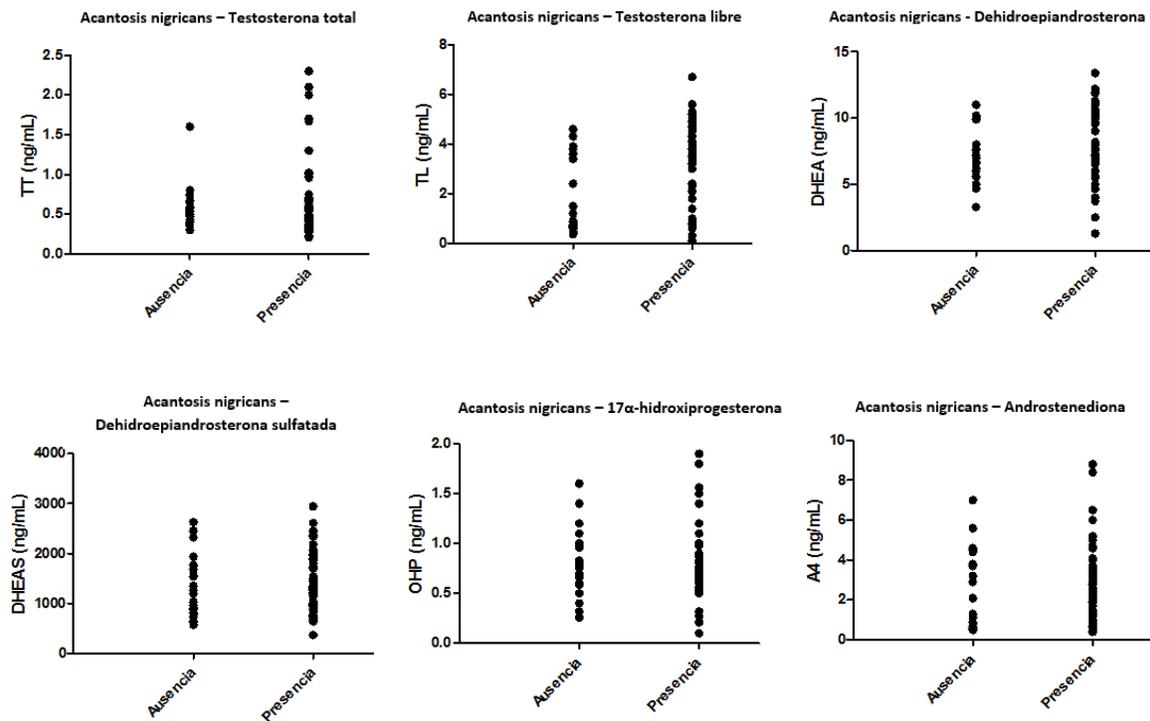
Parámetro	Pearson	Valor de p
Testosterona total	0.107	0.299
Testosterona libre	0.126	0.027*
Androstenediona	0.258	0.116
Dehidroepiandrosterona	0.201	0.104
Dehidroepiandrosterona sulfatada	0.287	0.018*
17α-hidroxiprogesterona	0.174	0.103

Correlación significativa con $p < 0.05$

Acantosis nigricans

La asociación entre acantosis nigricans con los niveles séricos de andrógenos se muestra en la gráfica 11. La presencia de acantosis nigricans se encontró relacionada positivamente con los niveles séricos elevados de testosterona libre, dehidroepiandrosterona y dehidroepiandrosterona sulfatada (cuadro 11).

Gráfica 11. Correlación de acantosis nigricans con los niveles séricos del perfil de andrógenos



Parámetro	Pearson	Valor de p
Testosterona total	0.066	0.519
Testosterona libre	0.206	0.042*
Androstenediona	-0.043	0.675
Dehidroepiandrosterona	0.391	0.048*
Dehidroepiandrosterona sulfatada	0.357	0.044*
17α-hidroxiprogesterona	-0.064	0.532

