

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

ESPECIALIDAD DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

HOSPITAL GENERAL Y CON ESPECIALIDADES

“JUAN MARIA DE SALVATIERRA”

LA PAZ, BAJA CALIFORNIA SUR

TESINA

Diagnóstico del síndrome de ovario poliquístico.

Alumna de Especialidad: Georgina Carranza Escalera

Asesor de Tesina: Gustavo Jorge Farías Noyola

La Paz, Baja California Sur, México 2015



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.

HOSPITAL GENERAL Y CON ESPECIALIDADES
“JUAN MARIA DE SALVATIERRA”
LA PAZ, BAJA CALIFORNIA SUR

AUTORIDADES

Gustavo Jorge Farías Noyola
Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación

Carlos Arriola Isaís
Tutor del curso de Especialidad Médica en Ginecología y Obstetricia

A los pacientes, sin ellos, esto no sería posible.
A mis padres y hermanas, que con ellos, todo me es posible.

Agradecimientos

A mi madre y a mi padre que durante toda mi vida, han sabido orientarme y que con su ejemplo, he tenido claro lo que soy, a donde quiero dirigirme y hacia donde no quiero hacerlo.

A mis hermanas por regalarme alegría, cuando mas la he necesitado y por su apoyo incondicional.

A Marco, por avivar en mi, el gusto de continuar aprendiendo y enseñarme que también de conocimiento vive el hombre.

A mi maestro Gustavo Farías, por regalarme siempre una sonrisa y una enseñanza.

Al maestro Carlos Arriola por llevar el aprendizaje más allá de la Ginecología y la Obstetricia.

Y en general a cualquier persona que haya colaborado, directa o indirectamente, a la realización de este trabajo.

ABREVIATURAS

ACOS: Anticonceptivos orales
ACTH: Hormona adrenocorticotrófica
AES: Androgen Excess Society
AGLs: Ácidos grasos libres
ATP-III: Adult Treatment Panel-III
CEPT: Proteína transferidora de ésteres de colesterol
Composite-ISI: Índice de sensibilidad insulínica compuesto
DHEA-S: Sulfato de dehidroepiandrosterona
DM: Diabetes mellitus
FSH: Hormona folículo estimulante
GH: Hormona de crecimiento
GnRH: Hormona liberadora de gonadotrofinas
HDL: Lipoproteínas de alta densidad
HOMA: Homeostasis Model Assessment
HTA: Hipertensión arterial
IAM: Infarto agudo de miocardio
ICAM-1: Molécula de adhesión intercelular-1
ICC: Índice cintura-cadera
IDF: Internacional Diabetes Federation
IGFBP: Proteína transportadora de factores de crecimiento similares a la insulina IGF-I:
Factor de crecimiento similar a la insulina tipo I
IGF-II: Factor de crecimiento similar a la insulina tipo II
IL-18: Interleuquina-18
IL-6: Interleuquina-6
IMC: Índice de masa corporal
IRS: Sustrato del receptor de insulina
JNC-7: Joint National Committee-7
LDL: Lipoproteína de baja densidad
LH: Hormona luteinizante
LPH: Lipasa hepática
LPL: Lipoprotein-lipasa
MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial
NHP: Perfil de Salud de Nottingham

NICHD: National Institute of Child Health and Human Development NO: Óxido nítrico
OMS: Organización Mundial de la Salud
PAI-1: Inhibidor de la activación del plasminógeno tipo 1

PCOSQ: Polycystic Ovary Syndrome Questionnaire
PCR : Proteína C reactiva
PPAR- γ : Receptor activado por el proliferador de peroxisomas tipo γ PTH: Parathormona
QUICKI: Quantitative Insulin-Sensitivity Check Index
RI: Resistencia insulínica
RNAm: Ácido ribonucleico mensajero
SEEDO: Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad
SHBG: Globulina transportadora de hormonas sexuales
SOG: Sobrecarga oral de glucosa
SOP: Síndrome del ovario poliquístico
SRA: Sistema renina-angiotensina
TGS: Triglicéridos

TNF- α : Factor de necrosis tumoral- α
sTNFR2: Receptor soluble tipo 2 del TNF- α
tPA: Activador tisular del plasminógeno
VCAM-1: Molécula de adhesión vascular-1

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	12
1. SINDROME DE OVARIO POLIQUISTICO	12
1.1. Definición y Prevalencia	12
1.2. Etiología	16
1.3. Fisiopatología	20
1.3.1. Alteraciones ováricas.	
1.3.2. Alteraciones suprarrenales.	
1.3.3. Alteraciones de la secreción de gonadotropinas.	
1.3.4. Alteraciones en el eje somatotrofo	
1.4. Manifestaciones clínicas.	28
1.5. Diagnóstico.	31
1.6. Tratamiento.	33
1.6.1. Dieta y modificaciones en el estilo de vida	
1.6.2. Fármacos sensibilizadores a la insulina.	
1.6.3. Anticonceptivos orales.	
1.6.4. Tratamientos alternativos.	
2. PAPEL DE LA RESISTENCIA INSULINICA EN EL SINDROME DEL OVARIO POLIQUISTICO.	42
2.1. Definición y métodos de determinación de la resistencia insulínica.	42
2.2. Etiopatogenia de la resistencia insulínica en el síndrome de ovario poliquístico'	45
2.3. Alteraciones hormonales derivadas de la resistencia insulínica.	50
2.3.1. Insulina y ovario.	
2.3.2. Insulina y gonadotrofinas	
2.3.3. Insulina e hígado.	
2.3.4. Insulina y suprarrenal.	

2.4. Alteraciones metabólicas asociadas a la resistencia insulínica.	54
II. JUSTIFICACION.	56
III. OBJETIVOS.	57
IV. MATERIAL Y METODOS.	58
1. DISEÑO DEL ESTUDIO.	58
1.1. Criterios para la valoración de los estudios de esta revision.	58
1.1.1. Diseño	
1.2. Tipos de Participantes.	59
1.2.1. Criterios de Selección.	
1.2.2. Criterios de inclusión.	
1.2.3. Criterios de exclusión.	
1.3. Estrategia de búsqueda para la identificación de los estudios.	60
1.3.1. Método de búsqueda.	
1.4. Métodos de la revisión.	62
1.4.1. Selección de estudios para su inclusión.	
1.4.2. Evaluación de la calidad.	
1.4.3. Método empleado.	
1.5. Características de las revisiones sistemáticas y artículos seleccionados.	63
1.6. Métodos utilizados para la recogida de datos.	63
1.7. Principales resultados a alcanzar.	64
1.8. Consideraciones éticas.	64
V. RESULTADOS.	64
1. Evaluación inicial para la detección de anovulación, hiperandrogenismo y poliquistosis ovárica.	64

- Comparación de criterios de Rotterdam, National Institutes Health (NIH), Androgen Excess Society 2006 (AES).	64
2. Algoritmo diagnóstico de Síndrome de Ovario Poliquístico según criterios de Rotterdam 2003.	70
VI. DISCUSION.	71
VII. CONCLUSION.	72
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.	73

I. INTRODUCCION.

1. SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO

1.1. Definición y prevalencia.

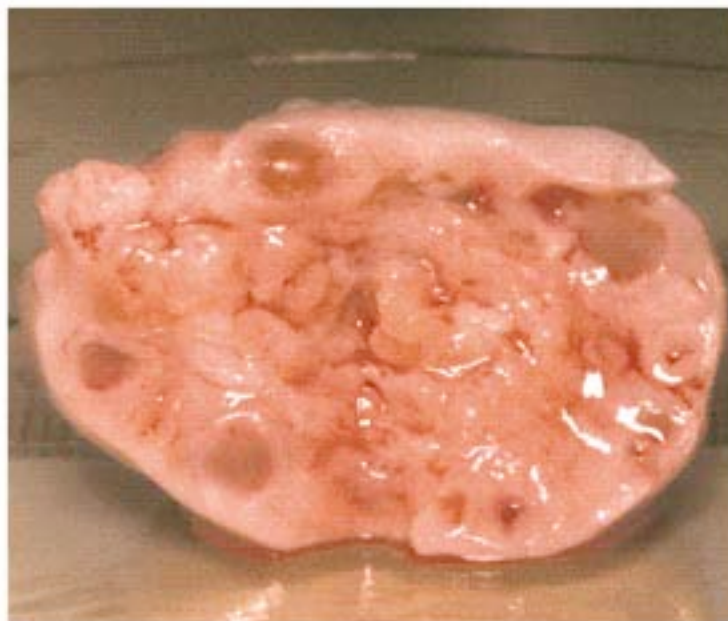
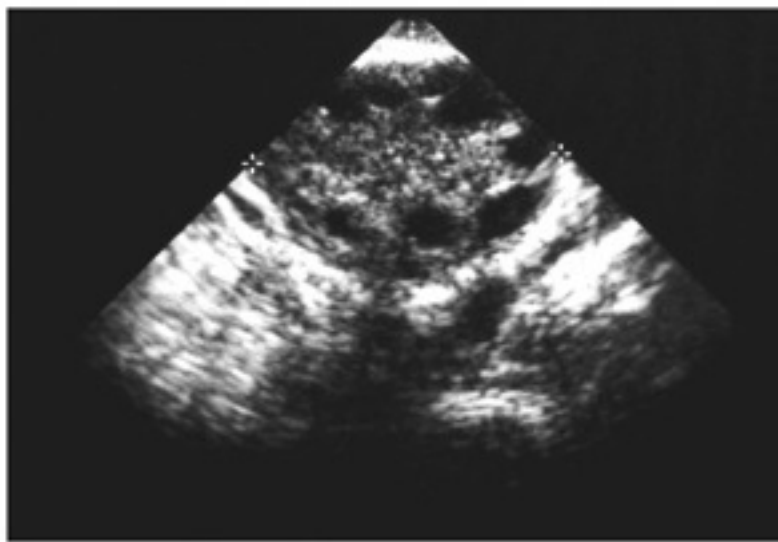
La primera descripción del síndrome del ovario poliquístico (SOP) fue realizada por Stein y Leventhal en el año 1935, en la que presentaban a un grupo de pacientes caracterizado por la asociación clínica de amenorrea, hirsutismo y obesidad.¹ Desde un punto de vista anatomopatológico, los ovarios de estas pacientes presentaban una morfología poliquística y se caracterizaban por la existencia de hiperplasia tecal y del estroma, junto a múltiples folículos atrésicos subcapsulares.

Desde esta primera definición, el concepto de este síndrome ha sufrido diversas variaciones a lo largo de la historia, debido fundamentalmente al avance en las técnicas de determinación hormonal y de imagen. Así, con posterioridad, se requería para el diagnóstico la elevación plasmática de la hormona luteinizante (LH) y del cociente LH/FSH, siendo años más tarde necesaria la visualización mediante ecografía de múltiples quistes ováricos.² (Figuras 1 y 2)

Durante los últimos años, no ha existido unanimidad en relación al concepto del SOP. En la mayoría de los países han sido empleados los criterios establecidos en el año 1990 en la reunión del National Institute of Child Health and Human Development (NICHD).³ Según estos criterios, el diagnóstico de SOP viene definido por la existencia de hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico, oligo-ovulación, y por la exclusión de otras patologías como la hiperplasia suprarrenal congénita no clásica, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing y los tumores productores de andrógenos. La existencia de

hiperandrogenismo clínico queda definida por la existencia en la exploración física de hirsutismo, acné o alopecia de patrón androgénico.

La expresión clínica más habitual de la oligo-ovulación es la existencia de oligomenorrea, es decir, la presencia de menos de 9 ciclos menstruales al año o la aparición de ciclos menstruales cada 36 o más días. La amenorrea también puede ser una manifestación clínica de las pacientes con anovulación, y se define por la ausencia de menstruación durante al menos 3 meses consecutivos.



**Figuras 1 y 2: Imagen macroscópica y ecográfica de la poliquistosis ovarica.
Adaptado de la referencia (2)**

La diferencia fundamental de esta definición con las anteriores, reside en excluir como criterios diagnósticos la existencia de elevación de LH y la imagen ecográfica de poliquistosis ovárica. Las razones que propiciaron esta modificación fueron, por un lado, la característica secreción pulsátil que presenta la LH y que puede conducir a la existencia de concentraciones normales de esta hormona con frecuencia, y por otro, a que la imagen de poliquistosis ovárica es un hallazgo que aparece en otras patologías que cursan con hiperandrogenismo clínico o bioquímico, e incluso en mujeres con menstruaciones regulares.⁴

Sin embargo, estos criterios han sido revisados y modificados de forma reciente.⁵

En el consenso celebrado en Rotterdam en el año 2003, la principal diferencia establecida consistió en la inclusión de nuevo de la poliquistosis ovárica, definida por la presencia de 12 ó más folículos en cada ovario de entre 2 y 9 mm de diámetro y/o la existencia de un volumen ovárico aumentado (mayor de 10 mL), como uno de los criterios diagnósticos.

A finales del año 2006, la Androgen Excess Society (AES)⁶ ha definido unos nuevos criterios, según los cuales para el diagnóstico del SOP es precisa la existencia de hiperandrogenismo, definido por la presencia de hirsutismo y/o hiperandrogenemia, junto con disfunción ovulatoria, definida por la existencia de oligo- ovulación y/u ovarios poliquísticos, y la exclusión de patologías secundarias. (Tabla 1)

Criterios del NICHD ³	Criterios de Róterdam ⁵	Criterios de la AES ⁶
1) Oligoovulación	1) Oligo y/o	1) Hiperandrogenismo:
2) Hiperandrogenismo	anovulación	Hirsutismo y/o
clínico	2) Hiperandrogenismo	hiperandrogenemia
y/o bioquímico	clínico	2) Anomalia ovárica:
	y/o bioquímico	- Oligo-anovulación y/u
	3) Ovarios	- Ovarios poliquísticos
	poliquísticos	

Exclusión de otras patologías como la hiperprolactinemia, hiperplasia suprarrenal congénita y tumores secretores de andrógenos

Tabla 1: Criterios diagnósticos del Síndrome del Ovario Poliquístico.

Según los criterios del NICHD y AES, los puntos 1 y 2 deben estar presentes para el diagnóstico del SOP. Los criterios de Rotterdam requieren la presencia de 2 de los 3 puntos individuales. En todos los criterios es preciso descartar etiologías secundarias.

Uno de los motivos para incidir en la importancia de la obtención de unos criterios universales que definan al SOP se basa en el hecho de que se trata, probablemente, de la endocrinopatía más frecuente en mujeres en edad fértil. En los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha, siendo el más representativo el desarrollado en la Comunidad de Madrid, se ha estimado una prevalencia de SOP en la población general del 6,5 %.⁷ Este resultado es concordante con otros estudios realizados en Grecia y Estados Unidos, en donde se ha apreciado una prevalencia del 6,8 y 6,6 %, respectivamente.^{8,9}

Sin embargo, la prevalencia del SOP puede verse influida por las poblaciones sujetas a estudio, debido a la influencia de distintos factores en la etiología del síndrome. Así, en una población como la de los indios Pima, en donde existe una gran predisposición genética a la aparición de diabetes mellitus y obesidad, la prevalencia de SOP alcanza el 21 %, y en mujeres con diabetes mellitus tipo 1, que reciben tratamiento con dosis suprafisiológicas de insulina, se estima en el 18,8 %.¹⁰

1.2. Etiología

Aunque la etiología exacta del SOP permanece sin aclarar, existen datos que orientan hacia una predisposición genética del mismo. Los estudios dirigidos a encontrar los genes relacionados con su etiología presentan la dificultad inicial ya mencionada, de no haber existido un consenso unánime sobre el diagnóstico, lo que conlleva una probable heterogeneidad en los grupos estudiados. Además, en estos estudios se añade otro inconveniente como es la ausencia de presentación del SOP en hombres.

