

Obesidad y Síndrome de Ovario Poliquístico, una Condición No “Sine Qua Non”, a Propósito de un Caso Clínico

Andrés Ordóñez¹, Valmore Bermudez², Joselyn Rojas²

Hospital “José Carrasco Arteaga”. Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, Cuenca-Ecuador.

Centro de Investigaciones Endócrino - Metabólicas “Dr. Félix Gómez”. Universidad del Zulia, Maracaibo-Venezuela.

RESUMEN

1. Servicio de Medicina Interna del Hospital “José Carrasco Arteaga”, Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social. Cuenca-Ecuador.

2. Centro de Investigaciones Endócrino - Metabólicas “Dr. Félix Gómez”. La Universidad del Zulia Maracaibo-Venezuela.

CORRESPONDENCIA:

e-mail: andrestarcicio@hotmail.com

Hospital “José Carrasco Arteaga”. José Carrasco Arteaga y Pacto Andino, Monay. Departamento de Medicina Interna. Código Postal 010203. Cuenca, Ecuador.

Teléfono: [593] 07 286 1500
[593] 098 400 3764

Fecha de Recepción: 25-06-2014
Fecha de Aceptación: 07-08-2014

MEMBRETE BIBLIOGRÁFICO:

Rev Med HJCA 2014; 6(2): 193-200.
doi: 10.14410/2014.6.2.cc.04.

ARTÍCULO ORIGINAL ACCESO ABIERTO

© 2014 Ordóñez et al.; licencia Rev Med HJCA. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de “Creative Commons Attribution License” (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), el cual permite el uso no restringido, distribución y reproducción por cualquier medio, dando el crédito al propietario del trabajo original. El dominio público de transferencia de propiedad (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) aplica a los datos recolectados y disponibles en este artículo, a no ser que exista otra disposición personal del autor.

* Cada término de los Descriptores De Ciencias de la Salud (DeCS) reportados en este artículo han sido verificados por el editor en la biblioteca virtual en salud [BVS] de la edición actualizada a marzo del 2014, el cual incluye los términos MESH de MEDLINE y LILACS (<http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>).

INTRODUCCIÓN: El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un trastorno endocrino metabólico de carácter heterogéneo y etiología multifactorial que se manifiesta por la presencia de signos de hiperandrogenismo y anovulación crónica. Actualmente el diagnóstico se basa en la confirmación de dos de los criterios de Rotterdam: (i) signos clínicos o analíticos de hiperandrogenismo, (ii) anovulación crónica y (iii) ovarios poliquísticos. La obesidad ha estado vinculada al síndrome como factor asociado desde sus primeras descripciones y generalmente predispone a una mayor severidad de esta patología, ya que aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, las mujeres delgadas no están exentas de estos riesgos y presentan características clínicas y fisiopatológicas peculiares que las distinguen de las pacientes obesas. Así, se considera que el desarrollo de alteraciones metabólicas en el síndrome de ovario poliquístico es independiente de la presencia de obesidad.

CASO CLÍNICO: Una paciente adolescente con normo peso que presentó a lo largo de su evolución signos clínicos de hiperandrogenismo acompañados de trastornos del ritmo menstrual y manifestaciones atípicas de SOP como la ausencia de ovarios de aspecto poliquístico.

CONCLUSIÓN: La combinación de los diferentes componentes en esta patología determina la existencia de una amplia variedad de fenotipos. El tratamiento se orienta a la disminución de los niveles circulantes de andrógenos y mejora de la capacidad de ovulación.

DESCRIPTORES DeCS: ENFERMEDADES DEL OVARIO, SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO, OBESIDAD, HIPERANDROGENISMO.