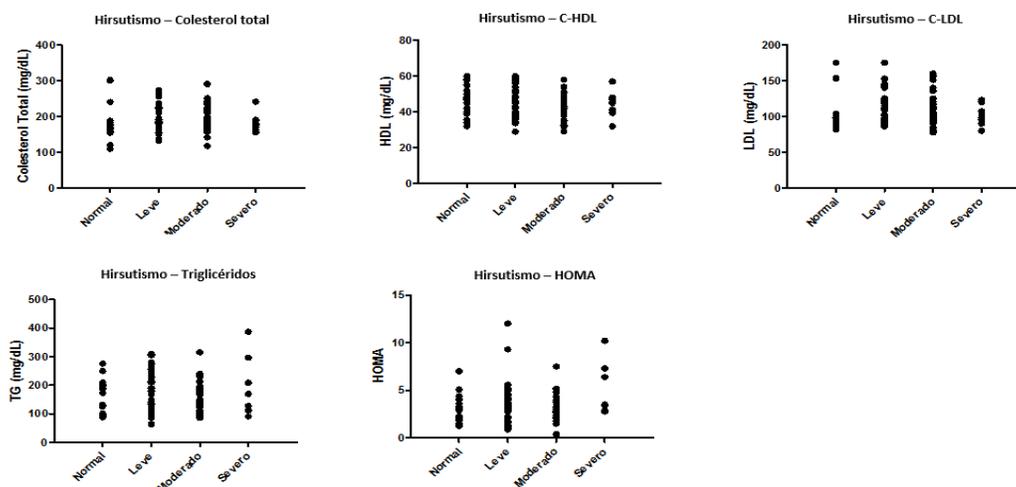
Correlación significativa con $p < 0.05$

Correlación de las manifestaciones dermatológicas con el perfil de lípidos y HOMA

Hirsutismo

La asociación entre el hirsutismo con los niveles séricos de colesterol total, colesterol-HDL, colesterol LDL, triglicéridos y niveles de HOMA se muestra en la gráfica 12. El coeficiente de correlación de Pearson se observa en el cuadro 12.

Gráfica 12. Correlación de hirsutismo con los niveles séricos del perfil de lípidos y HOMA



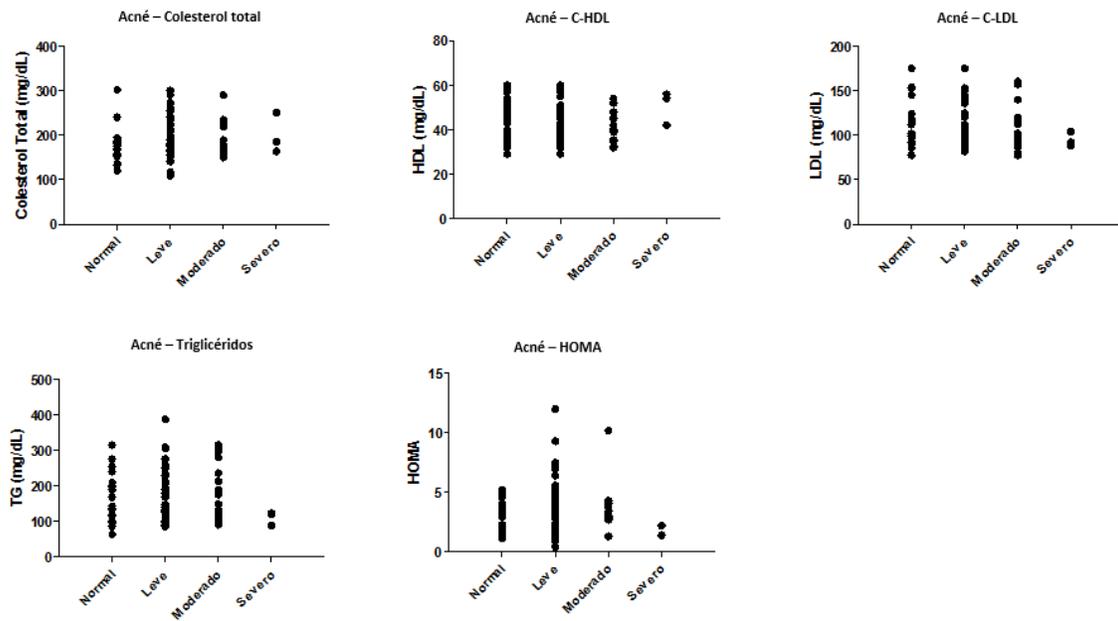
Cuadro 12. Correlación de hirsutismo con los niveles séricos del perfil de lípidos y HOMA		
Parámetro	r de Pearson	Valor de p
Colesterol total	0.073	0.480
Colesterol HDL	-0.126	0.219
Colesterol LDL	-0.065	0.526
Triglicéridos	0.103	0.315
HOMA	0.128	0.211

Correlación significativa con $p < 0.05$

Acné

La asociación entre el acné con los niveles séricos de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos y HOMA se muestra en la gráfica 13. Mediante el coeficiente Pearson se observa una correlación estadísticamente significativa con el valor de HOMA elevado (cuadro 13).