La sospecha de la predisposición genética como origen del síndrome se basa en la frecuente agregación familiar que presenta el SOP, el hiperandrogenismo y las alteraciones metabólicas acompañantes. Así, inicialmente se planteó la posibilidad de una transmisión autosómica dominante, al encontrar en los familiares de primer grado de pacientes con SOP una incidencia aumentada de oligomenorrea en las mujeres, y un aumento de alopecia en los varones. Estudios posteriores han demostrado en familiares de primer grado de estas pacientes, un aumento de prevalencia tanto de oligomenorrea, como de signos de hiperandrogenismo e infertilidad.¹¹ Además, esta agregación familiar no sólo se limita al hiperandrogenismo y sus manifestaciones clínicas, sino también a las alteraciones metabólicas frecuentemente encontradas en las pacientes con SOP. Así, la

diabetes mellitus, la resistencia insulínica y las alteraciones en el metabolismo lipídico, parecen ser más frecuentes en sus familiares de primer grado.^{12,13}

Sin embargo, además de la predisposición genética, es posible que los factores ambientales puedan jugar un papel importante en la etiología del síndrome. Una de las teorías actuales establece la posibilidad de que determinados daños durante la gestación produzcan un retraso en el crecimiento intrauterino, dando lugar a un recién nacido con bajo peso para la edad gestacional. Estos niños presentarían una predisposición en el futuro de presentar resistencia insulínica, alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, hiperandrogenismo y SOP. Esa susceptibilidad individual se pondría de manifiesto con factores externos, como una alimentación rica en grasas saturadas y pobre en hidratos de carbono, la adquisición de hábitos de vida sedentarios, y la existencia de obesidad.¹⁴

(Figura 3). Aunque esta teoría resulta muy llamativa, y existen estudios que relacionan el bajo peso al nacer con un desarrollo en el futuro de pubarquia precoz, resistencia insulínica, e hiperandrogenismo ovárico y suprarrenal funcional, algunos autores no encuentran dicha asociación.^{15,16}

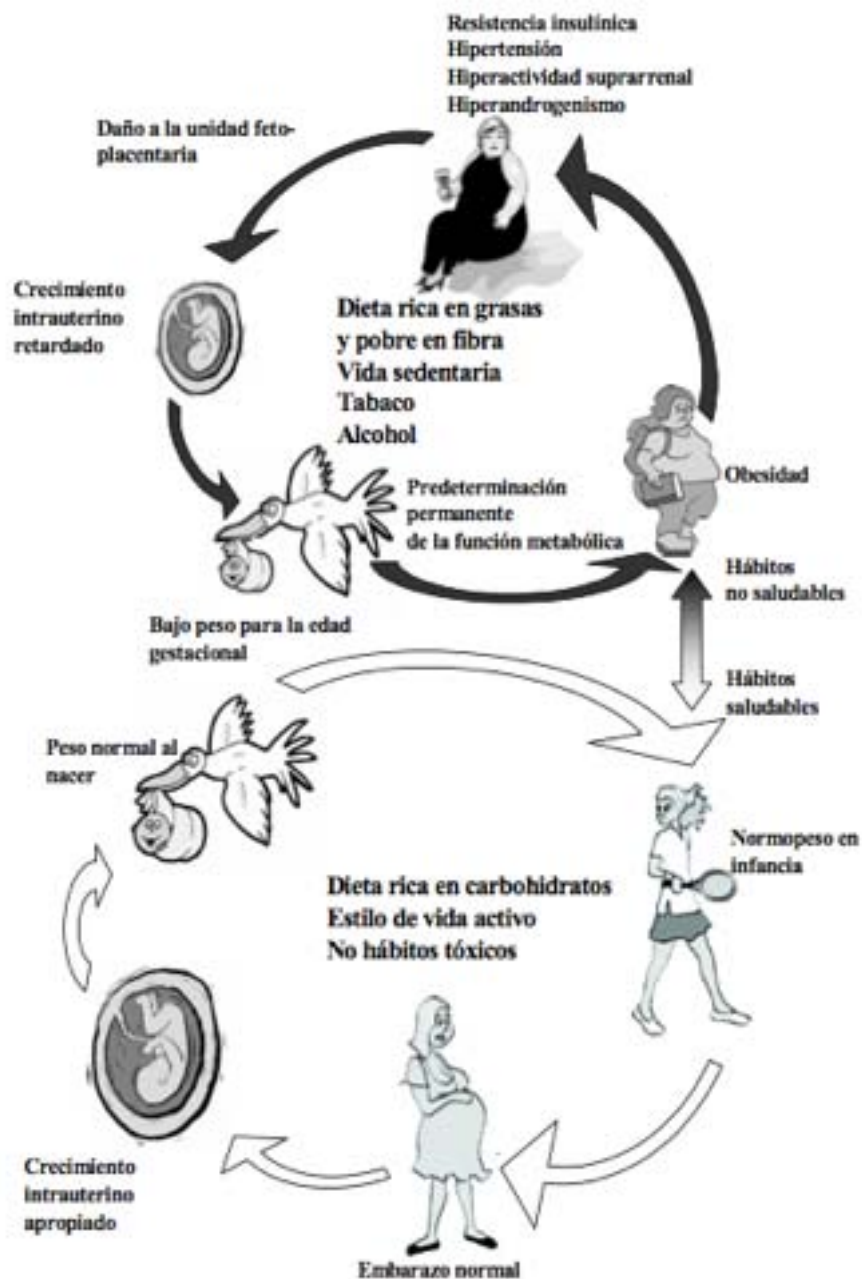


Figura 3: Relación entre factores ambientales y genéticos en la patogenia del síndrome del ovario poliquístico. Adaptado de la referencia (14)

Por otro lado, la frecuente asociación entre el hiperandrogenismo y la resistencia a la insulina ha conllevado la aparición de la teoría de la existencia de genes que producirían la denominada ventaja de supervivencia.¹⁷ Estas variantes genéticas son compartidas en muchas ocasiones en enfermedades como la diabetes mellitus, obesidad

y SOP. En esta teoría se postula que el metabolismo humano puede estar adaptado genéticamente a las condiciones que han predominado durante años, es decir, la realización de actividad física de forma frecuente, ingesta de dietas ricas en hidratos de carbono y proteínas y pobre en grasas, y largos periodos de escasa ingesta alimentaria. La existencia de resistencia insulínica y el hiperinsulinismo consiguiente, produciría efectos beneficiosos como un mayor aporte de glucosa al cerebro, una mayor retención de sal y agua y un aumento del tono simpático que conduciría a un incremento de la presión arterial. El aumento de factores que favorecen la coagulación y disminuyen la fibrinólisis favorecidos por el hiperinsulinismo, evitaría un sangrado excesivo en caso de heridas. Por su parte, la obesidad ejercería un papel protector contra los periodos de hambre, y al incrementar la producción de citoquinas inflamatorias, contra la infección. El hiperandrogenismo produciría una infertilidad relativa en las mujeres, con un descenso en la tasa de nacimientos, favoreciendo a su vez la supervivencia materno- infantil. (Figura 4)

Sin embargo, estos mecanismos que a lo largo de la evolución han sido protectores, en las sociedades occidentales actuales en las que no existe limitación en la alimentación, se ha incrementado la expectativa de vida, se consumen dietas ricas en grasas y el estilo de vida es sedentario, pueden desencadenar una mayor prevalencia de enfermedades como la diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemia, SOP, y en definitiva, arterioesclerosis y enfermedades cardiovasculares.

En resumen, a pesar de la búsqueda de genes candidatos que justifiquen la aparición del síndrome, la opinión más aceptada en el momento actual es que nos encontramos ante una entidad con herencia compleja, de carácter poligénico e influida por distintos factores ambientales que, en conjunto, favorecerían la aparición del síndrome con posterioridad.

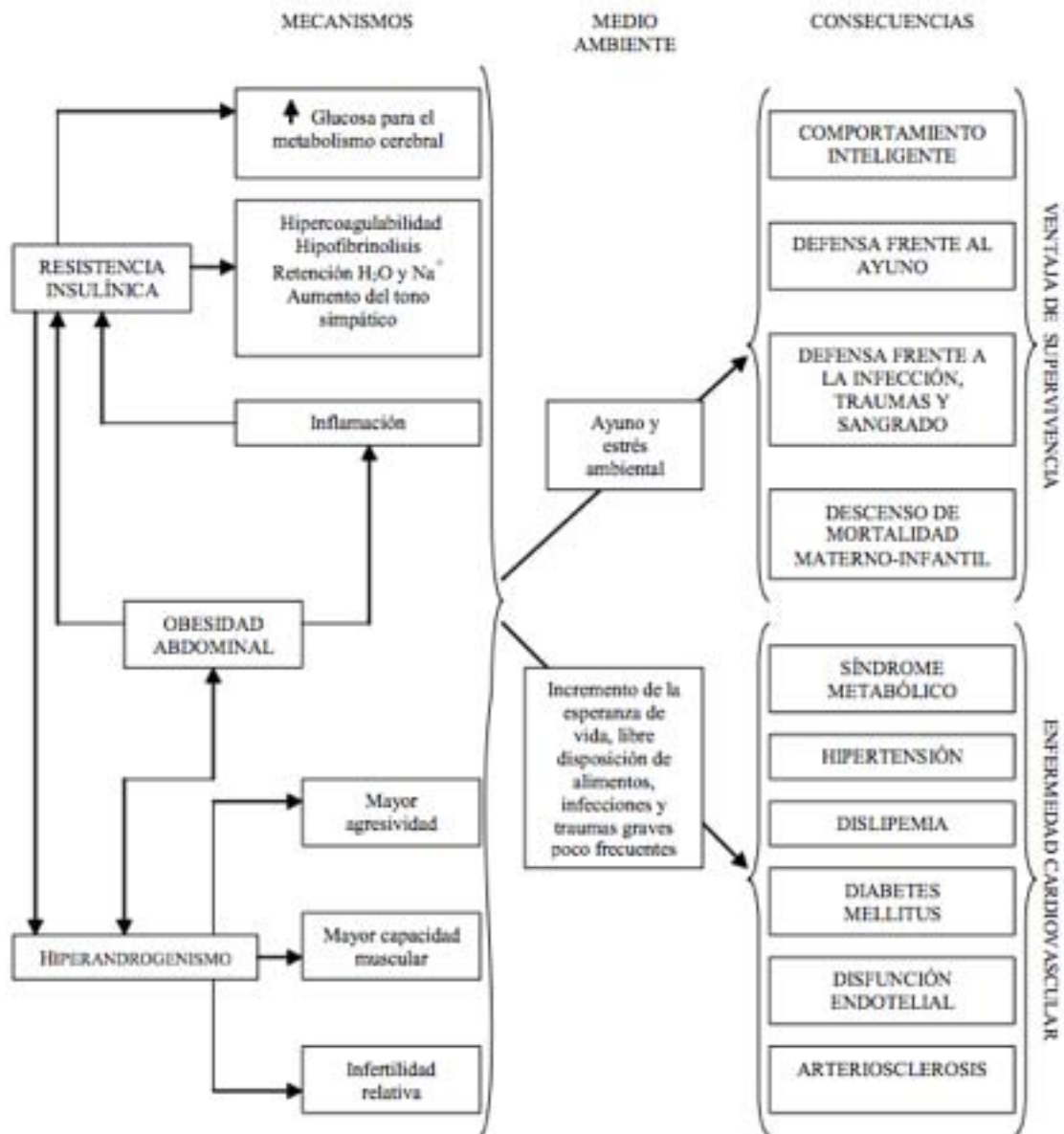


Figura 4: Teoría de los genes ahorradores y su relación con el síndrome del ovario poliquístico. Adaptado de la referencia (17)

1.3. Fisiopatología

Las pacientes con SOP presentan una serie de alteraciones hormonales y metabólicas que condicionan las manifestaciones clínicas del síndrome. Estas alteraciones no afectan a un único eje hormonal, sino que se encuentran involucradas distintas glándulas. La resistencia insulínica, una de las características más significativas

en la fisiopatología de este síndrome, será expuesta de forma detallada en otro apartado debido a su relevancia clínica.

1.3.1. Alteraciones ováricas

El defecto primordial que presentan las pacientes con SOP es el aumento de la secreción de andrógenos por las células tecales del ovario.¹⁸ Estas células se encuentran reguladas fundamentalmente por la LH que estimula la secreción androgénica, aunque otras hormonas como la insulina y los factores de crecimiento similares a la insulina (IGFs), podrían presentar acciones metabólicas sobre las mismas, al existir en el ovario receptores para ambas hormonas.

La esteroidogénesis, tanto la de origen ovárico como la producida en la suprarrenal, es un proceso complejo en el que intervienen distintas enzimas. (Figura 5) Dado que en la etiología del síndrome los factores genéticos desempeñan un papel fundamental, han sido estudiadas posibles alteraciones en los genes que codifican dichas enzimas. Hasta el momento, diversos estudios dirigidos a encontrar alteraciones en los genes que codifican distintas enzimas involucradas en la esteroidogénesis, como el citocromo CYP17, que presenta actividad 17- α hidroxilasa y 17,20 desmolasa, el CYP11A, la 3- β - hidroxisteroide deshidrogenasa y la proteína reguladora de la esteroidogénesis (StAR), no han podido demostrar anomalías significativas.¹⁷

Aunque de una manera indirecta, ya se había objetivado que las células tecales de pacientes con SOP presentaban una respuesta exagerada ante estímulos como la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH) o sus análogos mediante la demostración de un aumento en la síntesis de 17-OH progesterona,¹⁹ el trabajo más riguroso que ha

conseguido demostrar un exceso de secreción androgénica por parte de las células tecaes del ovario ha sido el desarrollado por Nelson y cols.¹⁸

En este estudio se confirmó que estas células presentan una hiperexpresión de enzimas como la enzima de escisión de la cadena lateral de colesterol, CYP17, 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, pero no de la proteína StAR, cuya consecuencia clínica sería un aumento en la síntesis de andrógenos. La relevancia de este estudio reside en la metodología aplicada, ya que fue realizado en células tecaes tanto de pacientes con SOP como de mujeres sanas, tras varios pases de cultivo, confirmando así un trastorno primario de estas células no dependiente de otros estímulos extraováricos.
18.

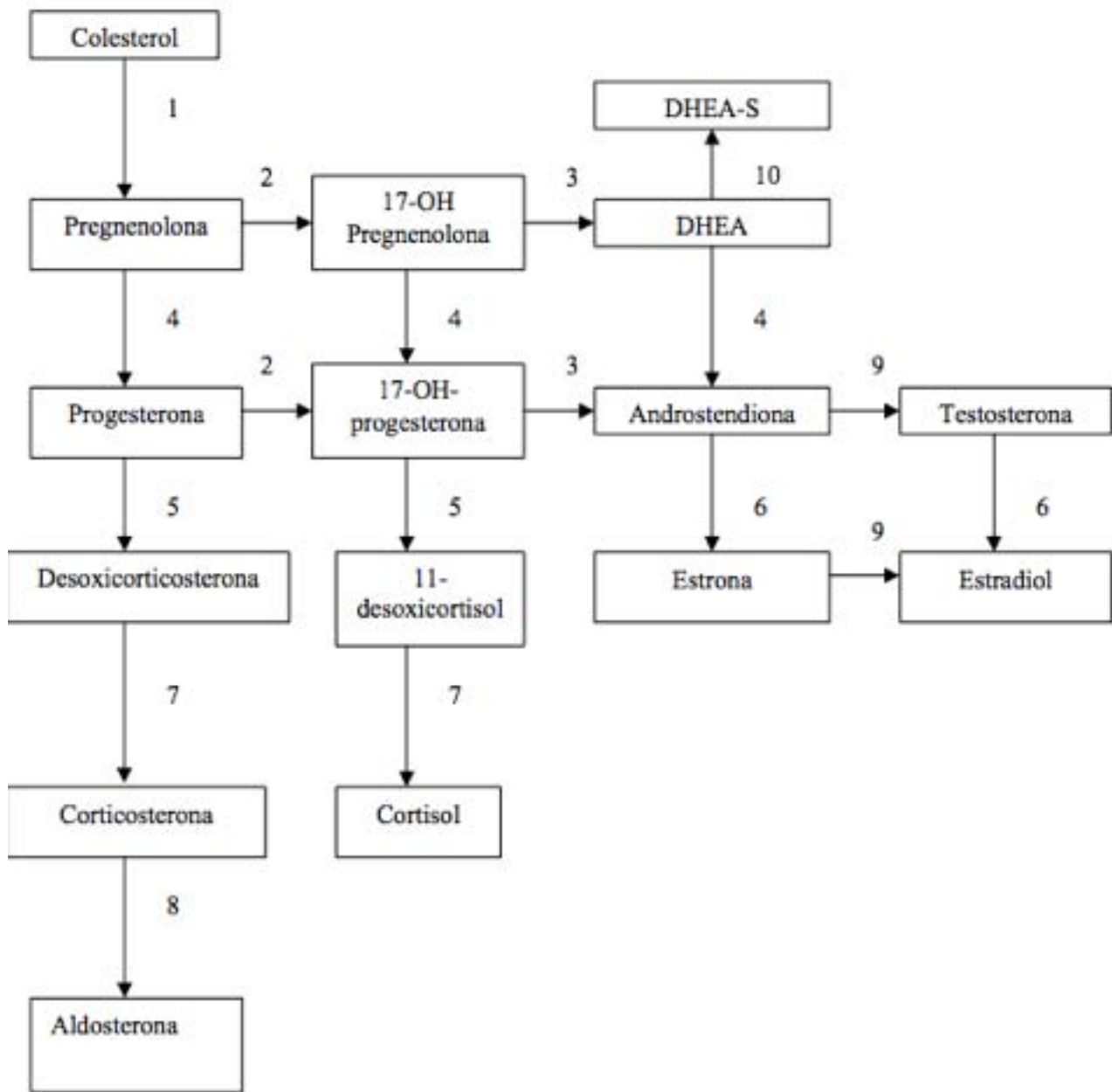


Figura 5: Enzimas involucradas en la esteroidogénesis. 1: Enzima de escisión de la cadena lateral del colesterol; 2: 17 α -hidroxilasa; 3: 17,20 desmolasa; 4: 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa; 5: 21-hidroxilasa; 6: Aromatasa; 7: 11 β -hidroxilasa; 8: 18-hidroxiesteroide deshidrogenasa y aldosterona sintetasa; 9: 17-hidroxiesteroide oxidorreductasa; 10: sulfoquinasa

1.3.2. Alteraciones suprarrenales

Aunque el ovario es la principal glándula secretora de andrógenos en la mujer, las glándulas suprarrenales también contribuyen a sus concentraciones plasmáticas. Así, el principal andrógeno secretado, que es sintetizado en la zona reticular y se emplea como marcador de la secreción androgénica suprarrenal, es el sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S).