ABSTRACT

OBESITY AND POLYCYSTIC OVARY SYNDROME, A CONDITION NO “SINE QUA NON”, APROPOS OF A CLINICAL CASE

BACKGROUND: Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is an endocrine metabolic disorder heterogeneous and multifactorial etiology manifested by the presence of signs of hyperandrogenism and chronic anovulation. The diagnostic is based on the confirmation of two of the Rotterdam criteria: (i) clinical or laboratory signs of hyperandrogenism, (ii) chronic anovulation and (iii) polycystic ovaries. Obesity has been linked to the syndrome as a partner since its first descriptions and generally predisposes to increased severity of this condition factor, as it increases the risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. However, thin women are not exempt from these risks and show peculiar clinical and pathophysiological features that distinguish them from obese patients. Thus, it is considered that the development of metabolic changes in PCOS is independent of the presence of obesity.

CASE REPORT: An adolescent patient presented with normo weight along its evolution clinical signs of hyperandrogenism accompanied by menstrual rhythm disorders and atypical manifestations of PCOS as the absence of Polycystic ovaries aspect.

CONCLUSION: The combination of the various components in this condition determines the existence of a wide variety of phenotypes. Treatment focuses on the reduction of circulating Androgen levels and improving the capacity of ovulation.

KEYWORDS: OVARIAN DISEASES, POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME, OBESITY, HYPERANDROGENISM.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovario poliquístico (SOP), es un desorden endocrino metabólico de carácter heterogéneo que se define en su forma típica como la evidencia clínica o analítica de hiperandrogenismo acompañado de anovulación crónica y el hallazgo de ovarios poliquísticos en la gran mayoría de los casos. Su prevalencia varía dependiendo de las características étnicas de las poblaciones estudiadas y de su distribución geográfica, pero en general se acepta que afecta a un 5 a 10% de las mujeres en edad fértil [1-8]. En determinadas poblaciones esta cifra puede situarse alrededor del 30%, sobre todo en pacientes adolescentes y en países industrializados [7]. Indiscutiblemente, sus repercusiones fisiopatológicas y manifestaciones clínicas no se encasillan únicamente dentro de un espectro de alteraciones ginecológicas, aun cuando de entre las consecuencias del desbalance hormonal que caracterizan a la enfermedad, el desarrollo de infertilidad secundaria a anovulación sea la más dramática [1, 5, 6, 9]. Se observa que en comparación con la contraparte no afectada, las pacientes que padecen de SOP tienen una más alta prevalencia de comorbilidades como síndrome metabólico, dislipidemia, hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), todas asociadas en mayor o en menor medida a la presencia de insulinoresistencia (IR), la alteración más evidente en las mujeres afectadas [7, 10-12]. La relación entre IR y obesidad no es del todo clara en las pacientes con SOP. La obesidad es una condición prevalente pero no siempre se encuentra presente [7, 10]. Por esto se considera que el desarrollo de IR y de trastornos metabólicos en el SOP no depende de la presencia de obesidad y más bien está influenciado por factores de diversa índole [1, 3, 4]. Por otra parte, hay estudios que demuestran una asociación entre SOP y riesgo de cáncer de endometrio o de mama [13, 14]. Así, en relación

a su etiología se han propuesto como mecanismos aparte del desarrollo de IR, las alteraciones en la secreción de hormona liberadora de gonadotropinas, y ciertos defectos enzimáticos a nivel de las glándulas esteroideogénicas [1]. Sin embargo, la hipótesis más aceptada se sustenta en la existencia de un origen multifactorial, donde la interacción entre factores ambientales, genéticos, hereditarios, e intrínsecos, influenciados por la dieta y la actividad física, actúan como mecanismo desencadenante de la hecatombe metabólica que conlleva hacia el apareamiento de las variadas manifestaciones clínicas expresadas en forma de signos de hiperandrogenismo (hirsutismo, acné, seborrea, alopecia) y trastornos de la ovulación asociados o no a la presencia de ovarios poliquísticos [1, 8]. Debido a esto, existen diversas formas (fenotipos) bajo las cuales se presentan los casos, por lo que para orientar su diagnóstico se utilizan distintos criterios basados en consensos. Entre ellos destacan los criterios de Rotterdam: hiperandrogenismo/hiperandrogenemia, oligo/anovulación crónica y ovarios de aspecto poliquístico, que actualmente figuran como los más utilizados. La confirmación de dos de estos criterios según la mayoría de autores es suficiente para realizar el diagnóstico de SOP [15]. Por lo general, las manifestaciones clínicas se hacen aparentes alrededor de la edad de la menarquia con signos de hiperandrogenismo y trastornos del ritmo menstrual [6]. Sin embargo, cerca del 50% de casos son atípicos [16] y se manifiestan sin la presencia de ovarios poliquísticos en la ultrasonografía [5]. A continuación se describe el caso de una paciente adolescente con normo peso que presentó a lo largo de su evolución signos clínicos de hiperandrogenismo acompañados de trastornos del ritmo menstrual y manifestaciones atípicas de SOP como la ausencia de ovarios de aspecto poliquístico.