Gráfica 13. Correlación del acné con los niveles séricos del perfil de lípidos y HOMA



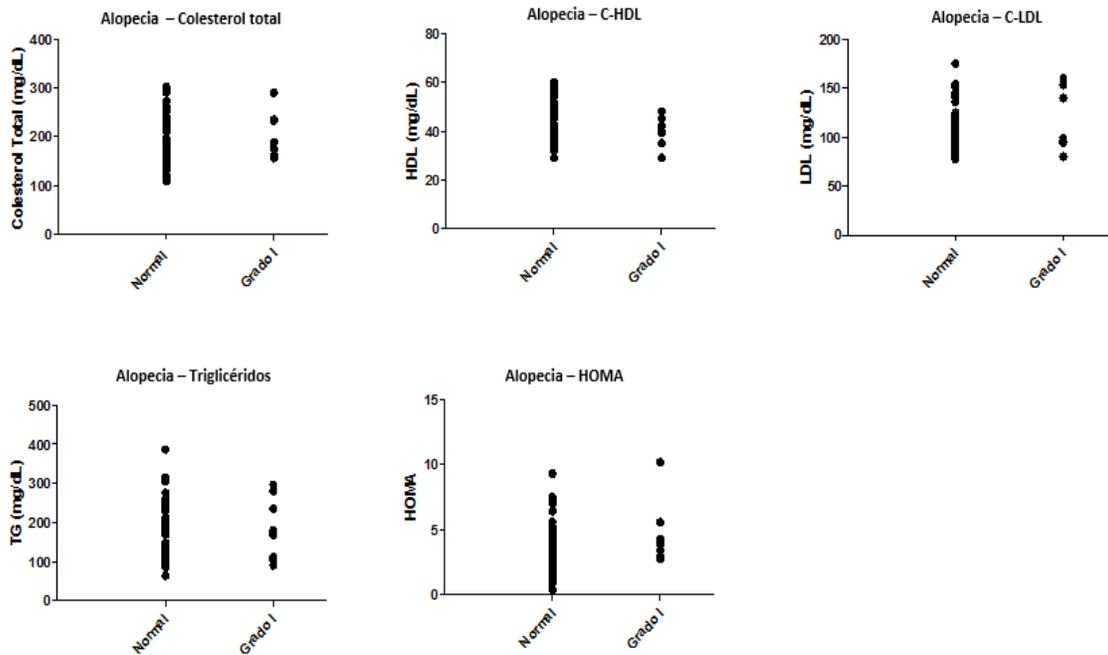
Parámetro	Pearson	Valor de p
Colesterol total	0.192	0.060
Colesterol HDL	-0.030	0.767
Colesterol LDL	-0.061	0.554
Triglicéridos	0.297	0.055
HOMA	0.202	0.047*

Correlación significativa con $p < 0.05$

Alopecia

La asociación entre la alopecia con los niveles séricos de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos y HOMA se muestra en la gráfica 14. El coeficiente de Pearson se muestra en el cuadro 14.

Gráfica 14. Correlación de alopecia con los niveles séricos del perfil de lípidos y HOMA



Cuadro 13. Correlación de alopecia con los niveles séricos del perfil de lípidos y HOMA

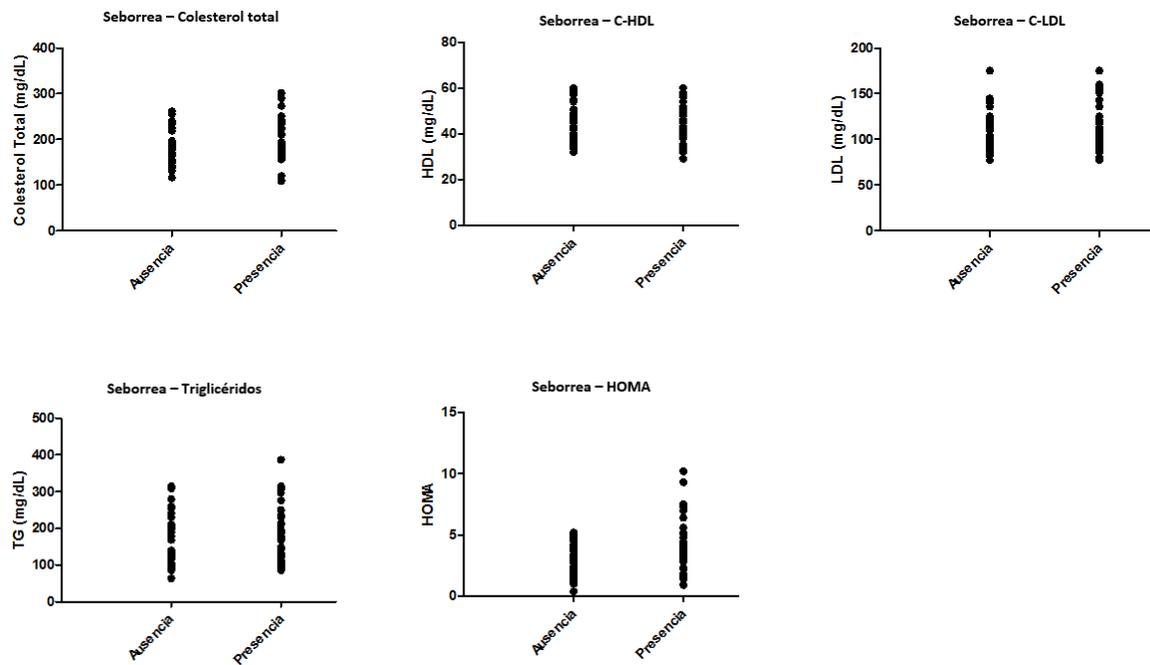
Parámetro	Pearson	Valor de p
Colesterol total	0.160	0.118
Colesterol HDL	-0.147	0.152
Colesterol LDL	0.147	0.151
Triglicéridos	0.064	0.535
HOMA	0.171	0.094