Así, en un 20-30 % de las mujeres con SOP han sido encontrados niveles plasmáticos aumentados de DHEA-S.²⁰ El mecanismo exacto por el que se produce dicha elevación permanece sin aclarar, aunque han sido relacionados tanto factores propios de la suprarrenal como externos.²¹

La secreción androgénica suprarrenal ante su estímulo más potente, la hormona adrenocorticotrofina (ACTH), presenta una variabilidad individual importante, observando diferencias muy significativas de esa respuesta en individuos sanos.²² Esta variabilidad en la respuesta fisiológica ante el estímulo con ACTH no aparece en la secreción de cortisol, cuya secreción entre distintos sujetos es mucho más homogénea. También ha sido demostrada la existencia de una heterogeneidad en las concentraciones de DHEA-S en función de la edad. Con estos datos, sería razonable plantear la posibilidad de que las mujeres con SOP presentaran una predisposición genética que desembocara en una mayor síntesis de andrógenos suprarrenales. De hecho, en un estudio realizado en hermanos de pacientes afectas del síndrome, se apreció un aumento en las cifras plasmáticas de este andrógeno.²³

Entre los factores externos relacionados con la elevación de DHEA-S encontraríamos a los andrógenos ováricos y la insulina, cuyas acciones serán detalladas con posterioridad. En relación a los andrógenos ováricos, es conocido que la supresión de la esteroidogénesis ovárica mediante la administración prolongada de análogos de GnRH disminuye los niveles de DHEA-S en un 20-25 %, aunque sin llegar a normalizarlos.²⁴

Por otro lado, las pacientes con SOP suelen asociar con frecuencia obesidad, con una distribución abdominal de la grasa, presentando un fenotipo similar al observado en las pacientes con síndrome de Cushing. Este hecho ha motivado el estudio de posibles alteraciones en la secreción de cortisol que podrían formar parte de la fisiopatología del síndrome. En un estudio realizado por Rodin y cols.²⁵ ha sido sugerida la existencia de un aumento en la actividad del enzima 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2, que cataliza la formación de cortisona a partir de cortisol. Este incremento en la actividad conllevaría un hipotético descenso en los niveles de cortisol, con la consiguiente respuesta compensadora de la ACTH que incrementaría su secreción, y por lo tanto, produciría también un mayor estímulo para la secreción de andrógenos suprarrenales. Sin embargo, estudios posteriores no han confirmado estos resultados, por lo que el papel fisiopatológico del metabolismo del cortisol en el SOP permanece aún sin aclarar.²⁶

En resumen, la secreción androgénica suprarrenal parece estar aumentada en las pacientes con SOP, probablemente originada tanto por una predisposición genética, como por la acción de factores extrínsecos como los andrógenos ováricos y la insulina.

1.3.3. Alteraciones en la secreción de gonadotrofinas

Inicialmente se consideró que la causa del aumento de producción de andrógenos ováricos era debida exclusivamente a una alteración en la secreción de LH, hormona responsable de estimular la secreción androgénica por parte de las células tecaes, incluyendo su elevación plasmática como criterio fundamental para el diagnóstico del síndrome.

De hecho, las pacientes con SOP presentan alteraciones en la secreción de LH, que consisten en un aumento en el número y en la amplitud de sus pulsos de liberación.

²⁷ Sin embargo, estas anomalías en su secreción podrían deberse a alteraciones primarias en la liberación de la GnRH hipotalámica. Esta hormona, cuando presenta un aumento en sus pulsos de liberación favorece la transcripción y síntesis de LH, y por el contrario, una disminución en los mismos genera una mayor síntesis de FSH.²⁸

A pesar de los estudios realizados hasta el momento, no se ha podido dilucidar si el aumento en los pulsos de liberación de la GnRH es producida por una anomalía intrínseca de esta hormona, o por una disminución de la retroalimentación negativa que ejercen hormonas periféricas, en especial la progesterona, cuya disminución plasmática en estas pacientes es un hallazgo frecuente debido a la existencia de ciclos menstruales anovulatorios. Por último, señalar que en relación a las alteraciones en la concentración plasmática y en la liberación de la FSH, no se han apreciado anomalías de interés.

1.3.4. Alteraciones en el eje somatotrofo

Debido a que las primeras manifestaciones clínicas del SOP comienzan en la etapa peripuberal, otro mecanismo fisiopatológico que se ha intentado relacionar con este síndrome es el de la hormona de crecimiento (GH) y los factores de crecimiento similares a la insulina (IGFs).

La GH es una hormona hipofisaria de secreción pulsátil, que actúa fundamentalmente a nivel hepático estimulando la síntesis de los IGFs, que son las hormonas que desencadenan los efectos biológicos. Estos IGFs, son transportados por el plasma por medio de las proteínas transportadoras de factores de crecimiento similares a la insulina (IGFBP). Las acciones biológicas son mediadas por la fracción libre no unida a estas proteínas.²⁹

La acción fundamental de los IGFs a nivel ovárico y suprarrenal consiste en el aumento de la esteroidogénesis y secreción androgénica, fundamentalmente mediadas a través de su unión con el receptor tipo 1.

En los estudios realizados hasta la fecha, los resultados han sido contradictorios. En la mayoría de los trabajos, las concentraciones de GH son similares a los de la población sana, aunque se aprecian alteraciones en sus pulsos de secreción dependiendo de la existencia o no de obesidad, y por lo tanto, fundamentalmente derivadas de las acciones de la insulina.²⁷ También ha sido demostrada una disminución de las concentraciones de las IGFBP, tanto del tipo 1 como del 3, que conllevaría un aumento de biodisponibilidad de los IGFs, y por lo tanto, un incremento en sus acciones biológicas.³⁰

Por lo tanto, aunque cabe plantear la posibilidad de la existencia de alteraciones en este eje y una posible relación con la fisiopatología del SOP, el papel desempeñado por este eje hormonal permanece aún sin dilucidar.

1.4. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas del SOP comienzan a aparecer de forma característica en la etapa peripuberal, aunque ha sido descrito que la existencia de pubarquia prematura, definida como la aparición de vello púbico en niñas menores de 8 años, podría predisponer a padecer SOP tras la pubertad, y ser por lo tanto la primera manifestación cronológica del síndrome.³¹ Estos síntomas derivan tanto del hiperandrogenismo como de la resistencia insulínica que presentan estas pacientes.

Las alteraciones menstruales, en forma de oligo o amenorrea, suelen ser las manifestaciones clínicas más frecuentes, y son consecuencia de la existencia de ciclos anovulatorios en estas pacientes. La polimenorrea, definida como la existencia de ciclos menstruales en un periodo de tiempo inferior a 26 días, no es una manifestación habitual, pero que en ese caso obligaría a descartar existencia de hiperplasia de endometrio mediante biopsia endometrial.

En la mayoría de las ocasiones, la siguiente manifestación clínica en aparecer es el hirsutismo, que está presente en aproximadamente el 60-80 % de las pacientes.³² El hirsutismo se define por la existencia de pelo terminal en zonas corporales dependientes de andrógenos, y aunque existen distintos métodos para su cuantificación subjetiva, la

más extendida es la escala de Ferriman-Gallwey modificada,³³ considerándose patológico una puntuación superior a 7. (Figura 6)

Otros signos de hiperandrogenismo menos frecuentes que los anteriores serían la alopecia de patrón masculino (de predominio frontoparietal), y el acné, cuando aparece más allá de la segunda década de la vida. Sin embargo, signos de virilización grave como la clitoromegalia y el incremento de la masa muscular y los de desfeminización, como la atrofia mamaria, son excepcionales en el SOP, y obligarían a descartar la existencia de un tumor productor de andrógenos.

Otra manifestación clínica derivada del hiperandrogenismo y de los ciclos anovulatorios resultantes es la existencia de infertilidad.³⁴ Además parece que estas pacientes presentan un mayor riesgo de aborto espontáneo durante el primer trimestre de embarazo, aunque su origen no está aclarado.³⁵

La existencia de oligoovulación, que impide la secreción lútea de progesterona y por tanto la inhibición de la proliferación endometrial que ejerce dicha hormona, junto a la frecuente coexistencia de obesidad en un 50-75%, que favorece la conversión de andrógenos a estrógenos, conlleva que las pacientes con SOP presenten un riesgo de presentar cáncer de endometrio superior al de la población general.³⁶ Una posible asociación con el cáncer de mama y ovario no ha podido ser demostrada hasta el momento.

En cuanto a las manifestaciones metabólicas, la existencia de obesidad (IMC >30) es uno de los signos físicos más relevantes, apreciándose en más del 50 - 75 % de las pacientes.³⁷ La obesidad de estas pacientes presenta una distribución central de la

grasa, que desemboca en el empeoramiento o aparición de resistencia insulínica, manifestación esta última característica del SOP. Como consecuencia de la resistencia insulínica y de la obesidad, manifestaciones clínicas asociadas como las alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado, dislipemias e hipertensión arterial son frecuentes en este síndrome. Otra entidad que presenta una mayor incidencia en estas mujeres es el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS). Aunque su etiología en el SOP no sea conocida, parece que el mayor predictor para su desarrollo es la resistencia insulínica, más que la propia obesidad o los niveles de andrógenos circulantes.³⁸

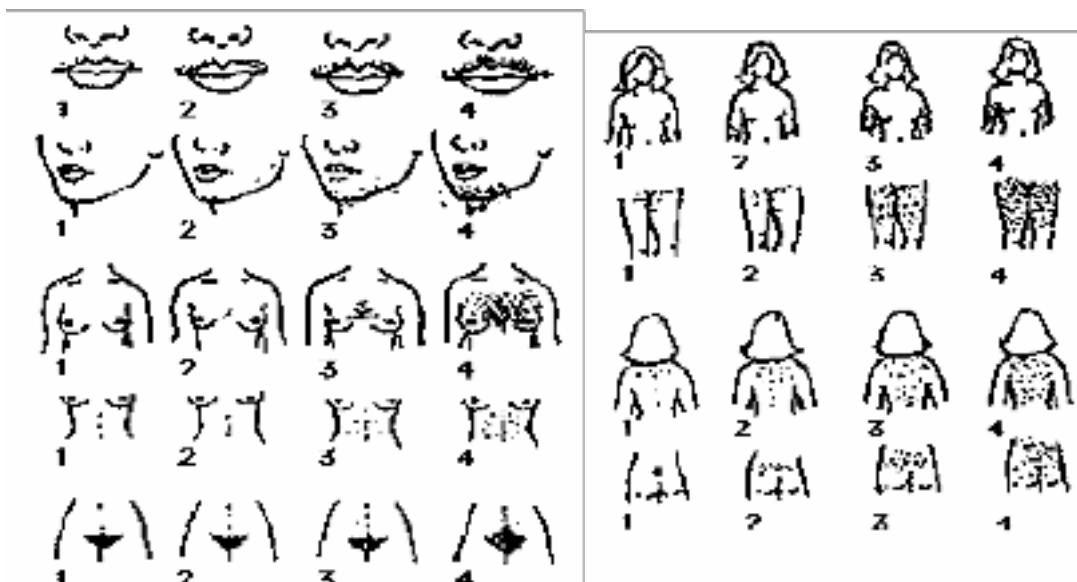


Figura 6: Valoración del grado de hirsutismo mediante la escala de Ferriman-Gallwey modificada. Adaptado de referencia (33)

Es importante señalar que las manifestaciones clínicas de las pacientes con SOP, no sólo quedan limitadas a la aparición de determinados síntomas o signos físicos. Estas pacientes presentan también alteraciones psicológicas y emocionales, que en la mayoría de las ocasiones son subestimadas, y que vienen derivadas de la aparición de síntomas derivados del hiperandrogenismo y la infertilidad. No hay que olvidar que los síntomas del SOP, como el hirsutismo, acné y el mayor riesgo de infertilidad, comienzan a manifestarse en la etapa peripuberal, aumentando en intensidad de forma progresiva. De hecho, ya

han sido descritas en estas pacientes una disminución en la calidad de vida, bienestar psicosocial y satisfacción sexual en relación a mujeres sanas.³⁹

Para concluir, se debe incidir en el hecho de que la prevalencia de las distintas manifestaciones clínicas del SOP varía en función del área geográfica y de la etnia de las pacientes estudiadas. Así, las pacientes con SOP en España presentan un menor grado de obesidad que las estadounidenses, y las pacientes asiáticas un menor grado de hirsutismo y obesidad. En México es mayor el porcentaje de obesidad e hirsutismo en comparación con España y Estados Unidos siendo 75% en ambos casos.^{7,40}

1.5. Diagnóstico

El diagnóstico del SOP es fundamentalmente clínico, aunque para su confirmación sea preciso el descartar otras patologías que asemejan sus manifestaciones clínicas, como la hiperprolactinemia, la hiperplasia suprarrenal congénita en su forma no clásica, y los tumores secretores de andrógenos.

Uno de los requisitos fundamentales para su diagnóstico es la presencia de oligoovulación. Para confirmar dicha alteración, es necesaria la determinación de progesterona sérica entre el día 19 y 21 del ciclo menstrual, considerándose patológica una concentración inferior a 4 ng/mL. Otra manera de llegar a confirmar la oligoovulación, consistiría en confirmar la ausencia de elevación de la temperatura corporal central de aproximadamente 0.3 oC que se produce en los 2 días posteriores a la ovulación, y se mantiene hasta la siguiente menstruación.

Aunque la existencia de hiperandrogenismo clínico en la exploración física, es decir, la presencia de hirsutismo o acné, sean suficientes para confirmar el diagnóstico, es conveniente la realización de un perfil hormonal. Esta evaluación debe ser realizada en la fase folicular precoz, entre el 3-8o día del ciclo menstrual, incluyendo en la misma la determinación de andrógenos como la testosterona total, androstendiona, DHEA-S y de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG). No es recomendable la medición directa de la testosterona libre salvo si se dispone de técnicas exactas, ya que su determinación con los métodos habitualmente empleados en la práctica clínica (radioinmunoensayo directo), resulta imprecisa. Es preferible calcular la concentración de testosterona libre de una forma indirecta, a partir de las concentraciones de testosterona total y globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG).⁴¹

También es necesario descartar distintas patologías para confirmar el diagnóstico de SOP. Para la hiperprolactinemia es suficiente con su determinación basal, aunque no ocurre de igual forma con los tumores secretores de andrógenos. Aunque clásicamente, una elevación importante en las cifras plasmáticas de andrógenos obligaba a descartar su presencia mediante técnicas de imagen, parece más sugerente de esta patología la existencia de un cuadro clínico de aparición brusca o rápidamente progresivo, acompañado de signos de virilización y/o desfeminización.⁴²

La hiperplasia suprarrenal congénita en su forma no clásica por déficit de 21-hidroxilasa es una patología que cursa con alteraciones menstruales y síntomas de hiperandrogenismo al igual que el SOP, y cuyo diagnóstico se realiza con la determinación de la 17-OH-progesterona en fase folicular. En caso de presentar una concentración superior a 2 ng/mL, como norma general, es precisa la realización de un test de estimulación con ACTH para confirmar o descartar el diagnóstico.⁴³ Sin embargo, en un

estudio realizado recientemente en población española, se ha observado que el valor de corte más apropiado para el despistaje de esta enfermedad es 1,72 ng/dL, presentando una sensibilidad y especificidad del 100 % y 88,6 %, respectivamente, con un valor del área bajo la curva ROC de 0,97.⁴⁴

Finalmente señalar, que con las modificaciones introducidas en los últimos consensos sobre el SOP, sería precisa la realización de una ecografía, a ser posible transvaginal, para demostrar la existencia de una imagen compatible con morfología ovárica poliquística.⁵

1.6. Tratamiento

Dado que las manifestaciones clínicas que acompañan al SOP son variadas y que en la etiopatogenia del síndrome influyen varios factores, las medidas terapéuticas deben ser realizadas desde un abordaje global, incluyendo un tratamiento dietético con modificaciones en el estilo de vida, así como una terapia farmacológica, siendo los más habitualmente empleados, los anticonceptivos orales (ACOS) y los sensibilizadores a la acción de la insulina.

1.6.1. Dieta y modificaciones en el estilo de vida

La mayoría de las pacientes con SOP presentan cierto grado de sobrepeso u obesidad, siendo este exceso de peso el mayor responsable de la existencia de resistencia insulínica, hiperinsulinismo y de sus consecuencias clínicas. Por este motivo,

una dieta hipocalórica encaminada a la pérdida mantenida de peso debe ser uno de los tratamientos indispensables en las pacientes con SOP que asocian exceso ponderal.

Existen multitud de estudios encaminados a valorar las modificaciones en los parámetros bioquímicos y clínicos en estas mujeres tras la pérdida de peso con la realización de dietas hipocalóricas. Así, se ha confirmado una mejoría tanto en el perfil hormonal y lipídico, con un aumento en la sensibilidad a la insulina, una disminución en los niveles de andrógenos circulantes y un aumento de la SHBG, como en las manifestaciones clínicas, apareciendo una regularización de los ciclos menstruales, un aumento en el número de ciclos ovulatorios y de la tasa de fertilidad.⁴⁵ De hecho, la pérdida de peso ha demostrado una disminución en la actividad del citocromo CYP17, enzima relacionada la síntesis de andrógenos en el ovario,⁴⁶ obteniendo como resultado una mejora tanto de parámetros bioquímicos y psicológicos en estas pacientes.⁴⁷

En estos estudios, los efectos obtenidos se producen en un corto periodo de tiempo y las dietas empleadas son hipocalóricas, con la distribución habitualmente recomendada de los principios inmediatos, es decir, un 55-60 % de las calorías totales ingeridas en forma de hidratos de carbono, un 15 % de proteínas, un 30 % de grasas, evitando el consumo de ácidos grasos saturados, y fomentando un aumento en el consumo de fibra.⁴⁸ Aunque en la actualidad están siendo aplicadas distintas dietas encaminadas a la pérdida de peso con una distribución diferente en los principios inmediatos, el único trabajo realizado hasta el momento en pacientes con SOP a las que se les administraba una dieta hiperproteica (30 % de la ingesta calórica en forma de proteínas), no ha producido ningún beneficio clínico añadido.⁴⁹

Es importante señalar, que la mayor dificultad del tratamiento del sobrepeso u obesidad es el mantenimiento a largo plazo de la pérdida de peso. Para la obtención de este objetivo es fundamental el apoyo y asentamiento de las modificaciones del estilo de vida. De hecho, en un estudio realizado en pacientes con SOP en los que el tratamiento se encontraba dirigido a los cambios en el estilo de vida, con una mínima pérdida ponderal del 2-5 % del peso, se observó la restauración de los ciclos ovulatorios y un aumento de la tasa de embarazos.⁵⁰

Hasta la fecha, los beneficios alcanzados sólo con la realización de ejercicio físico no han sido casi evaluados, y en el único realizado hasta el momento se observó una disminución subjetiva del acné y una regularización de los ciclos menstruales.⁴⁵

Aunque las modificaciones del estilo de vida y la pérdida de peso constituyan un papel prioritario en el tratamiento de las pacientes con SOP obesas, es razonable plantear que incluso las pacientes con normopeso puedan experimentar beneficios. Esto es debido, a que en este último grupo de pacientes también puede existir resistencia insulínica así como un aumento de grasa visceral en relación a pacientes delgadas sanas. Además, la realización diaria de ejercicio físico ha demostrado un aumento de la captación de glucosa en tejidos periféricos, una mayor sensibilidad a la insulina en el músculo estriado, ayudando a la vez al mantenimiento del peso corporal.⁴⁷

1.6.2. Fármacos sensibilizadores a la insulina

Durante los últimos años, los fármacos que actúan aumentando la sensibilidad a la insulina, y por lo tanto disminuyendo la hiperinsulinemia, han sido propuestos como un

posible tratamiento para las pacientes con SOP. La razón fundamental es el papel determinante que desarrolla la resistencia insulínica en la patogenia del SOP, y la existencia de resistencia insulínica en casi todas las pacientes obesas y en casi la mitad de las delgadas. Los fármacos más empleados son la metformina y las tiazolidinedionas.

a) Metformina

La metformina, fármaco perteneciente al grupo de las biguanidas, cuya principal indicación es el tratamiento de los pacientes con diabetes tipo 2, es el más conocido y empleado en el SOP. Es considerado como un fármaco sensibilizador a la insulina, dado que disminuye las concentraciones de glucosa sin aumentar la secreción de insulina. Este efecto es obtenido al disminuir la producción de glucosa hepática, la glucogenolisis, y al aumentar la captación de glucosa en el músculo estriado y en el tejido adiposo, disminuyendo la absorción de glucosa en el intestino.⁵¹

Existen múltiples estudios que han valorado la eficacia de la metformina en pacientes con SOP y sus beneficios tanto en parámetros bioquímicos como en las manifestaciones clínicas. Así, ha demostrado ser eficaz a la hora de disminuir los niveles de insulina, glucosa y andrógenos, produciendo también un aumento de la SHBG.⁵² En relación a las manifestaciones clínicas, se ha apreciado una regularización de los ciclos menstruales, dato que indica de manera indirecta la restauración de ciclos ovulatorios, existiendo resultados contradictorios en cuanto a la mejora del hirsutismo.⁵³

Los beneficios del tratamiento con metformina también afectan a la función reproductiva. Su administración en estas pacientes ha sido relacionada con un aumento

de la ovulación inducida con clomifeno, un incremento de la tasa de embarazos, tanto espontáneos como los obtenidos por técnicas de fecundación, e incluso parece disminuir la incidencia de abortos espontáneos durante el primer trimestre.⁵⁴

También se ha planteado la posibilidad de que con la combinación del tratamiento dietético con metformina se podrían obtener beneficios adicionales, resultados que han sido confirmados en el único estudio realizado hasta el momento.⁵⁵

Por estas razones, la metformina puede ser considerada como un agente terapéutico en mujeres con SOP, especialmente en el grupo de pacientes que asocian obesidad, y en aquellas con deseo genésico.

b) Tiazolidinedionas

Las tiazolidinedionas constituyen un grupo farmacológico que actúan como ligandos selectivos de los receptores activados por el proliferador de peroxisomas tipo γ (PPAR- γ). Estos receptores se expresan fundamentalmente en el tejido adiposo, y en menor medida, en las células β -pancreáticas, macrófagos y endotelio vascular. Estos fármacos producen un aumento en la sensibilidad insulínica especialmente por sus acciones en el tejido adiposo, al aumentar la diferenciación de adipocitos e incrementar la captación de ácidos grasos libres, y de este modo facilitar la acción de la insulina en otros órganos como el hígado y el músculo estriado, aumentando por tanto la captación de glucosa.⁵⁶

En la mayoría de los estudios llevados a cabo con estos fármacos en mujeres con SOP se empleó la troglitazona, fármaco que fue retirado hace años debido a su hepatotoxicidad. El tratamiento con este fármaco se acompañaba en estas pacientes con

una disminución en las concentraciones de insulina, glucosa y andrógenos, elevación de la SHBG, disminución del hirsutismo, restauración de ciclos ovulatorios y una mayor respuesta a la inducción de la ovulación con clomifeno.⁵⁴

En la actualidad, disponemos para el uso terapéutico de la rosiglitazona y la pioglitazona. Como el mecanismo de actuación es similar a la troglitazona, y aunque los estudios encaminados a demostrar sus efectos en las pacientes con SOP son escasos, los beneficios que se obtienen son similares.^{57,58}

En relación a sus acciones en endotelio y tejido adiposo, los estudios centrados en la respuesta inflamatoria y endotelial son abundantes, y se ha podido apreciar que el tratamiento con estos fármacos disminuye los niveles del inhibidor de la activación del plasminógeno tipo-1 (PAI-1) y que se mejora la vasodilatación dependiente de endotelio.

⁵⁴ Sin embargo, a diferencia de la metformina, las tiazolidinedionas presentan efectos teratogénicos.

En cuanto al tratamiento combinado con metformina, en los 2 estudios realizados hasta el momento no se ha apreciado una mejoría significativa que permita recomendar esta asociación.

Como conclusión, el tratamiento con este grupo farmacológico quedaría limitado a aquellas pacientes con SOP y resistencia insulínica, especialmente las que presenten obesidad, en caso de contraindicación o intolerancia con metformina.

1.6.3. Anticonceptivos orales

Estos fármacos han sido los más empleados hasta el momento en el tratamiento del SOP. Dentro de este grupo, se prefieren aquellos que presentan en su composición un

progestágeno sin actividad androgénica o con actividad antiandrogénica. La mayor experiencia deriva de los estudios en los que se ha empleado una combinación de etinilestradiol y acetato de ciproterona.

Su mecanismo de actuación consiste en la supresión de secreción de LH, inhibiendo la producción de andrógenos ováricos, y en la estimulación de la síntesis de SHBG a nivel hepático. Las mejorías clínicas y analíticas observadas en las pacientes con SOP durante su empleo consisten en una disminución de los andrógenos circulantes, aumento de la SHBG, disminución del hirsutismo y la regularización de los ciclos menstruales.⁵⁹ Este último aspecto conllevaría una disminución del riesgo de cáncer de endometrio al evitar el desarrollo de hiperplasia endometrial.

Dados los efectos secundarios de estos fármacos en población sana, podrían existir algunas consecuencias negativas derivadas de su empleo como son las alteraciones en el perfil lipídico y un empeoramiento de la resistencia insulínica. Sin embargo, existen resultados contradictorios al respecto, encontrando incluso una mejoría en ambos parámetros o una ausencia de efectos beneficiosos en las pacientes con SOP.⁶⁰ De hecho, en un ensayo clínico realizado en pacientes con SOP, que recibieron tratamiento con etinilestradiol más acetato de ciproterona o metformina, se apreció en las pacientes del primer grupo una mejoría del perfil lipídico que consistía en un aumento de la apolipoproteína A-I y HDL-colesterol, sin disminuir la sensibilidad a la insulina, aunque se objetivó un leve incremento en las cifras de presión arterial.⁵⁹

El tratamiento combinado con metformina no aporta beneficios en relación a la resistencia insulínica, por lo que no existen suficientes evidencias para recomendar su asociación.

De cualquier modo, parece que el tratamiento con ACOS es el de primera elección para disminuir la clínica derivada del hiperandrogenismo en aquellas pacientes sin deseo de gestación.

1.6.4. Otros tratamientos.

Aunque los fármacos mencionados con anterioridad son los más utilizados en la práctica clínica habitual, existen otras alternativas terapéuticas.

a) Antiandrógenos

El empleo de este grupo farmacológico ha sido dirigido hacia la mejora de las manifestaciones clínicas del hiperandrogenismo, en especial, del hirsutismo.

El acetato de ciproterona es un inhibidor competitivo de la unión de la testosterona al receptor androgénico. Su mayor eficacia la presenta en la mejora del hirsutismo y se puede administrar en combinación con ACOS en casos de hirsutismo grave.

La flutamida es un potente antiandrógeno no esteroideo que ha demostrado eficacia en el tratamiento del hirsutismo. Además, estudios realizados con este fármaco en pacientes con SOP en monoterapia, ha demostrado la mejoría tanto del perfil androgénico como de la sensibilidad a la insulina. De hecho, en un estudio se sugieren efectos metabólicos aditivos beneficiosos, al administrarlo en combinación con la metformina. Sin embargo, al presentar como efecto secundario la hepatotoxicidad y al ser un fármaco potencialmente teratogénico, no parece recomendable su empleo de forma rutinaria.

La espironolactona, fármaco empleado habitualmente en Estados Unidos, actúa como un antagonista de la aldosterona, presentando además actividad antiandrogénica al administrarse en altas dosis. Su efecto secundario más habitual es el sangrado vaginal

secundario a sus propiedades progestágenas. Al presentar también efectos teratogénicos, su empleo sólo estaría indicado en combinación con los ACOS.

El finasteride, inhibidor de la enzima 5-alfa reductasa tipo 2, que cataliza la formación de dihidrotestosterona, ha presentado una eficacia similar a los anteriores.⁶¹

b) D-chiro inositol

Este fármaco actúa como mediador celular de las acciones de la insulina, favoreciendo el metabolismo oxidativo y no oxidativo de la glucosa. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se ha apreciado una disminución en la excreción urinaria del mismo y ha sido relacionado con la existencia de resistencia insulínica. Los efectos que se han observado tras su administración en mujeres con SOP, consisten en un aumento de la sensibilidad insulínica, una disminución de los andrógenos circulantes y una regularización de los ciclos menstruales.⁶² A pesar de este resultado, los estudios con este fármaco son muy escasos y no se recomienda su empleo de forma habitual.

c) Eflornitina

Este fármaco es empleado como tratamiento tópico del hirsutismo facial, independientemente de la etiología del mismo. Actúa sobre el enzima ornitina decarboxilasa, inhibiendo el crecimiento del pelo. Precisa del mantenimiento del tratamiento de forma indefinida, y no suele ser empleado al preferirse técnicas depilatorias definitivas como la electrolisis.⁶³

d) Glucocorticoides

Algunas de las pacientes con SOP sólo presentan elevación de andrógenos suprarrenales. El único empleo justificado de estos fármacos sería en aquellas mujeres que no experimentan una mejoría clínica y analítica con el tratamiento con ACOS.⁶³

e) Análogos de somatostatina

La somatostatina es una hormona que entre sus múltiples acciones biológicas, disminuye la respuesta de LH a GnRH e inhibe la secreción de GH y de insulina. La administración de análogos de somatostatina en mujeres con SOP ha demostrado un aumento de la sensibilidad insulínica, una disminución de la IGF-1 y andrógenos circulantes, así como un aumento de los ciclos ovulatorios.⁶⁴ Sin embargo, dado el coste del tratamiento prolongado y la existencia de otros tratamientos eficaces y bien tolerados, no se recomienda su empleo en este grupo de pacientes.

f) Agonistas de la GnRH

Estos fármacos, administrados de forma crónica, suprimen la liberación de gonadotrofinas, y secundariamente, la secreción de andrógenos y estrógenos por el ovario. Sin embargo, producen síntomas derivados del hipoestrogenismo, por lo que en caso de ser administrados, deben ser empleados junto a los ACOS, por lo que no es un tratamiento de primera línea en estas pacientes.⁶⁵

2. PAPEL DE LA RESISTENCIA INSULÍNICA EN EL SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO

2.1. Definición y métodos de determinación de la resistencia insulínica

La resistencia insulínica se puede definir como la existencia de una respuesta disminuida de los órganos y tejidos diana a las acciones de la insulina. Como consecuencia de su existencia, se desarrolla un mecanismo compensador consistente en el aumento de secreción de insulina por las células β pancreáticas, es decir, se produce una situación de hiperinsulinismo, para mantener la glucemia dentro de la normalidad.

La importancia actual del diagnóstico de la resistencia insulínica reside en que su aparición ha sido relacionada con la existencia de una serie de alteraciones metabólicas que conducen a un mayor riesgo cardiovascular. Entre las alteraciones metabólicas más significativas, se encuentran la diabetes mellitus, dislipemia e hipertensión arterial. En los últimos años, numerosos estudios han relacionado la existencia de resistencia insulínica con otras anomalías que están involucradas con los fenómenos arterioscleróticos, como la trombogénesis, la disfunción endotelial y la inflamación crónica. Todas estas alteraciones metabólicas asociadas a la resistencia insulínica, constituirían el denominado síndrome metabólico.⁶⁶

Hasta el momento se han intentado desarrollar distintos métodos de cuantificación de la resistencia insulínica. El método considerado como “patrón oro” es el denominado “clamp” euglucémico hiperinsulinémico.⁶⁷ Este método se realiza mediante una perfusión intravenosa continua de insulina con la que se mantienen concentraciones de la misma superiores a las fisiológicas en una situación de ayuno, administrándose al mismo tiempo glucosa para mantener unos niveles de glucemia previamente fijados. Posteriormente se realizan mediciones de glucemia de forma repetida, de tal forma que si se aprecia una disminución de glucemia plasmática se incrementa la infusión de glucosa hasta alcanzar de nuevo niveles estables. De esta forma, cuanto mayor cantidad de glucosa se deba administrar al individuo, mayor sensibilidad a la insulina presentará y viceversa. Con este

método, si empleamos glucosa marcada con un trazador, es posible cuantificar de forma independiente la sensibilidad insulínica a nivel hepático y en tejidos periféricos, fundamentalmente el músculo estriado. Sin embargo, esta técnica es compleja en su metodología y requiere de personal experimentado en su realización, con lo que su empleo queda reservado para estudios experimentales.

Otro método para determinar la sensibilidad insulínica es el denominado Modelo Mínimo de Bergman.⁶⁸ En este caso, se realiza una sobrecarga intravenosa de glucosa, y se obtienen múltiples muestras de glucosa e insulina durante un periodo de tiempo de 3 horas. La concordancia con el clamp es imperfecta, y presenta el inconveniente de una disminución de su precisión en personas diabéticas, por lo que su uso no ha sido extendido en la práctica clínica.

El método más empleado en la actualidad por su sencillez, es el Homeostasis Model Assessment (HOMA).⁶⁹ Se basa en modelos matemáticos, y para su cálculo es suficiente con la determinación basal de glucosa e insulina plasmáticas. Ha demostrado una correlación aceptable con el método de referencia, pero su mayor crítica reside en que este modelo asume que la sensibilidad hepática y de tejidos periféricos es equivalente, hecho que no sucede en la realidad. Derivado de éste, surgió posteriormente el denominado “Quantitative Insulin-Sensitivity Check Index” (QUICKI), que no aporta ninguna ventaja en relación al anterior.⁷⁰

Para poder aplicar en la práctica clínica habitual un método sencillo de estimación de la RI, se postuló el empleo del cociente glucosa/insulina. Aunque ha demostrado una buena correlación en mujeres con SOP obesas, su escasa fiabilidad en mujeres con

normopeso hace que su utilización para cuantificar la RI en estas pacientes sea poco recomendable.⁷¹

En los últimos años, se han intentado aplicar distintos métodos de cuantificación de la sensibilidad insulínica a partir de la realización de una sobrecarga oral de glucosa (SOG). Entre estos, el que ha demostrado una mejor correlación con el clamp ($r = 0,73$), ha sido el propuesto por Matsuda y cols., denominado índice de sensibilidad insulínica compuesto (composite-ISI). Para su cálculo se emplean las concentraciones de glucosa e insulina basales y a los 30, 60, 90 y 120 minutos de la SOG.⁷²

Por otro lado, para determinar de manera indirecta la existencia de RI, también se han intentado relacionar distintas variables antropométricas y parámetros bioquímicos. Así, se han intentado relacionar el aumento del índice de masa corporal (IMC), índice cintura-cadera (ICC), perímetro abdominal, concentraciones plasmáticas de triglicéridos, y la disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y de la SHBG. Cuando coexisten en un mismo paciente estas alteraciones, la probabilidad de que ese individuo presente resistencia insulínica son muy elevadas.