Correlación significativa con $p < 0.05$

Seborrea

La asociación entre seborrea con los niveles séricos de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos y HOMA se muestra en la gráfica 15. Mediante el coeficiente de Pearson se observa una correlación positiva con los valores elevados de HOMA (cuadro 15).

Gráfica 15. Correlación de seborrea con los niveles séricos del perfil lípidos y HOMA



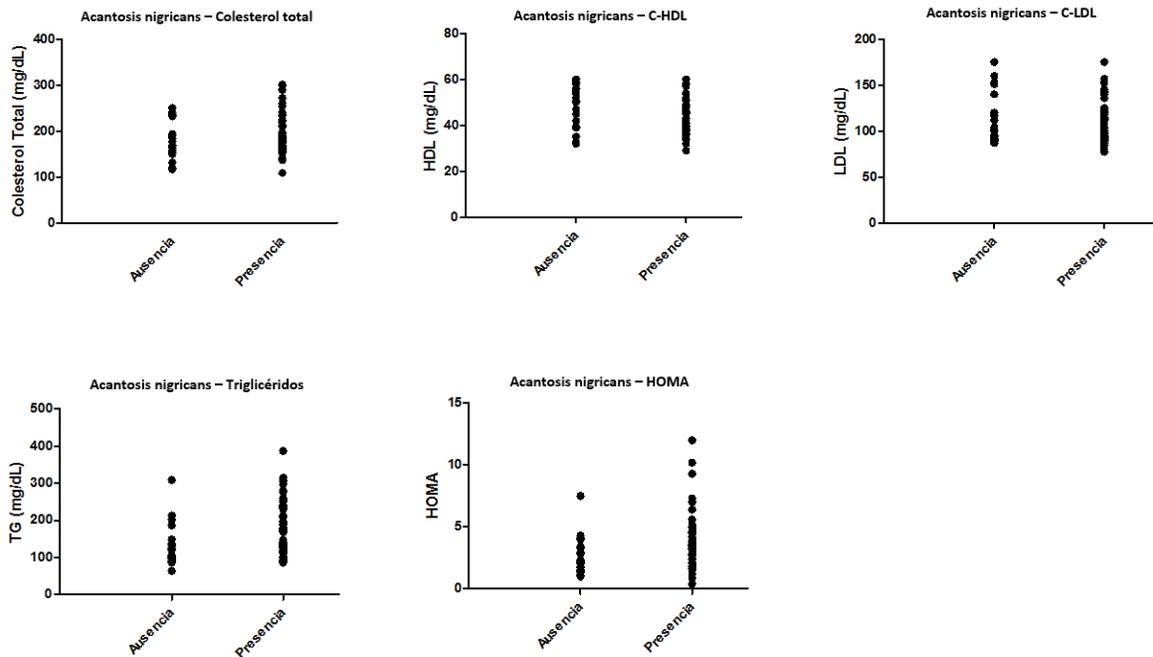
Parámetro	r de Pearson	Valor de p
Colesterol total	0.190	0.061
Colesterol HDL	0.174	0.089
Colesterol LDL	0.583	0.056
Triglicéridos	0.162	0.113
HOMA	0.238	0.019*

Correlación significativa con $p < 0.05$

Acantosis nigricans

La asociación entre la acantosis nigricans con los niveles séricos de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos y HOMA se muestra en la gráfica 16. Mediante el coeficiente de Pearson se observó una correlación positiva con los niveles elevados de triglicéridos y HOMA (cuadro 16).

Gráfica 16. Correlación de acantosis nigricans con los niveles séricos del perfil de lípidos y HOMA



Parámetro	r de Pearson	Valor de p
Colesterol total	0.084	0.412
Colesterol HDL	-0.274	0.102
Colesterol LDL	-0.037	0.717
Triglicéridos	0.347	0.010*
HOMA	0.300	0.001*

Correlación significativa con $p < 0.05$

La asociación entre las manifestaciones dermatológicas (hirsutismo, acné, alopecia, seborrea y acantosis nigricans) con la presencia de síndrome metabólico obtenida mediante el coeficiente de correlación de Pearson se muestra en el cuadro 17.

<i>Cuadro 17. Correlación entre las manifestaciones dermatológicas con síndrome metabólico</i>		
<i>Parámetro</i>	<i>Pearson</i>	<i>Valor de p</i>
<i>Hirsutismo</i>	0.210	0.150
<i>Acné</i>	0.020	0.847
<i>Alopecia</i>	0.003	0.085
<i>Seborrea</i>	0.107	0.299
<i>Acantosis nigricans</i>	0.303	0.003*

Correlación significativa con $p < 0.05$

DISCUSIÓN

Hirsutismo

El hirsutismo es una expresión clínica de hiperandrogenismo y la segunda manifestación clínica más común, después de las alteraciones menstruales en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico, su prevalencia varía según la raza y las características geográficas de la población estudiada.

En el presente estudio la prevalencia de hirsutismo en pacientes con síndrome de ovario poliquístico fue de 82.5%, similar a lo reportado en el estudio de Ozdemir, et al ³⁴ donde se observó una prevalencia de 73.9%.

Nuestros resultados mostraron una asociación positiva estadísticamente significativa del hirsutismo con niveles elevados de testosterona total (r 0.102; $p=0.002$), testosterona libre (r 0.156; $p=0.032$), androstenediona (r 0.168 $p=0.048$) y DHEA-S (r 0.139 $p=0.021$) similar a lo reportado en el estudio de Chanukvadze et al (2012)¹⁴, quienes encontraron una correlación positiva entre el hirsutismo con la testosterona total, testosterona libre y DHEA-S. En el estudio de Ozdemir et al ³⁴ se observó una asociación positiva del hirsutismo con niveles elevados de testosterona total, colesterol total y glucosa sérica en ayuno.

Respecto a los niveles séricos de lípidos y valor de HOMA, en el presente estudio no se observó asociación entre el hirsutismo con estas variables. En los estudios de Bahceci et al (2004) ¹⁵ y Cebeti et al (2012)¹⁶ reportaron que existe una asociación positiva entre el hirsutismo y la resistencia a la insulina cuantificada por HOMA. Falsetti et al (2002)⁴¹ observaron alteraciones en el metabolismo de la glucosa asociados con hirsutismo en pacientes con síndrome de ovario poliquístico; estos resultados sugieren que las pacientes con síndrome de ovario poliquístico e hirsutismo presentan alteraciones bioquímicas y metabólicas. En conclusión, la resistencia a la insulina debe ser evaluada en todas las mujeres con hirsutismo y con síndrome de ovario poliquístico.

Acné

La prevalencia de acné en el presente estudio fue de 74.2%, según el grado de severidad acné leve 56.3%, acné moderado 17.5% y acné severo 3.1%, mayor a la reportada en los estudios de Ozdemir et al (2010)³⁴ donde fue de 53% y Chang (2005) y Azziz et al (2004), donde la prevalencia fue hasta el 34%.

Nuestros resultados mostraron una asociación positiva estadísticamente significativa entre el acné y los niveles séricos elevados de testosterona libre (r 0.547 $p=0.033$) y DHEA-S (r 0.452 $p=0.031$), así como de testosterona total (r 0.163 $p=0.055$) aunque esta última no fue estadísticamente significativa. Similar al reportado en el estudio de Ozdemir et al (2010) donde se observó una asociación positiva estadísticamente significativa entre el acné y niveles elevados de DHEA-S y testosterona libre.

En el caso de los niveles séricos de lípidos y valores de HOMA, en el presente estudio se encontró una asociación positiva estadísticamente significativa con el valor elevado de HOMA (r 0.202 $p=0.047$), así como una asociación positiva no significativa estadísticamente con los niveles elevados de colesterol total (r 0.192 $p=0.060$) y triglicéridos (r 0.297 $p=0.055$). Estos resultados son diferentes a lo reportado en el estudio de Ozdemir et al (2010) donde no se observó asociación entre el acné y los parámetros metabólicos.

Alopecia

En cuanto a la presencia de alopecia androgénica en pacientes con síndrome de ovario poliquístico en el presente estudio se observó una prevalencia del 9.3%, menor a lo reportado en los estudios de Ozdemir et al (2010)³⁴ donde la prevalencia fue de 34.7% al igual que en el estudio de Quinn et al (2014)⁴⁵ de 22% y de Cella et al (2003) de 67%.