Como conclusión, existen múltiples métodos para cuantificar la sensibilidad a la insulina, siendo el más exacto demasiado complejo en su realización e impracticable para la aplicación en estudios epidemiológicos, prefiriéndose para este tipo de estudios el HOMA y composite-ISI.

2.2. Etiopatogenia de la resistencia insulínica en el síndrome del ovario poliquístico

La resistencia insulínica parece desempeñar un papel determinante en la etiopatogenia del SOP. Su prevalencia en este síndrome, estimada mediante HOMA, es

del 64 %.⁷³ Sin embargo, su existencia puede verse notablemente incrementada por la coexistencia de obesidad. El exceso de grasa, fundamentalmente cuando existe una disposición visceral de la misma, se encuentra íntimamente relacionada con la aparición de RI, de tal forma que la práctica totalidad de las pacientes con SOP obesas la presentan en mayor o menor medida.⁷⁴

Un estudio demostrativo de la existencia de RI en estas pacientes, fue el realizado por Dunaif y cols.,⁷⁵ en el que se determinó la sensibilidad insulínica a través del “clamp” euglucémico hiperinsulinémico en un grupo de pacientes obesas y delgadas con SOP, en relación a un grupo de mujeres sanas. En los resultados se apreció una mayor RI en las pacientes obesas, pero también en el grupo de pacientes delgadas en relación a las controles. Este dato demuestra que la existencia de RI es potenciada por la obesidad, pero independiente de ésta y de la composición corporal. Sin embargo, aunque en la mayoría de los estudios realizados en Norteamérica las pacientes delgadas con SOP presentan RI, no en todos los estudios europeos se confirman estos resultados. Este hecho podría estar justificado por la diferente población estudiada, ya que factores étnicos, genéticos y nutricionales pueden influir en el desarrollo de la misma.⁷⁶

Con posterioridad, diversos estudios han sido dirigidos a encontrar las alteraciones responsables que desencadenan la RI, con especial énfasis en las anomalías en el receptor de insulina, en la unión insulina-receptor y a nivel post-receptor.

El receptor de insulina es un heterotetrámero compuesto por 2 dímeros α y β , unidos por 2 puentes disulfuro. La subunidad α presenta una localización extracelular y contiene el lugar de unión al ligando, mientras que la subunidad- β en su región citoplásmica presenta una proteína con actividad tirosinquinasa, siendo codificadas cada

una de las subunidades por genes distintos. Esta proteína es activada por la fosforilación de residuos de tirosina, mediados por la unión de la insulina al receptor. (Figura 7)

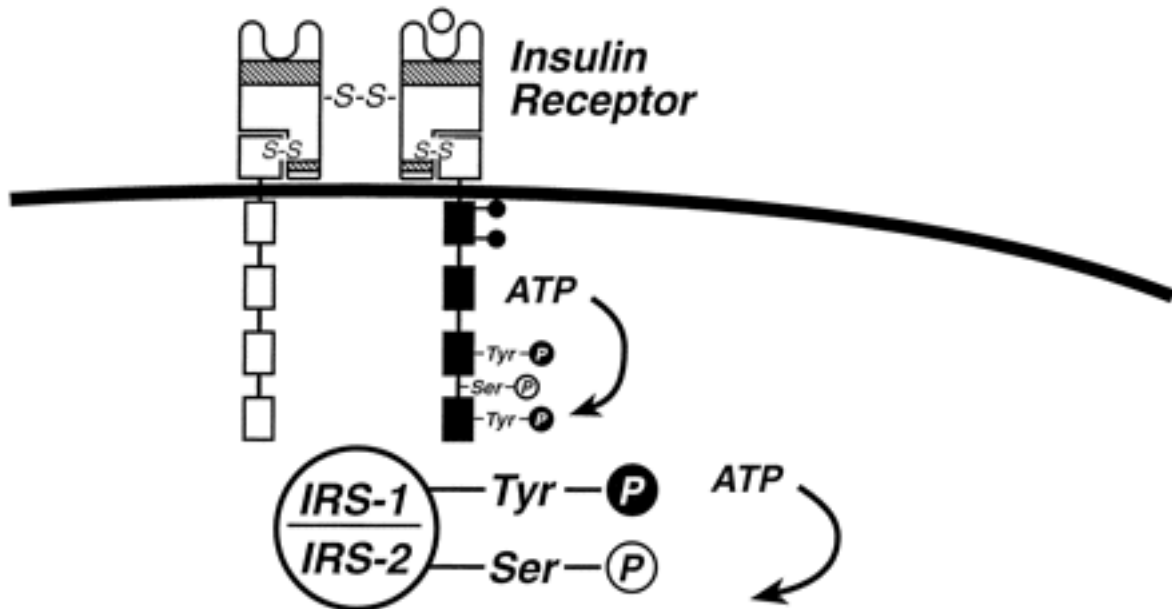


Figura 7: Estructura y mecanismo de acción del receptor de insulina. Reproducido de referencia (77)

Esta activación produciría a su vez la fosforilación de residuos de tirosina de los sustratos del receptor de insulina tipos 1 y 2 (IRS-1 y 2), que uniéndose a distintas moléculas inducirían las distintas señales de transducción, desencadenando una serie de reacciones en cascada que finalizarán con la aparición de los distintos efectos biológicos

de la insulina.⁷⁷ (Figura 8) Estas diferentes vías metabólicas presentan una importancia relevante, ya que si bien las pacientes con SOP presentan RI en órganos como el hígado, grasa y músculo estriado, no presentan anomalías en su acción en otros de especial importancia en la patogenia del síndrome, como ovario, hipófisis y suprarrenal, y por lo tanto podría justificar la distinta respuesta de estos órganos ante la acción de la insulina.

Hasta el momento, los estudios dirigidos a encontrar alteraciones genéticas en el receptor de insulina en estas pacientes no han apreciado anomalías significativas. Tampoco ha podido demostrarse alteraciones en la unión de la insulina al receptor,

aunque se han encontrado una disminución en el número de receptores en los adipocitos de estas pacientes.

En la actualidad, se cree que el defecto fundamental que presentan estas pacientes se encuentra en la señalización post-receptor. Inicialmente se postuló que en el 50 % de las mujeres con SOP, la resistencia insulínica era debida a la fosforilación de los residuos de serina del receptor, que secundariamente, producirían una inhibición de la actividad tirosinquinasa con la consiguiente disminución de sus efectos biológicos.⁷⁸

Además, esta fosforilación estimularía la actividad del enzima CYP17, que aumentaría la síntesis de andrógenos. Sin embargo, este mecanismo no justificaría la existencia de RI en el restante 50 % de las pacientes, y en estudios posteriores no se han logrado confirmar dichos resultados.

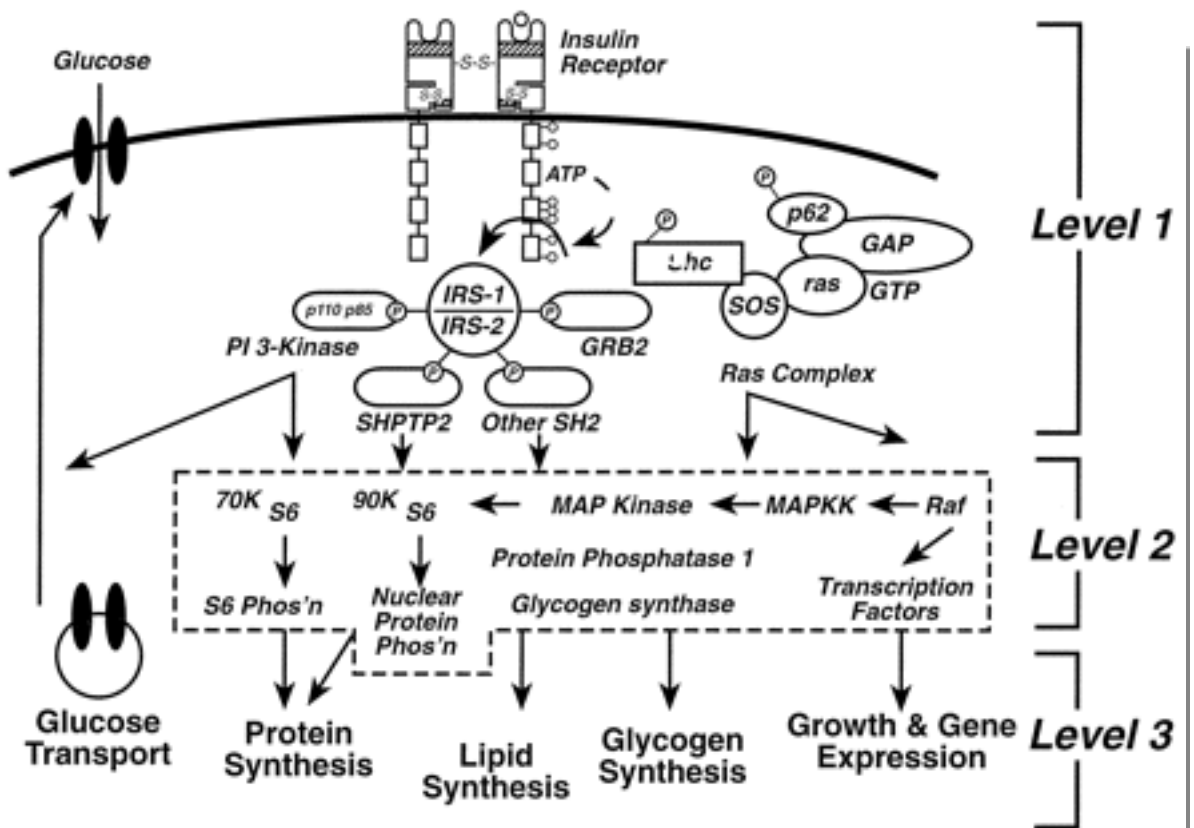


Figura 8: Efectos biológicos de la insulina en función de las distintas vías de transducción tras su unión al receptor. Reproducido de referencia (77).

Otra alteración encontrada en estas pacientes es una disminución de los transportadores de glucosa GLUT4 en adipocitos, que indicarían también la existencia de un defecto a nivel post receptor. Sobre este aspecto también podría colaborar la diferencia en la expresión de genes en el tejido adiposo visceral observado en mujeres obesas con o sin SOP.⁷⁹

Además, otro mecanismo candidato a desencadenar una disminución en la sensibilidad insulínica es el propio hiperandrogenismo característico de estas pacientes. El papel que ejercen los andrógenos a este respecto resulta controvertido. Es conocida la capacidad de la testosterona de desarrollar resistencia insulínica en el músculo estriado debido a un aumento de fibras musculares tipo 2, que son menos sensibles a la insulina. Sin embargo, tratamientos que consiguen normalizar los niveles de andrógenos, como el tratamiento prolongado con agonistas de la GnRH o incluso la anexectomía bilateral, no consiguen normalizar la sensibilidad a la insulina.^{80,81} Por otro lado, los andrógenos podrían relacionarse con la etiopatogenia de la resistencia insulínica al actuar como un factor favorecedor para el acúmulo de grasa abdominal. Así, el exceso androgénico durante la vida fetal y la infancia parece determinar el desarrollo de obesidad de predominio abdominal y de sus comorbilidades metabólicas asociadas posteriormente en la vida adulta.⁷⁴

Además de estos posibles mecanismos que generan RI, existen factores ambientales que podrían inducir su desarrollo. Entre estos, la obesidad desempeñaría un papel fundamental. Es bien conocido que la obesidad, en especial cuando presenta una distribución visceral, genera la aparición de resistencia insulínica. Aunque los mecanismos

patogénicos no estén del todo aclarados, su aparición parece relacionada con los ácidos grasos libres (AGLs) y con el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). En situaciones de obesidad visceral se produce un aumento en la liberación de AGLs, que alcanzan el hígado a través del flujo portal disminuyendo la extracción hepática de glucosa, incrementando la síntesis de lipoproteínas y estimulando la neoglucogénesis.⁸² Por su parte, el TNF- α , cuyos niveles se encuentran elevados también en la obesidad, produce una fosforilación de los residuos de serina del IRS-1, que conlleva una disminución de su actividad tirosinquinasa, produciendo una alteración en las reacciones en cascada que desencadenan los efectos biológicos de la insulina.⁸³

Para concluir, los mecanismos exactos por los que se produce la resistencia insulínica en el SOP no son del todo bien conocidos, aunque existen indicios de la existencia de cierta predisposición genética y la influencia de factores ambientales, que justificarían dicha asociación.

2.3. Alteraciones hormonales derivadas de la resistencia insulínica

Independientemente del mecanismo por el que se origine la resistencia insulínica, se produce una respuesta compensadora pancreática que consiste en la aparición de hiperinsulinismo. La insulina no sólo presenta efectos biológicos en el metabolismo de los carbohidratos, proteínas y grasas, sino que también afecta a distintas glándulas, motivo por el que podría influir en la patogenia del SOP.

2.3.1. Insulina y ovario

Aunque inicialmente se pensó que la insulina realizaba sus acciones en el ovario a través de su unión con los receptores para los IGFs, posteriormente se confirmó la existencia de receptores propios tanto en las células tecaes como de la granulosa.⁷⁸

Estudios in vitro han demostrado que la insulina podría ser considerada como una “co-gonadotrofina” al facilitar las acciones de la LH. Entre sus acciones destacan la estimulación de la proliferación de células tecales, el estímulo de la secreción de andrógenos estimulada por la LH, el aumento de la actividad del citocromo CYP17, y el aumento del número de receptores de LH y del IGF-1.²⁹ Además, la insulina podría presentar también acciones sobre las células de la granulosa, aumentando la sensibilidad de estas células a la FSH, que conllevaría un incremento en el número y crecimiento de folículos y del volumen ovárico, hallazgos, por otro lado, muy característicos de las mujeres que presentan SOP.^{84,85}

La administración de insulina intravenosa en los estudios in vivo no ha demostrado de forma inequívoca producir una elevación de los niveles plasmáticos de andrógenos, aunque esta posibilidad se confirma de una manera indirecta con los tratamientos encaminados a aumentar la sensibilidad insulínica, que al disminuir las cifras de insulina, inducen una disminución de los niveles plasmáticos de andrógenos.²⁹

2.3.2. Insulina y gonadotrofinas

Las acciones de la insulina sobre la hipófisis resultan más controvertidas. Aunque estudios in vitro realizados en ratas han demostrado que la insulina induce un aumento de la liberación de LH y FSH basal y estimulada por GnRH, en los estudios in vivo se observa una correlación inversa entre los niveles de insulina y la secreción de LH. Así, en el estudio más exhaustivo realizado hasta la fecha, en el que se comparó la secreción de LH en pacientes obesas y delgadas con SOP comparadas con un grupo control pareadas por peso se encontraron datos llamativos. Las pacientes con SOP delgadas presentaron un aumento en el número y amplitud de los pulsos de secreción de LH en relación a las

mujeres sanas delgadas, mientras que las pacientes con SOP obesas únicamente presentaban un aumento en el número de pulsos en relación a las mujeres sanas obesas pero de menor amplitud, sugiriendo que las diferencias observadas podrían deberse a la existencia de una mayor resistencia insulínica e hiperinsulinismo en este subgrupo de pacientes.²⁷

Por otro lado, al administrar fármacos que disminuyen la resistencia insulínica se aprecia una disminución de los niveles de LH, y de la respuesta de ésta ante el estímulo de GnRH,⁷⁶ por lo que el papel que pueda ejercer la insulina sobre estas hormonas permanece aún por aclarar.

2.3.3. Insulina e hígado

La insulina presenta unas acciones relevantes a nivel hepático, influyendo en la síntesis de proteínas transportadoras de distintas hormonas.

Existen estudios tanto in vivo como in vitro que han demostrado que la insulina inhibe la síntesis de la SHBG en los hepatocitos y que sus niveles plasmáticos se correlacionan inversamente con los de esta hormona, produciéndose una elevación en sus cifras al disminuir la resistencia insulínica con la administración de tratamiento farmacológico.⁸⁶ La relevancia de estos efectos reside en que esta proteína transporta principalmente a los andrógenos, fundamentalmente a la testosterona, con lo que una disminución de sus niveles supondría la existencia de una mayor proporción de andrógenos libres y por lo tanto, una mayor actividad biológica.

De igual manera, se ha demostrado que la insulina induce una disminución de la síntesis hepática de IGFBP-1, con el consiguiente aumento de la biodisponibilidad de la

IGF-1.⁸⁷ Esta hormona, a través de sus propios receptores, es capaz de estimular la secreción androgénica ovárica, así como la secreción basal y estimulada de LH.