En el presente estudio se observó una asociación positiva no significativa estadísticamente entre la alopecia con los niveles elevados de testosterona total (r 0.458 $p=0.076$), DHEA-S (r 0.622 $p=0.088$) y HOMA (r 0.171 $p=0.094$). Contrario a lo reportado en el estudio de Ozdemir et al (2010) donde se observó una asociación negativa entre la alopecia con los

niveles de testosterona libre, colesterol LDL e insulina en ayuno. Sin embargo Matilainem et al (2000)¹⁹ mostraron una asociación entre la resistencia a la insulina con la presencia de alopecia androgénica e incluso estos autores proponían que la alopecia severa podría funcionar como un posible marcador de resistencia a la insulina.

En cuanto al síndrome metabólico nuestros resultados mostraron una asociación positiva no significativa estadísticamente con la presencia de alopecia androgénica ($r = 0.003$ $p=0.085$), similar a lo observado en el estudio de Chen et al (2006)⁴⁶ donde se observó una asociación positiva entre la alopecia con síndrome metabólico en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

Seborrea

En relación a la presencia de seborrea en pacientes con síndrome de ovario poliquístico, en el presente estudio se observó una prevalencia de 52.6%, mayor al reportado a lo reportado en el estudio de Ozdemir et al (2010)³⁴ donde fue de 34.7%.

En el presente estudio se observó una asociación positiva estadísticamente significativa con los niveles elevados de testosterona libre ($r = 0.126$ $p=0.027$), DHEA-S ($r = 0.287$ $p=0.018$) y HOMA ($r = 0.238$ $p=0.019$). Estos resultados son similares a los reportados en el estudio de Ozdemir et al (2010)³⁴ donde se mostró una asociación positiva con niveles elevados de testosterona libre e insulina en ayuno.

En cuanto a los niveles séricos de lípidos se observó una asociación positiva no significativa estadísticamente con los niveles elevados de colesterol total ($r = 0.190$ $p=0.061$) y colesterol LDL ($r = 0.583$ $p=0.056$), así como niveles bajos de colesterol HDL ($r = 0.174$ $p=0.089$), similar a lo reportado en el estudio de Ozdemir et al (2010) donde se observó una asociación positiva entre la seborrea con niveles elevados de colesterol LDL, insulina en ayuno, HOMA y niveles bajos de colesterol HDL.

Acantosis nigricans

En cuanto a la acantosis nigricans, en el presente estudio se observó una prevalencia de 75.3%, mayor a lo reportado en el estudio de Ozdemir et al (2010) donde fue de 5.2%.

Nuestros resultados muestran una asociación positiva estadísticamente significativa entre la presencia de acantosis nigricans con niveles elevados de testosterona libre (r 0.206 $p=0.042$), DHEA (r 0.391 $p=0.048$), DHEA-S (r 0.357 $p=0.044$), HOMA (r 0.300 $p=0.001$) y triglicéridos (r 0.347 $p=0.010$). Estos resultados son similares a los reportados en el estudio de Ozdemir et al (2010) donde se observó una asociación positiva con el valor de HOMA, testosterona total y libre, al igual que en el estudio de Chamvises (2005) donde se observó niveles séricos elevados de insulina en ayuno. En el estudio de Ozdemir et al (2010) reportó una asociación negativa entre la acantosis nigricans y los niveles de colesterol HDL. Estos resultados nos indican que la acantosis nigricans puede ser un marcador clínico de la presencia hiperinsulinemia y resistencia a la insulina en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

En el presente estudio se observó una asociación positiva estadísticamente significativa entre la presencia de acantosis nigricans en pacientes con síndrome de ovario poliquístico con el síndrome metabólico (r 0.303 $p=0.003$ IC 95%).

CONCLUSIONES

El fenotipo más prevalente de síndrome de ovario poliquístico diagnosticado con los criterios de Rotterdam 2003 fue el tipo A en el 61.9%. La opsomenorrea fue el patrón menstrual más frecuente encontrándose en el 96.9%. Con respecto al estado nutricional, la tendencia observada fue la presencia de sobrepeso y obesidad grado I.

Las manifestaciones dermatológicas como el hirsutismo, acné, seborrea, alopecia androgénica y acantosis nigricans juegan un papel importante en el diagnóstico precoz del síndrome de ovario poliquístico.

El hirsutismo fue la manifestación más frecuente en pacientes con síndrome de ovario poliquístico, se correlaciono positivamente con los niveles séricos elevados de andrógenos, principalmente testosterona total, libre, androstenediona y dehidroepiandrosterona sulfatada. El hirsutismo se encuentra estrechamente relacionado con las alteraciones en el perfil de andrógenos, de ahí la importancia de evaluar estos parámetros en este grupo de pacientes.

El acné, la alopecia androgénica y la seborrea resultaron ser marcadores clínicos de hiperandrogenemia debido a que se correlacionarse positivamente con la presencia de niveles séricos elevados de testosterona total, testosterona libre y dehidroepiandrosterona sulfatada. Así mismo la presencia de acné y seborrea se correlacionaron con la presencia de alteraciones en el perfil de lípidos con niveles séricos elevados de colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL y disminución del colesterol HDL. Por otro lado la alopecia se correlaciono con presencia de síndrome metabólico, debido a esto es importante realizar una evaluación integral de las pacientes que presentan estas manifestaciones dermatológicas, y con ello prevenir la aparición de complicaciones cardiometabólicas.

En cuanto a la acantosis nigricans por si sola podría ser un marcador clínico de la presencia de hiperinsulinemia y resistencia a la insulina en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico, debido a que muestra una correlación positiva estadísticamente significativa con los niveles séricos elevados de insulina y con la presencia de resistencia a la insulina.

A su vez, se correlaciono positivamente con niveles séricos elevados de triglicéridos y con la presencia de síndrome metabólico, debido a esto se recomienda evaluar en este grupo de pacientes los niveles séricos de lípidos, glucosa e insulina para detectar y tratar oportunamente cualquier alteración a este nivel.

BIBLIOGRAFÍA

1. Samantha M. Polycystic Ovary Syndrome in the Adolescent. *Obstet Gynecol Clin N Am* 36 (2009) 129-152
2. Moran C; Arriaga M. Obesity Differentially Affects Phenotypes of Polycystic Ovary Syndrome. *International Journal of Endocrinology*. April 2012
3. Bart C; Fauser MD; Basil C. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertility and Sterility*. Vol. 97, No.1, January 2012
4. Ladrón de Guevara A; Vantman N. ¿Qué hay de nuevo en el síndrome de ovario poliúístico? *Rev. Chil. Endocrinol. Diabetes* 2013; 6 (2): 69-75
5. Checa M; Espinós J. Síndrome del Ovario Poliúístico. Sociedad Española de Fertilidad. 2ª edición. Ed panamericana, 2012
6. Bart CJM. Consenso de los aspectos de la salud de las mujeres en el síndrome de ovario poliúístico. 3er taller de Consenso de Síndrome de Ovario Poliúístico patrocinado por la ESHRE/ASRM realizado en Ámsterdam. *Revista del Climaterio* 2012; 15(86):43-96
7. Rivas A; Vásquez L. Diagnóstico y manejo del síndrome de ovario poliúístico: una perspectiva dermatológica. *Rev Asoc Colomb Dermatol*. 2010;18:78-90
8. Servet H; Ayse N. Acne severity and the Global Acne Grading System in polycystic ovary syndrome. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 123 (2013) 33-36
9. Montoya L. La importancia de los andrógenos en el acné. *MEDUNAB*. Vol. 5 número 14, Agosto 2002
10. Kaminsky A. Acné un enfoque global. Colegio Ibero-Latinoamericano de Dermatología, 1ª ed. Buenos Aires, 2007
11. Neerja P. A study of pathogenesis of acantosis nigricans and its clinical implications. *Indian Journal of Dermatology* 2011; 56(6)
12. Shawna B. Prevalence of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Fertility and Sterility*. Vol. 100, No.2 August 2013
13. Rodríguez M. Síndrome de ovario poliúístico, el enfoque del internista. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2011; 49 (6): 611-620

14. Chanukvadze, D., Kristesashvili, and N. Kvashilava. Correlation of biochemical markers and clinical signs of hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) and women with non-classic congenital adrenal hyperplasia (NCAH). *Iran J Reprod Med*, 2012. 10(4): p 307-14.
15. Bahceci, M., et al. Serum C-reactive protein (CRP) levels and insulin resistance in non-obese women with polycystic ovarian syndrome, and effect of bicalutamide on hirsutism, CRP levels and insulin resistance. *Horm Res*, 2004. 62(6): p.283-7.
16. Cebeci, F., N. Onsun, and M. Mert. Insulin resistance in women with hirsutism. *Arch Med Sci*, 2012. 8(2): p. 342-6.
17. Abdel Raheem, H., et al. Relation between Androgenic Alopecia and Insulin Resistance in Young Men and Women. *J Clin Exp Dermatol Res*, 2014. 5(225): p. 2.
18. Matilainem, V., P. Koskela and S. Keinänen-Kiukanniemi. Early androgenetic alopecia as a marker of insulin resistance. *The Lancet*, 2000. 356(9236): p.1165-66.
19. Matilainem, V., et al. Hair loss, insulin resistance and heredity in middle-aged women. A population-based study. *European Journal of Cardiovascular Risk*, 2003. 10(3): p. 227-231.
20. Hacivelioglu, S., et al. Acne severity and the Global Acne Grading System in polycystic ovary syndrome. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2013. 123(1): p. 33-36.
21. Seirafi, H., et al. Assessment of androgens in women with adult-onset acne. *Int J Dermatol*, 2007. 46(11): p. 1188-91.
22. Lolis, M.S, W.P. Bowe and A. R. Shalita. Acne and systemic disease. *Med Clin North Am*, 2009. 93(6): p. 1161-81.
23. Pasquali, R and A. Gambineri. Glucose intolerance states in women with the polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*, 2013. 36(8): p. 648-53.
24. Semple, R.K., et al. Genetic syndromes of severe insulin resistance. *Endocr Rev*, 2011. 32(4): p. 498-514.
25. Livingstone, C. and M. Collison. Sex steroids and insulin resistance. *Clin Sci (lond)*, 2002. 102(2): p. 151-66.
26. Smith, K. R. and D.M. Thiboutot, Thematic review series: skin lipids. Sebaceous gland lipids: friend or foe? *J Lipid Res*, 2008. 49(2): p. 271-81.
27. Degitz, K, et al. Pathophysiology of acne. *J Dermatol Ges*, 2007. 5(4): p. 316-23.