2.3.4. Insulina y suprarrenal

Hasta el momento, han sido valoradas las acciones de la insulina sobre distintas enzimas de la esteroidogénesis, habiéndose demostrado que la insulina incrementa los niveles de RNAm de la CYP17 en cultivos celulares suprarrenales.⁸⁸ Además, la infusión de insulina aumenta la respuesta de la 17-hidroxilasa ante el estímulo con ACTH, apreciándose una respuesta contraria al administrar fármacos sensibilizadores a la insulina.⁸⁹ (Tabla 2)

-
- Estimulación de la secreción de andrógenos por el ovario
 - Aumento de la expresión de receptores de IGFs en ovario
 - Aumento de la síntesis de andrógenos suprarrenales en respuesta a la ACTH
 - Aumento de receptores de LH a nivel ovárico
 - Aumento de la respuesta de LH a GnRH a nivel hipofisario
 - Disminución de la síntesis de SHBG a nivel hepático
 - Disminución de la síntesis de IGFBP-1 a nivel hepático
-

Tabla 2: Mecanismos de actuación de la insulina que favorecen el desarrollo de hiperandrogenismo. (Adaptado referencia 89)

2.4. Alteraciones metabólicas asociadas a la resistencia insulínica

La existencia de resistencia insulínica también se encuentra asociada a la aparición de distintas patologías metabólicas que se relacionan con la aparición de un mayor riesgo cardiovascular.

Una de las asociaciones de mayor relevancia clínica se produce con la diabetes mellitus, siendo la RI el principal factor causal. La disminución de las acciones biológicas de insulina produce una serie de efectos metabólicos consistentes en un aumento de neoglucogénesis hepática, una disminución de la captación periférica de glucosa y la ausencia de la inhibición de la lipólisis, favoreciendo la aparición de la hiperglucemia. Con el tiempo, el hiperinsulinismo compensador sería insuficiente para mantener niveles de glucemia dentro de la normalidad, produciéndose una alteración en la secreción de insulina por las células β pancreáticas. A su vez, la hiperglucemia mantenida produce una serie de consecuencias conocidas con el término de glucotoxicidad, y que consisten en una disminución de la secreción de insulina, una disminución de la unión de la insulina a su receptor en el músculo y tejido adiposo, y probablemente, a nivel post-receptor, favoreciendo la fosforilación del IRS-1 e inhibición de la translocación de los GLUT-4.⁹⁰

La HTA constituye una de las asociaciones de la RI que presenta una mayor evidencia de relacionarse con la aparición de eventos cardiovasculares. Existen estudios que han demostrado que los niveles aumentados de insulina predicen la aparición de HTA en sujetos delgados, así como la existencia de correlación directa entre las cifras de PA durante 24 horas determinadas mediante la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) y la RI.⁹¹ Los mecanismos involucrados con esta asociación derivan del hiperinsulinismo, que induce un aumento de la reabsorción de sodio en el túbulo proximal

renal y un aumento de la reactividad vascular, tanto por la activación del sistema nervioso simpático, como por un aumento de las fibras musculares lisas de la pared arterial.⁹²

Los pacientes con RI suelen presentar alteraciones en el metabolismo lipídico. Así, las alteraciones en las lipoproteínas más frecuentemente observadas son la disminución de las HDL y la elevación de los triglicéridos (TGs). Además, aunque sus niveles plasmáticos suelen encontrarse en el rango de la normalidad, las lipoproteínas de baja densidad (LDL) presentan un perfil más aterogénico al ser partículas más pequeñas y densas, debido a presentar un aumento en su concentración de triglicéridos y un aumento de la apoproteína B.⁹³

Además, la resistencia insulínica parece relacionada con la aparición de fenómenos trombóticos, íntimamente relacionados con la aparición de eventos cardiovasculares. Así, parece existir una relación entre la RI y el aumento de los niveles de fibrinógeno y del PAI-1, siendo éste último el responsable de disminuir la capacidad fibrinolítica al inhibir al activador tisular del plasminógeno (tPA).⁹⁴

En relación a la disfunción endotelial, la existencia de hiperinsulinismo se ha asociado a una disminución de la síntesis de óxido nítrico (NO) derivado de endotelio y una elevación de la endotelina-1. Las consecuencias clínicas serían un aumento de la proliferación de células musculares lisas, con el consiguiente aumento de las resistencias vasculares, una disminución de la fibrinólisis, y un aumento de la adhesión de monocitos a las células endoteliales.⁹⁵

Por último, señalar que se ha encontrado en diversos estudios una relación directa entre la existencia de RI y los niveles de ácido úrico, conocido factor de riesgo cardiovascular.⁹⁶

Como se ha podido apreciar, el papel de la resistencia insulínica en el SOP no sólo se limita a producir una serie de alteraciones en la secreción hormonal que favorezcan la aparición del síndrome, sino que está íntimamente relacionada con distintas anomalías metabólicas que, en definitiva, parecen determinar la existencia de un mayor riesgo cardiovascular en estas pacientes.

II. JUSTIFICACION

El ovario se confirma con la glandula endocrina mas versatil y compleja dentro del concierto de la regulacion hormonal. Su identificacion como autentico marcapasos de la atividad menstrual no hace mas que confirmar su papel de regulador de los distintos agentes que hacen posible la concepción, pero al mismo tiempo, su dotación cuantitativa en ovocitos determina la ventana de fertilidad de cada mujer. En la postmenopausia, mantiene su capacidad de secreción de precursores que será uno de los determinantes cualitativos de la esperanza de vida de la mujer.

La heterogeneidad de las diferentes formas de presentación y probablemente de la participación de mas de un elemento etiologico en su desarrollo nos lleva al interés de crear un algoritmo diagnostico para este padecimiento, que termine con los posibles tratamiento disponibles.

III. OBJETIVOS.

1. Establecer el valor patológico de la hiperinsulinemia con resultado de la resistencia a la insulina en el síndrome de ovario poliquístico.

La resistencia a la insulina está claramente asociada al síndrome de ovario poliquístico, así como el aumento del riesgo de desarrollo de diabetes mellitus tipo II. La insulina actúa por medio de su receptor y en alta concentración a través del receptor del IGF-1 para estimular la síntesis de esteroides. Las alteraciones del gen de la insulina y del gen del receptor de la insulina, así como las del sustrato del receptor (IRS-1 y 2), se han implicado en la patogenia del síndrome de ovario poliquístico. Estudios iniciales realizados en pacientes con síndrome de ovario poliquístico y resistencia a la insulina grave identificaron una mutación del dominio tirosinasa del receptor de la insulina y polimorfismos del gen de la insulina, se han asociado a la patogenia del síndrome de ovario poliquístico, los describen como factores predisponentes para hiperinsulinismo y a las alteraciones de la ovulación asociadas, así mismo la hormona Luteinizante, junto con el hiperinsulinismo, tiene un papel determinando en la producción tecal de androgenos, se han descrito polimorfismos en el gen de la subunidad b de la LH, responsables de variantes estructurales de la LH, pero con la misma frecuencia en mujeres con síndrome de ovario poliquístico y en persona sanas.

2. Estructurar un método de estudio para establecer claramente el seguimiento de las pacientes con sospecha de ovario poliquístico a base de algoritmo diagnóstico.

Los métodos de evaluación y diagnóstico del síndrome de ovarios poliquísticos han estado sujetos a constantes modificaciones y sobre todo, han sido objeto de controversia que se han plasmado asimismo en divergencias en cuanto a las formas de actuar. Inicialmente Stein Leventhal lo definieron de forma clara limitando a una serie de signos y síntomas (obesidad, hirsutismo, infertilidad por anovulación y ovarios de mayor tamaño).

Sin embargo posteriormente se apreció que algunos de estos síntomas que se creían universales solo se presentaban en algunas ocasiones, siendo quizás el ejemplo mas característico el de la obesidad. Así mismo, conforme se conseguían avances en las diferentes técnicas de laboratorio o de imagen, así como en los conocimientos de la fisiopatología de este complejo síndrome, se iban incorporando nuevas herramientas de diagnosticos. Si bien la visualización directa de los ovarios junto a su biopsia fue la primera prueba utilizada, han ido adquiriendo protagonismo, sucesivamente la determinación de las gonadotropinas y el calculo de cociente, los metabolitos androgenicos en la sangre periférica, la ecografia y, mas recientemente, el estudio del grado de resistencia periférica a la insulina (RI). Una consideración que hay que tener en cuenta es que no existe ningún carácter clínico o analítico al que podamos otorgarle al apelativo de *sine qua non*. Por ello, ante la falta de un patron de oro, resulta difícil establecer un grado de jerarquía entre las diferentes pruebas en la cadena diagnostica, lo que ha condicionado que, dependiendo del momento y del lugar, se utilizaran una u otros métodos para definir que paciente podia catalogarse como un síndrome de ovario poliquístico.

IV. MATERIAL Y METODOS.

Criterios para la valoración de los estudios de esta revisión.

Diseño.

Se han incluido estudios controlados aleatorios o randomizados y revisiones sistemáticas publicados entre los años 2003 y 2014, debido a que existe información valiosa reportada hasta la fecha de hoy. El idioma del texto de este estudio debe estar escrito en español o en ingles.

Tipos de Participantes:

Criterios de Selección.

Ensayos aleatorios en mujeres síndrome de ovario poliquístico, que hayan sido diagnosticadas con los criterios diagnósticos de National Institutes of Health, Sociedad de Exceso de Andrógenos y criterios de Rotterdam 2003.

Criterios de inclusión.

La muestra de este estudio puede tratarse de estudio de población mayor de 20 personas. Se incluyen mujeres de 19 años diagnosticadas con síndrome de ovario poliquístico. Los artículos o revisiones sistemáticas seleccionados deben haberse publicado en los últimos 5 años.

Criterios de exclusión.

No fueron incluidos aquellos artículos o revisiones en las que participaran hombres, personas menores de 19 años, mujeres en estado premenopáusico o postmenopáusicas y otros tipos de estudios que no fueran ensayos controlados aleatorios. Además tampoco se incluyeron estudios con mujeres que presentasen trastornos neurológicos, alteraciones endocrinológicas diagnosticadas, procesos tumorales, trastorno cognitivo. Se excluyeron también aquellos que hablasen de técnicas de diagnóstico no aprobadas actualmente y los que no cumplieran con criterios de calidad científica.

Estrategia de búsqueda para la identificación de los estudios.

Método de búsqueda:

Para llevar a cabo la búsqueda del tema de estudio, se han usado DYNAMED (pertenece a la clasificación de sumarios que integra las mejores evidencias disponibles, sirven para desarrollar guías de práctica clínica, o documentos que abarcan una amplia gama de pruebas o evidencias sobre problemas clínicos específicos. Se actualiza de forma periódica) y bases bibliográficas como PUBMED y SCIENCE DIRECT.

A continuación, detallo el proceso a seguir:

Para Pubmed, primero se ha limitado la búsqueda a polycystic ovarian syndrome e síndrome de ovario poliquístico. Después, tipo de estudio: ensayo clínico, meta-análisis y revisiones sistemáticas, a continuación, los publicados en los últimos 5 años, en humanos, en mujeres y edad (mayores de 19).

En Science Direct: primero en búsqueda (search) se ha escrito polycystic ovarian syndrome (síndrome de ovario poliquístico), poliquistosis ovárica. Y después, se ha limitado los años 2008 en adelante. A continuación, se ha excluido en content type: reference work and book.

En el apartado de Journal/Book type se limitó: European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, International Journal of Gynecology & Obstetrics, Medicina Reproductiva, Ovario Poliquístico, Hiperandrogenemia, Anovulación, Oligoovulación.

Dynamed: Se ha buscado síndrome de ovario poliquístico (poliquistosis ovárica, hiperandrogenemia, hiperandrogenismo), diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico.

Criterios terminológicos de la búsqueda en Pubmed:

("síndrome"[MeSH Terms] OR "ovario" [All Fields] OR "ovarian" [All Fields], AND ("poliquistosis ovarica"[MeSH Terms] OR "polycystic ovarian" [All Fields]) AND ("síndrome de ovario poliquístico" [MeSH Terms]) OR ("polycystic ovarian syndrom"[All Fields]), AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic [sb] OR Clinical Trial [ptyp]) AND "2003/01/01 [PDat] AND "humans" [MeSH Terms] AND "female" [MeSH Terms]).

Criterios terminológicos de la búsqueda en Science Direct:

pub-date > 2003 and (polycystic ovarian syndrome) and (síndrome de ovario poliquístico) AND LIMIT- TO(pubyr, "2013,2012,2011,2010,2009,2008, 2007, 2006, 2005, 2004, 2003") AND EXCLUDE(contenttype, "5","Reference Work") AND EXCLUDE(topics, "mujer,hiperplasia suprarrenal congenita clasica, hiperplasia suprarrenal congenita atípica o tardía") AND EXCLUDE(topics, "cancer de ovario, endometriosis, síndrome metabólico, cancer tubario, síndrome de Turner, ").

Criterios y filtros establecidos:

Síndrome de Ovario Poliquístico: Se escogió este tema en base a que es un padecimiento de importancia en la mujer, debido a las múltiples complicaciones que conlleva a lo largo su vida reproductiva, así en diferentes tópicos como el obstétrico, reproductivo, ginecológico, hormonal, metabólico, endocrino, fenotípico, y debido a que aumenta el riesgo casi diez veces de desarrollar síndrome metabólico en la vida adulta.

Diagnóstico: Durante años se ha basado en estudios hormonales que nos llevan a determinar un estado de hiperandrogenismo e hiperinsulinemia, poliquistosis ovarica así

como anovulación y oligoovulación, pero ¿cual es el seguimiento ordenado para su identificación:

Mujeres: Únicamente ocurre en mujeres.

Meta-análisis: Revisión sistemática y ensayo clínico: se ha limitado a este tipo de estudio puesto que son los más fiables y tienen mayor evidencia.

Estudios realizados en los últimos 5 años: son los más actualizados.

Métodos de la revisión

Selección de estudios para su inclusión.

A partir del título, el resumen o las palabras clave, he analizado las búsquedas en la literatura de forma independiente, para identificar ensayos potencialmente pertinentes para la revisión completa. A partir de la versión completa, mediante los criterios mencionados arriba, he seleccionado los ensayos de forma independiente, para su inclusión en esta revisión.

Evaluación de la calidad.

Para valorar la calidad metodológica, se ha utilizado en las revisiones sistemáticas PRISMA (presentación de revisiones sistemáticas y meta-análisis). Se trata de un extenso documento donde se detalla la explicación o justificación de cada uno de los ítems propuestos, así como el proceso de elaboración de estas directrices. Incorpora varios aspectos conceptuales y metodológicos novedosos relacionados con la metodología de las revisiones sistemáticas que han emergido en los últimos años, periodo en el que ha

habido una importante producción de revisiones y de investigación sobre estas. Su finalidad principal es ayudar a los autores de revisiones Cochrane a ser sistemáticos y explícitos en el desarrollo de estas). <http://www.prisma-statement.org/PRISMA%20Spanish%20Sept%202010.pdf>

Para los artículos, se han usado CONSORT 2010 CHECK LIST lista de comprobación de la información que hay que incluir al comunicar un ensayo clínico aleatorizado <http://www.consort-statement.org/consort-statement/overview0/> y PEDro Scale, siendo base de datos de ensayos aleatorios y revisiones sistematicas en fisioterapia y no aceptando los que no pasaran <http://www.pedro.org.au/spanish/downloads/pedro-scale/>.

Método empleado.

Con los filtros y criterios mencionados anteriormente se ha realizado la búsqueda en las bases de datos y el resultado total es de 133 artículos y revisiones sistemáticas, siendo 55 en PubMed, 50 en Science direct y 28 en Dynamed. El siguiente paso realizado ha sido el de importar los artículos al programa Refworks y comprobar si algún artículo estaba duplicado. Se han encontrado 10 duplicados, por lo que solo quedan 123.

De estos, en la base de datos de PubMed, Dynamed y Science Direct, se ajustaron a los criterios de inclusion y exclusion, y por tanto quedaron en el estudio. Los los artículos restantes no fueron validos por las siguientes razones: eran estudios pilotos, de cohorte, técnicas de cirugía, estar en otro idioma, enfermedades como hiperplasia suprarrenal congénita y poliquistosis ovárica, no superaban los criterios de inclusion, en relación a embarazo.

Principales resultados a alcanzar.

Este estudio busca crear una secuencia de estudio, con el cual paso a paso y con el mayor ahorro de tiempo sean solicitados estudios de laboratorio y gabinete estrictamente necesarios, la formula ideal para el diagnostico del síndrome de ovario poliquístico.

Consideraciones éticas.

La mayor parte de los artículos tienen en cuenta las consideraciones éticas.

V. RESULTADOS.

1. Evaluación inicial para la detección de anovulación, hiperandrogenismo y poliquistosis ovárica.

Rotterdam 2003. En esta reunion se conjuntaron la sociedad europea de reproducción y embriología humana y la sociedad americana de medicina de la reproducción para unificar criterios diagnósticos. Se llevo al acuerdo de que habiendo excluido alteraciones relacionadas, el síndrome se diagnostica con 2 de 3 criterios: oligoovulacion y/o anovulacion, signos clínicos y/o bioquímica de hiperandrogenismo, y/o ovarios poliquisticos.

NIH 1990. Desde 1990, las Instituciones Nacionales de Salud (National Institutes of Health 1990 o NIH) sostuvieron una junta en la que se centraron en el tema del sindrome de ovario poliquistico en donde se acuerdo que los criterios para su diagnostico serian el hiperandrogenismo y/o hiperandrogenemia, oligoovulacion y la exclusion de otra etiología del hiperandrogenismo como por ejemplo la hiperplasia suprarrenal congenita, sindrome

de Cushing, hiperprolactinemia. Un cuarto criterio, ovarios poliquísticos por ultrasonido, era aun controversial. En escénica el síndrome de ovario poliquístico es considerado estrictamente como un desorden de exceso de androgenos ovaricos.

Sociedad de Exceso de Androgenos 2006 (AES Androgen Excess Society) ha definido unos nuevos criterios, según los cuales para el diagnóstico del SOP es precisa la existencia de hiperandrogenismo, definido por la presencia de hirsutismo y/o hiperandrogenemia, junto con disfunción ovulatoria, definida por la existencia de oligo-ovulación y/u ovarios poliquísticos, y la exclusión de patologías secundarias.

HIPERANDROGENISMO

J.J. Espinos Gomez y J. Calaf i Alsina coinciden en que los datos de la historia clinica constituyen un pilar básico en el diagnostico del síndrome de ovario poliquístico. De hecho la simple asociación de alteraciones menstruales, consecuencia de la disovulacion, junto al hirsutismo, que puede acompañarse de acné y/o seborrea, se consideran suficientes, en la practica se utilizan escalas analógicas semicuantitativas, de estas la mas extendida en la de Ferriman modificada por Gallwey, que puntúa de 0 a 4 (según el grado y características de l pelo) hasta 11 areas, diferentes zonas androgenosensibles. Por lo tanto, las pruebas complementarias solo son necesarias para descartar otras causas de disovulacion o hiperandrogenismo. Se han descrito numerosas pruebas que, aunque interesantes en el estudio de los mecanismos fisiopatogenicos responsables del hiperandrogenismo ovárico funcional, en la practica diaria solo incrementan el coste y las molestias para la paciente. No existe acuerdo sobre que parámetros androgenicos son los imprescindibles para el diagnostico. 134

En la actualidad la determinación de LH o FSH aisladas han caído en desuso y el cociente esta en entredicho dada la antes mencionada pulsatilidad de las gonadotropinas y ya que solo en las mujeres delgadas sin resistencia a la insulina se suele cumplir que el

cociente entre ambas sea elevado. En cambio, en pacientes obesas y/o con resistencia a la insulina el cociente LH/FSH suele estar proximo a la unidad e incluso en ocasiones invertido (FSH superior a LH). 134

Una correcta anamnesis y exploración física son esenciales, ya que un inicio tardío, con rápida evolución y estigmas de virilización (voz ronca, aumento de masa muscular, calvicie frontal, clitoromegalia, etc.) son signos y síntomas muy sugestivos de un origen tumoral. Las concentraciones basales de TT y/o de DHEA-s muy elevadas (en general 2.5 veces por encima de los valores normales) apoyan el diagnóstico. De ser así, la ecografía ovárica transvaginal y la tomografía axial computada suprarrenal pueden orientar sobre la localización 58, 135.

El diagnóstico diferencial entre las formas adrenales y ováricas se realiza mediante la determinación de los niveles basales de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP), ya que constituye el método más válido para el despistaje de las formas parciales de hiperplasia suprarrenal congénita (FPHSC) por déficit de 21 hidroxilasa. Concentraciones basales muy altas (en general superiores a 11 nmol/L) orientan el cuadro como suprarrenal y no requieren ningún estudio alternativo. Cuando la 17-OHP basal siendo anormal no supera los 6 nmol/L, nos encontramos ante un probable origen ovárico. Los casos que precisan confirmación son los que presentan valores entre los 6 y 11 nmol/L (1.98 y 3.63 ng/mL). Por ello se diseñó la prueba de estimulación con ACTH (250 mcg e.v. de tetracosactido soluble) con medición de la 17-OHP basal, a los 30 minutos y o 60 minutos. Si las concentraciones postestimulo son superiores a 30 nmol/L o el incremento (17-OHP a los 30 minutos menos 17-OHP basal superiores a 9.5 nmol/L), la paciente es portadora de una deficiencia enzimática suprarrenal. La medición de 17 hidroxipregnenolona, DHEA sulfurada y 11 desoxicortisol también permite descartar otros defectos, como los de 11 hidroxilasa o los de 3 beta hidroxisteroide deshidrogenasa. La prueba de supresión suprarrenal con dexametasona (1.5 mg/8 hr durante 5 días) también se ha utilizado para

el diagnóstico diferencial entre los hiperandrogenismos ováricos y adrenales. La supresión de los androgenos basales permitiría descartar un origen ovárico, mientras que la persistencia de valores elevados junto a la supresión normal del cortisol orientaría a un origen gonadal. 134.

Un estudio de Ayala *et al.* donde el límite superior de normalidad para la testosterona total (TT) en su población de referencia fue de 28 ng/dL mientras que el laboratorio lo había fijado en 95 ng/mL, o sea, 3.3 veces superior. Esto podría explicar que entre un 20 y un 30% de los síndromes de ovario poliquístico puedan presentar unas concentraciones androgénicas normales, además, tampoco hay valores de referencia que corrijan para la edad y el índice de masa corporal. 136

Homburg *et al.* 68. La otra opción consiste en solicitar en primer lugar los metabolitos androgénicos (Testosterona total, globulina transportadora de hormonas sexuales, y el cálculo de testosterona libre), siendo opcional practicar posteriormente la ecografía, que sería del todo necesaria si las determinaciones hormonales fueran normales. Asimismo, sería opcional practicar posteriormente la determinación de la androstenediona. Si los andrógenos corroboran el diagnóstico, la ecografía resultaría imprescindible solo en las mujeres anovuladoras con deseos gestacionales. 137

OVARIOS POLIQUÍSTICOS

J.J. Espinos Gomez y J. Calaf i Alsina. El rechazo por que la ecografía constituyera parte fundamental del diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico fue anulado desde la reunión de Rotterdam en el 2003 debido a que hasta un tercio de las mujeres sanas tienen ovarios ecográficamente poliquísticos y eran reportados falsos positivos, aunque en estos casos se hubiera señalado una mayor frecuencia de hiperandrogenismo, infertilidad

o tasa de abortos. Además también existían falsos negativos, ya que solo el 70% de los síndromes de ovarios poliquísticos presentaban una ecografía acorde. Actualmente se consideran diagnósticos la presencia de 12 o más folículos de 2 a 9 mm de diámetro y/o un volumen ovárico superior a 10 cm³, con esta definición se evita especificar acerca de la localización de los folículos, que en muchas ocasiones es difícil y subjetiva, sustituyendo por el volumen ovárico, que resulta más sencillo. Sin embargo, se elimina el concepto de localización folicular, con lo que se pierde la posibilidad de diagnóstico diferencial entre poliquistosis ovárica (localización periférica) y multiquistosis (distribución uniforme por todo el parenquima ovarico) característica esta última de las amenorreas de origen hipotalamo-hipofisario). 138,139.

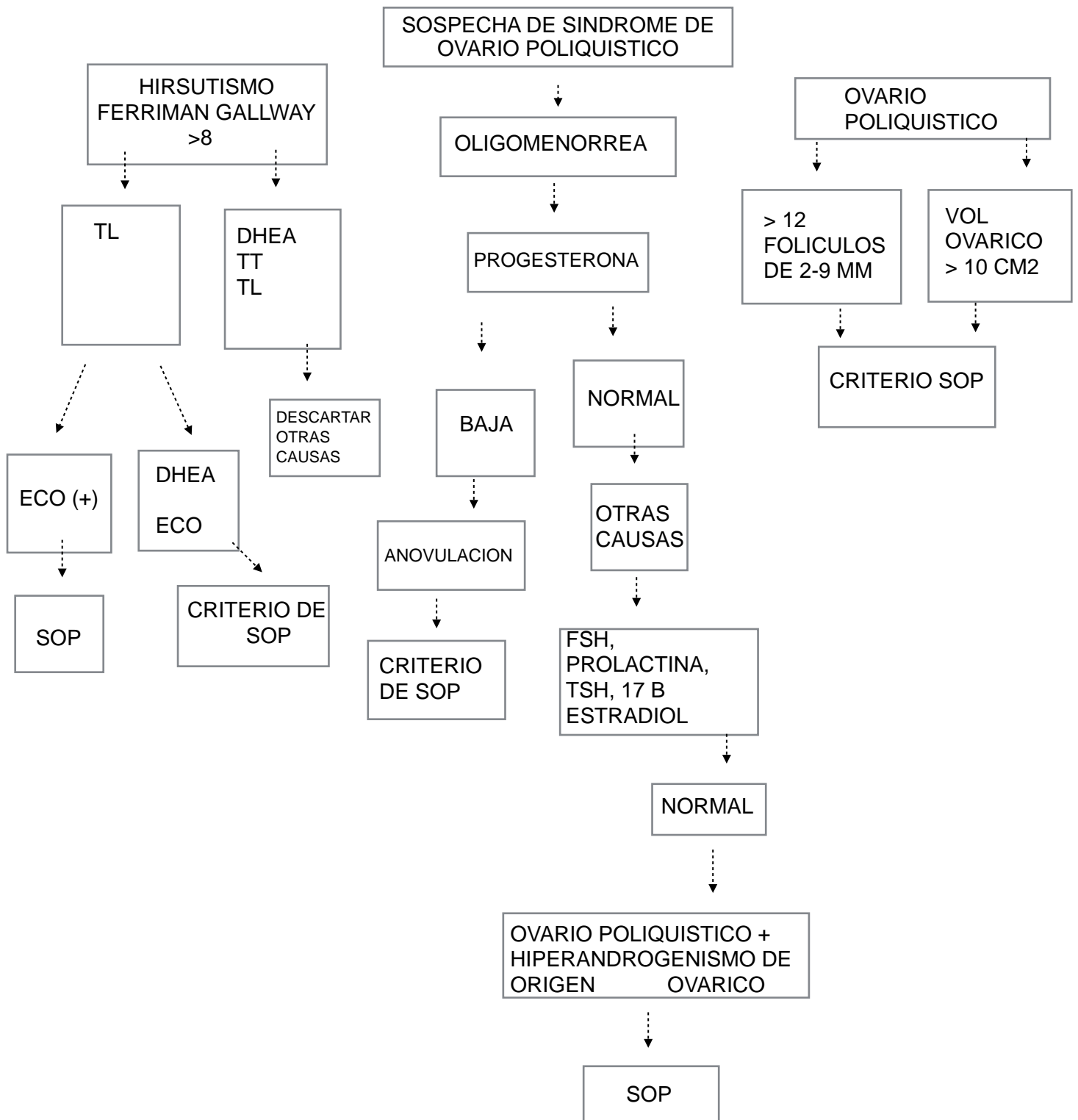
Homburg *et al.*. Donde existen más controversias es respecto a lo que debería hacerse en los supuestos en los que las alteraciones menstruales se presentaran sin signos de hiperandrogenismo o, viceversa, una vez que en cada caso se hubieran descartado otras etiologías, ellos proponen practicar en primer lugar en primer lugar una ecografía y, si fuera positiva, confirmaría el diagnóstico; solo en los casos negativos obligaría a la determinación de metabolitos androgénicos. Ello sería justificable por la poca invasividad de la técnica, la alta frecuencia con la que se asocia la sintomatología clínica y los hallazgos ecográficos en el síndrome de ovario poliquístico. 68

ANOVULACION / OLIGOOVULACION

Calaf J, *et al.*. Cuando existe una alteración en el normal desarrollo folicular el estudio debería iniciarse descartándose otras patologías que requerirán un abordaje diferente. De ellas, la hiperprolactinemia, las amenorreas de origen hipotalámico y el fallo ovario prematuro constituyen las más significativas. Mediante la determinación de las concentraciones basales de prolactina (PRL), LH, y FSH, y eventualmente de TSH,

podríamos cumplir este objetivo. Hasta una cuarta parte de las pacientes con SOP presentan hiperprolactinemia leve, en este caso el incremento de PRL se ha atribuido al efecto conjunto del hiperestronismo y de las alteraciones en los moduladores hipotalámicos (dopamina, opiáceos endógenos, etc.), así mismo el tratamiento del hiperandrogenismo suele acompañarse de una normalización de las concentraciones de prolactina. Una prueba sencilla y de bajo costo que puede ser de utilidad en los casos de amenorrea prolongada es la administración de progesterona o un derivado de la misma. La aparición de una pérdida postimpregnación es característica de los cuadros anovulatorios con estrogenismo mantenido propios del síndrome de ovario poliquístico, aunque no puede descartarse un resultado similar en las amenorreas centrales en proceso de recuperación. 53

Bart C.J.M. Fauser. En mujeres que presentaban oligo anovulación o anovulación, se tiene que incluir la medición de niveles de hormona folículo estimulante y estradiol séricos con la intención de descartar hipogonadismo hipogonadotrófico (disfunción ovárica central) o falla ovárica prematura caracterizada por estradiol bajo y altas concentraciones de hormona foliculoestimulante



ALGORITMO DIAGNOSTICO DE SINDROME DE OVARIO POLIQUISTICO, SEGUN CRITERIOS ROTTERDAM 2003.

VI. DISCUSION

Las opiniones de los expertos comparan e identifican la diferencia que existe entre los criterios de síndrome de ovario poliquístico definidos en Rotterdam en el 2003 y las características bioquímicas que durante el paso de los años han caracterizado al síndrome, los cuales equívocamente se han utilizado para su definición. Estas características como por ejemplo, la relación 2 a 1, entre la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculoestimulante (FSH) que en este caso se considera sugestivo de la aparición del síndrome, no debe considerarse diagnóstica, sino que esta solamente forma parte del proceso para la formación de andrógenos y que lleva al final a una hiperandrogenemia, caracterizada fenotípicamente por un hiperandrogenismo en la mujer, hasta un 50% de los SOP presentan una LH elevada consecuencia del incremento en la amplitud y frecuencia de sus pulsos. Así mismo, hasta en un 95% de los casos se apreciara un cociente LH/FSH superior a la unidad. Por ello, clásicamente un cociente superior a 2 o 3 se había considerado criterio diagnóstico del SOP. En la actualidad la determinación de LH o FSH aisladas ha caído en desuso y el cociente esa en entredicho dada la antes mencionada pulsatilidad de las gonadotropinas y ya que solo en las mujeres delgadas sin Resistencia a la insulina (RI) se suele cumplir que el cociente entre ambas sea elevado, en cambio en pacientes obesas y/o con resistencia a la insulina el cociente LH/FSH suele estar próximo a la unidad e incluso en ocasiones invertido.

Así también tenemos el aumento de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SBGH), la cual es resultado de un aumento en la hormona luteinizante y que en consecuencia lleva a un aumento en las concentraciones séricas de andrógenos libres, pero no debe considerarse por sí sola un criterio diagnóstico del SOP.

En el caso del diagnóstico del hiperandrogenismo deben de seguirse únicamente la detección de concentraciones elevadas de los andrógenos principales, en este estudio se

llego a la conclusion de que el androgeno que se encuentra en mayor porcentaje elevado en el síndrome es el valor de la testosterona libre que resulta del cociente entre la testosterona total y la proteína portadora de esteroides (SHBG) o determinarse directamente en la sangre periférica, sus valores se encuentran elevados en un 60-70% de los casos (ya sea a expensas de una Testosterona total superior o de un descenso de la SHBG). El resto de los parámetros androgenicos ofrecen una rentabilidad diagnostica baja y solo se deben determinar selectivamente dependiendo de las características de cada caso.

Otro aspecto controvertido y destacable es el que hace referencia al diagnostico de resistencia a la insulina. Su interés radica en que estos casos presentan mas alteraciones ovulatorias, el hiperandrogenismo es mas grave y el riesgo de alteraciones del metabolismo glucídico o de enfermedad cardiovascular resulta superior. Sin embargo, la resistencia a la insulina es un concepto relativamente abstracto del que no existe una estrategia diagnostica definida.

Y tratándose del la poliquistosis ovárica, no deben tomarse en cuenta mas que los establecidos en Rotterdam en el 2003, los cuales como ya fue comentado deben de ser mas de 12 folículos de una tamaño de 2 a 9 mm o un volumen ovárico mayor de 10 cm², fuera de lo anterior no se considera criterio de SOP..

VII. CONCLUSION

Los criterios para el diagnostico de ovario poliquístico establecidos en Rotterdam en el 2003 son específicos y no deben tomarse en cuenta otras características fenotípicas o bioquímicas que forman parte de la fisiopatología del síndrome, debido a que estas

únicamente logran confundir al clínico, al paciente y retrasan el diagnóstico. Sin embargo existe la posibilidad de que estas, como el diagnóstico de la resistencia a la insulina con sus características físicas y bioquímicas y su asociación con el síndrome metabólico, o las determinaciones de LH, la relación LH/FSH, la cuantificación de SHBG, y de otros andrógenos fuera del cociente TT y SHBG, nos ayuden a visualizar la gravedad de este padecimiento y sus posibles próximas complicaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Stein I, Leventhal M. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1935;29:181-191.
2. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 1995;333:853-861.
3. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: Towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, eds. *Polycystic ovary syndrome.* Vol 4. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1992:377-384.
4. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev.* 1995;16:322-353.
5. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004;19:41-47.

6. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4237-4245.
7. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2434-2438.
8. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:4006-4011.
9. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2745-2749.
10. Escobar-Morreale HF, Roldan B, Barrio R, et al. High prevalence of the polycystic ovary syndrome and hirsutism in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4182-4187.
11. Givens J. Familial polycystic ovarian disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1988;17:771-783.
12. Legro RS, Bentley-Lewis R, Driscoll D, Wang SC, Dunaif A. Insulin resistance in the sisters of women with polycystic ovary syndrome: association with - 169 -

- hyperandrogenemia rather than menstrual irregularity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2128-2133.
13. Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2031-2036.
 14. Alvarez-Blasco F, Escobar-Morreale H. Papel de la obesidad en el síndrome del ovario poliquistico. *Rev Esp Obes.* 2005;3:138-151.
 15. Ibanez L, de Zegher F, Potau N. Premature pubarche, ovarian hyperandrogenism, hyperinsulinism and the polycystic ovary syndrome: from a complex constellation to a simple sequence of prenatal onset. *J Endocrinol Invest.* 1998;21:558-566.
 16. Cresswell JL, Barker DJ, Osmond C, Egger P, Phillips DI, Fraser RB. Fetal growth, length of gestation, and polycystic ovaries in adult life. *Lancet.* 1997;350:1131-1135.
 17. Escobar-Morreale H, Luque-Ramirez M, San Millan J. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev.* 2005;26:251-282.
 18. Nelson VL, Legro RS, Strauss JF, 3rd, McAllister JM. Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries. *Mol Endocrinol.* 1999;13:946-957.
 19. Rosenfield RL, Barnes RB, Ehrmann DA. Studies of the nature of 17-hydroxyprogesterone hyperresonsiveness to gonadotropin-releasing hormone

- agonist challenge in functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:1686-1692.
20. Moran C, Knochenhauer E, Boots LR, Azziz R. Adrenal androgen excess in hyperandrogenism: relation to age and body mass. *Fertil Steril.* 1999;71:671-674.
 21. Goodarzi M, Antoine H, Azziz R. Genes for enzymes regulating dehydroepiandrosterone sulfonation are associated with levels of dehydroepiandrosterone sulfate in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2659-2664.
 22. Azziz R, Fox L, Zacur H. Adrenocortical secretion of dehydroepiandrosterone in healthy women: highly variable response to adrenocorticotropin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2513-2517.
 23. Legro R, Kunesman A, Demers L, et al. Elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels as the reproductive phenotype in the brothers of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2134-2138.
 24. Gonzalez F, Hatala D, Speroff L. Adrenal and ovarian steroid hormone responses to gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165:535-545.
 25. Rodin A, Thakkar H, Taylor N, Clayton R. Hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. Evidence of dysregulation of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *N Engl J Med.* 1994;330:460-465.
 26. Chin D, Shackleton C, Prasad V. Increased 5 alpha-reductase and normal 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase metabolism of C19 and 21 steroids in a young

- population with polycystic ovarian syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13:253-259.
27. Morales AJ, Laughlin GA, Butzow T, Maheshwari H, Baumann G, Yen SS. Insulin, somatotrophic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:2854-2864.
28. Haisenleder D, Dalkin A, Ortolano G, Marshall J, Shupnik M. A pulsatile gonadotropin-releasing hormone stimulus is required to increase transcription of the gonadotropin subunit genes: evidence for differential regulation of transcription by pulse frequency in vivo. *Endocrinology.* 1991;128:509-517.
29. Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr Rev.* 1999;20:535-582.
30. Escobar-Morreale HF, Serrano-Gotarredona J, García-Robles R, Varela C, Sancho JM. Abnormalities in the serum insulin-like growth factor-I axis in women with hyperandrogenism. *Fertil Steril.* 1998;70:1090-1100.
31. Ibanez L, Potau N, Zampolli M, et al. Hyperinsulinemia in postpubertal girls with a history of premature pubarche and functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:1237-1243.
32. Conway GS, Honour JW, Jacobs HS. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1989;30:459-470.

33. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;140:815-830.
34. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, et al. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod.* 1995;10:2107-2111.
35. Sagle M, Bishop K, Ridley N, et al. Recurrent early miscarriage and polycystic ovaries. *Br Med J.* 1988;297:1027-1028.
36. Coulan C, Anneger J, Kranz J. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;61:403-407.
37. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26:883-896.
38. Vgontzas AN, Legro RS, Bixler EO, Grayev A, Kales A, Chrousos GP. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:517-520.
39. Coffey S, Mason H. The effect of polycystic ovary syndrome on health-related quality of life. *Gynecol Endocrinol.* 2003;17:379-386.
40. Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167:1807-1812.
41. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3666- 3672.

42. Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Total testosterone and DHEAS levels as predictors of androgen-secreting neoplasms: a populational study. *Gynecol Endocrinol.* 1999;13:394-400.
43. Azziz R, Hincapie LA, Knochenhauer ES, Dewailly D, Fox L, Boots LR. Screening for 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertil Steril.* 1999;72:915-925.
44. Escobar-Morreale H, Sanchón R, San Millan J. A prospective study of the prevalence of nonclassical congenital adrenal hyperplasia among women presenting with hyperandrogenic symptoms and signs. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:527-533.
45. Pasquali R, Gambineri A. Treatment of the polycystic ovary syndrome with lifestyle intervention. *Curr Opin Endocrinol Diabetes.* 2002;9:459-468.
46. Jakubowicz DJ, Nestler JE. 17 alpha-Hydroxyprogesterone responses to leuprolide and serum androgens in obese women with and without polycystic ovary syndrome offer dietary weight loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:556-560.
47. Norman RJ, Davies MJ, Lord J, Moran LJ. The role of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab.* 2002;13:251-257.
48. NIH. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults: evidence report. *J Obesity Res.* 1998;6 (Suppl.2):S51-S209.
49. Moran L, Noekes M, Clifton P, Tomlinson L, Norman R. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:812-819.

50. Huber-Buchholz M, Carey D, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1470-1474.
51. Hundal R, Inzucchi S. Metformin: new understanding, new uses. *Drugs.* 2003;63:1879-1894.
52. Harborne L, Fleming R, Lyall H, Norman J, Sattar N. Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Lancet.* 2003;361:1894-1901.
53. Kelly CJ, Gordon D. The effect of metformin on hirsutism in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2002;147:217-221.
54. Baillargeon J, Luorno M, Nestler JE. Comparison of metformin and thiazolidinediones in the management of polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes.* 2002;9:303-311.
55. Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D, et al. Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2767-2774.
56. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med.* 2004;351:1106-1118.
57. Sepilian V, Nagamani M. Effects of rosiglitazone in obese women with polycystic ovary syndrome and severe insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:60-65.

58. Brettenthaler N, De Geyter C, Huber P, Keller U. Effect of the insulin sensitizer pioglitazone on insulin resistance, hyperandrogenism, and ovulatory dysfunction in women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3835-3840.
59. Luque-Ramirez M, Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero J, Martinez-Bermejo E, Lasuncion M, Escobar-Morreale H. Comparison of ethinyl-estradiol plus cyproterona acetate versus metformin on classic metabolic cardiovascular risk factors in women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2453-2461.
60. Escobar-Morreale HF, Lasuncion MA, Sancho J. Treatment of hirsutism with ethinyl estradiol-desogestrel contraceptive pills has beneficial effects on the lipid profile and improves insulin sensitivity. *Fertil Steril.* 2000;74:816-819.
61. Mogueetti P, Osi F, Tosti A, Miscali C, Perrone F. Comparison of spironolactone, flutamide and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:89-94.
62. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 1999;340:1314-1320.
63. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2005;352:1223-1236.
64. Gambineri A, Patton L, De lasio R, et al. Efficacy of octreotide-LAR in dieting women with abdominal obesity and polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3854-3862.

65. Pazos F, Escobar-Morreale H, Balsa J, Sancho J, Varela C. Prospective randomized study comparing the long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin, flutamide, and cyproterone acetate, used in combination with and oral contraceptive, in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril*. 1999;71:122-128.
66. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595-1607.
67. DeFronzo R, Tobin J, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979;237:214-223.
68. Bergman R, Ider Y, Bowden C, Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol*. 1979;236:E667-677.
69. Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-419.
70. Radziuk J. Insulin sensitivity and its measurements: structural commonalities among the methods. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:4426-4433.
71. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome [see comments]. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:2694-2698.
72. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*. 1999;22:1462-1470.

73. DeUgarte C, Bartolucci A, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril.* 2005;83:1454- 1460.
74. Escobar-Morreale H, San Millan J. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab.* 2007;18:266-272.
75. Dunaif A, Segal K, Futterweit W, Dobrjanski A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes.* 1989;38:1165-1174.
76. De Leo V, la Marca A, Petraglia F. Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev.* 2003;24:633-667.
77. Kahn C. Insulin action, diabetogenes, and the cause of Type II diabetes. *Diabetes.* 1994;38:1066-1084.
78. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997;18:774-800.
79. Corton M, Botella-Carretero J, Benguria A, et al. Differential gene expression profile in omental adipose tissue in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:328-337.
80. Nagamani M, Van Dinh T, Kelder M. Hyperinsulinemia in hyperthecosis of the ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;154:384-389.

81. Dunaif A, Green G, Futterweit W, Dobrjanski A. Suppression of hyperandrogenism does not improve peripheral or hepatic insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70:699-704.
82. Grundy S. Metabolic complications of obesity. *Endocrine.* 2000;13:155-165.
83. Hotamisligil G, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White M, Spiegelman B. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α - and obesity-induced insulin resistance. *Science.* 1996;271:665-668.
84. DeClue T, Shah S, Marchese M, Malone J. Insulin resistance and hyperinsulinemia induce hyperandrogenism in a young type B insulin-resistant female. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72:1308-1311.
85. Fulghesu A, Villa P, Pavone V, et al. The impact of insulin secretion on the ovarian response to exogenous gonadotropins in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:644-648.
86. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72:83-89.
87. Brismar K, Fernqvist-Forbes E, Wahren J, Hall K. Effect of insulin on the hepatic production of insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1), IGFBP-3 and IGF-1 in insulin-dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:872-878.
88. Mesiano S, Katz SL, Lee JY, Jaffe RB. Insulin-like growth factors augment steroid production and expression of steroidogenic enzymes in human fetal adrenal cortical

- cells: implications for adrenal androgen regulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1390-1396.
89. Moghetti P, Castello R, Negri C, et al. Insulin infusion amplifies 17-alpha-hydroxycorticosteroid intermediates response to adrenocorticotropin in hyperandrogenic women - apparent relative impairment of 17,20-lyase activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:881-886.
90. Lorenzi M. Glucose toxicity in the vascular complications of diabetes: the cellular perspective. *Diabetes Metab Rev.* 1992;8:85-103.
91. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med.* 1987;317:350-357.
92. Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, Lehtovirta M, Jacob S, Yki-Jarvinen H. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure: role of age and obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Hypertension.* 1997;30:1144-1149.
93. Reaven G, Yen Y. Role of insulin in regulation of lipoprotein metabolism in diabetes. *Diab Metab Rev.* 1988;37:982-987.
94. Vague P, Juhan-Vague I, Aillaud MF, et al. Correlation between blood fibrinolytic activity, plasminogen activator inhibitor level, plasma insulin level, and relative body weight in normal and obese subjects. *Metabolism.* 1986;35:250-253.
95. Vanhoutte PM, Rubanyi GM, Miller VM, Houston DS. Modulation of vascular smooth muscle contraction by the endothelium. *Annu Rev Physiol.* 1986;48:307-320.

96. Modan M, Halkin H, Karasik A, Lusky A. Elevated serum uric acid--a facet of hyperinsulinaemia. *Diabetologia*. 1987;30:713-718.
97. Grundy S. Obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2595-2600.
98. Peiris A, Sothmann M, Hoffman R, et al. Adiposity, fat distribution and cardiovascular risk. *Ann Intern Med*. 1989;110:867-872.
99. McGinnins J, Foege W. Actual causes of death in United States. *JAMA*. 1993;270:2207-2212.
100. Estudio prospectivo Delphi. Costes sociales y economicos de la obesidad y sus patologias asociadas. *Madrid: gabinete de estudio Bernard Krief, 1999*.
101. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. *Geneva: World Health Organization*. 1998:1-276.
102. Sociedad Española para el estudio de la Obesidad (SEEDO). Consenso SEEDO'2000 para la evaluacion del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervencion terapeutica. *Med Clin (Barc)*. 2001;115:587-597.
103. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults-the Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res*. 1998;6(Suppl 2):51S-209S.
104. Flegal K, Carroll M, Ogden C, Johnson C. Prevalence and trends in obesity among U.S. adults, 1999-2000. *JAMA*. 2002;288:1723-1727.

105. Aranceta-Bartrina J, Serra-Majem L, Foz-Sala M, Moreno-Esteban B. [Prevalence of obesity in Spain]. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:460-466.
106. Ogden C, Flegal K, Carroll M, Johnson C. Prevalence and trends in overweight among U.S. children and adolescents, 1999-2000. *JAMA*. 2002;288:1728-1732.
107. Serra L, Ribas L, Aranceta J, Perez C, Saavedra P. *Epidemiología de la obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del estudio enKid (1998-2000)*. Barcelona: Masson; 2001.
108. Stunkard A, Foch T, Hrubec Z. A twin study of human obesity. *JAMA*. 1986;256:51-54.
109. Stunkard AJ, Sorensen TI, Hanis C, et al. An adoption study of human obesity. *N Engl J Med*. 1986;314:193-198.
110. Stein C, Colditz GA. The epidemic of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2522-2525.
111. Kershaw E, Flier J. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2548-2556.
112. Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, Cacciari M, Gambineri A. Obesity and reproductive disorders in women. *Hum Reprod Update*. 2003;9:359-372.
113. Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev*. 2003;24:278-301.

114. Juhan-Vague I, Alessi MC, Mavri A, Morange PE. Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk. *J Thromb Haemost.* 2003;1:1575-1579.
115. Chandran M, Phillips S, Ciaraldi T, Henry R. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care.* 2003;26:2442-2450.
116. Diez J, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol.* 2003;148:293-300.
117. Meier U, Gressner A. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem.* 2004;50:1511-1525.
118. Engeli S, Schling P, Gorzelniak K, et al. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? *Int J Biochem Cell Biol.* 2003;35:807-825.
119. Meseguer A, Puche C, Cabero A. Sex steroid biosynthesis in white adipose tissue. *Horm Metab Res.* 2002;34:731-736.
120. Stulnig TM, Waldhausl W. 11beta-Hydroxysteroid dehydrogenase Type 1 in obesity and Type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2004;47:1-11.
121. Das U. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition.* 2001;17:953-966.
122. Colditz G, Willett W, Rotnitzky A, Manson J. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med.* 1995;122:481-486.

123. Chan J, Rimm E, Colditz G, Stampfer M, Willett W. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care*. 1994;17:961-969.
124. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Overweight, obesity, and health risk. *Arch Inter Med*. 2000;160:898-904.
125. Tuck M. Obesity, the sympathetic nervous system, and essential hypertension. *Hypertension*. 1992;19:167-177.
126. Kazumi T, Kawaguchi A, Kato J, Iwahashi M, Yoshino G. Fasting insulin and leptin serum levels are associated with systolic blood pressure independent of percentage body fat and body mass index. *J Hypertens*. 1999;17:1451-1455.
127. Lamounier V, Bornstein SR, Ehrhart M. Mechanism of obesity-related hypertension. *Horm Metab Res*. 2004;36:376-380.
128. Austin M, King M, Vranizan K, Krauss R. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation*. 2004;82:495-506.
129. Arrizabalaga JJ, Masmiquel L, Vidal J, et al. [Overweight and obesity in adults: recommendations and treatment algorithms]. *Med Clin (Barc)*. 2004;122:104-110.
130. Strychar I. Diet in the management of weight loss. *Can Med Assoc J*. 2006;174:56-63.
131. Curran M, Scott L. Orlistat: a review of its use in the management of patients with obesity. *Drugs*. 2004;64:2845-2867.

132. McNeely W, Goa K. Sibutramine. A review of its contribution to the management of obesity. *Drugs*. 1998;56:1093-1124.
133. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004;292:1724-1737.
134. Rodríguez-espínosa J, Calaf J. estrategia para el escrutinio de formas no clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de P450c21 en mujeres hiperandrogénicas. *Med Clin*. 1994;103:645-51.
135. Ashby Cd. the laboratory evaluation of hirsutism. *AACC endo*. 1994;12:235-8.
136. Ayala C, steinberger e, smith Kd, rodríguez-rigau IJ, Petak sM. serum testosterone levels and reference ranges in reproductive-age woman. *endocr Pract*. 1999;5:322-9.
137. Homburg r. What is polycystic ovarian syndrome? A proposal for a consensus on the definition and diagnosis of polycystic ovarian syndrome. *Hum reprod*. 2002;17:2495-9.
138. Stein iF, leventhal s. Amenorrhoea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J obst gynecol*. 1935;29:181-91.
139. Polson dW, Adams J, Wadsworth J, Frank s. Polycystic ovaries: a common finding in normal women. *lancet*. 1988; 1:870-2.