28. López Rivero, L., Hernández Marín, I., Pascacio Sarmiento, H., Gordillo Méndez, K., Cadena Alfaro, G. Correlación insulino resistencia e hiperandrogenismo, hiperandrogenemia en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. *Gincel Obstet Mex.* 2012. (80): 30-35.
29. Nisenblat V. Norman RJ. Androgens and polycystic ovary síndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2009. 16: 224-31.
30. Azziz R, Sanchez LA, Knochennhauer 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.
31. Carmina E, Lobo RA. Prevalence and metabolic characteristics of adrenal androgen excess in hyperandrogenic women with different phenotypes. *J Endocrinol Invest.* 2007; 30:111-116.
32. Hernández Marín I., Ayala A., Carrera, E. *Lienzos de Reproducción Humana.* Primera edición, editores de textos mexicanos. 2005.
33. Moran C., Renteria JL., Moran S., Herrera J., Gonzalez S., Bermudez JA. Obesity differentially effects serum levels of androstenediona and testosterone in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2008; 90: 2310.2317.
34. 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.
35. Lee AT., Zane LT. Dermatologic manifestations of polycystic ovary syndrome. *Am J Clin Dermatol,* 2007; 8: 201- 219.
36. Shumak, SL. Even lean women with PCOS are insulin resistant. *MBJ,* 2009; 338: p. 954.
37. Li, L., Yang, D., Chen, X., Feng, S., Wang, L. Clinical and metabolic features of polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007; 97: 129-43.
38. Azzis, R. The evaluation and management of hirsutism. *Obstet Gynecol.* 2003; 101: 995-1007.
39. Lowenstein, EJ. Diagnosis and management of the dermatologic manifestations of the polycystic ovary syndrome. *Dermatol Ther.* 2006; 19:210-223.
40. Al Robaee, A., Al-Zolibani, A., Al Shobaili, HA. Update on hirsutism. *Acta dermatol Alp Panonica Adriat.* 2008; 17: 103-119.

41. Falsetti, L., Gambera, A., Andrico, S., Sartori, E. Acne and hirsutism in polycystic ovary syndrome; clínica, endocrine-metabolic and ultrasonographic differences. *Gynecol Endocrinol.* 2002; 16: 275-284.
42. Chang, WY, Knochenhauer, E., 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.
43. Borgia, F., Cannavó, S., Guarneri, F., Cannavó, SP., Vaccaro, M., Guarneri, B. Correlation between endocrinological parameters and acne severity in adult women. *Acta Derm Venereol.* 2004; 84: 201-204.
44. Thiboutot, D., Gilliland, K., Light, J., Lookingbill, D. Androgen metabolism in sebaceous glands from subjects with and without acne. *Arch Dermatol.* 1999. 1041-1045.
45. 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.
46. Chen, M., Yang, J., 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.
47. Rosenfield, RL. What every physician should know about polycystic ovary syndrome. *Dermatol Ther.* 2008; 21: 354-361.
48. Sierafi, H., Famaghi, F., Vasheghani-Farahani, A., Alirezaie, NS., Firooz, A., Ghodsi, SZ. Assessment of androgens in women with adult-onset acne. *Int J Dermatol* 2007; 46: 1188-1191.
49. Jones, GL., Benes, K., Clark, TL., Denham, R., Holder, MG., Haynes, TJ., et al. The Polycystic Ovary Syndrome Health-Related Quality of life Questionnaire a validation. *Hum Reprod.* 2004. 19: 371-377.
50. Ovalle, F., Azziz, R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril* 2002; 77: 1095-1105.