CASO CLÍNICO

PRESENTACIÓN DEL CASO



IMAGEN 1. Manifestaciones clínicas. Acné facial

Una paciente de 18 años de edad acudió a la consulta refiriendo un cuadro clínico que inicia a sus 16 años de edad, con apareamiento de acné de localización facial inicialmente a nivel de la región de la frente, que posteriormente se ubica en la región mandibular y más recientemente en región malar, la espalda y el pecho, acompañándose de seborrea. En forma concomitante empezó a notar un aumento en el crecimiento del vello corporal sobre todo a nivel de piernas y antebrazos, y en el último año apareamiento de vello hiperpigmentado en zonas como los genitales, axilas, línea media del abdomen, y áreas en donde previamente no tenía vello como la parte superior de la espalda.

Tras la menarquia a sus 14 años de edad empezó a presentar ciclos menstruales irregulares. Sus menstruaciones tenían un promedio de duración de alrededor de 7 días, con características normales, pero se intercalaban con períodos de oligomenorrea (ciclos de duración \geq a 35 días) que se prolongaban hasta por tres meses.

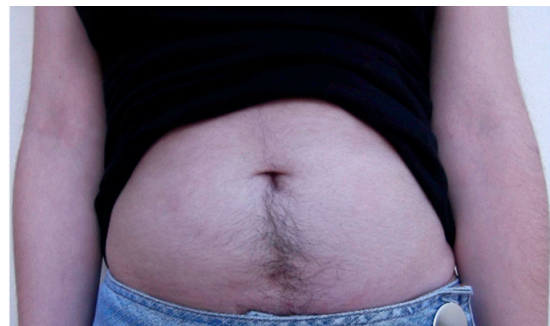
Como dato adicional mencionó que hace dos años y medio presentó episodio único de crisis convulsivas generalizadas por el cual se sometió a estudios diagnósticos (electroencefalograma, TAC cerebral) sin evidencia de alteraciones. Por recomendación de su neurólogo inició tratamiento a base de ácido valproico, frente al riesgo de posibles nuevas crisis pero aparentemente tras el inicio de este tratamiento empezó a presentar con mayor frecuencia períodos de oligomenorrea que posteriormente llegaron a la amenorrea.

Tres meses antes de visitarnos acudió a la consulta de ginecología por su cuadro de amenorrea de más de un año de evolución. Fue eva-

luada inicialmente mediante una analítica de laboratorio que incluía la determinación de niveles séricos de hormona tiroidea y prolactina cuyos resultados fueron normales. Junto a esto le realizaron una ultrasonografía abdominal pélvica que no reportó quistes o masas en los ovarios. Posteriormente tras recomendación médica empezó a disminuir las dosis de su medicación anticonvulsivante y la suspendió dos meses después.

Durante nuestra primera evaluación se le realizó un interrogatorio detallado. Entre sus antecedentes figuraron: Menarquia a los 14 años. Telarquia y pubarquia a los 11 y 13 años respectivamente. Fue la primera hija de dos hermanas. Nacimiento por cesárea con prematuridad (28 semanas de gestación) y bajo peso para la edad gestacional. Seguidamente se le realizó un examen físico minucioso constatando la presencia de acné de tipo papuloso y pustuloso en cara, en pecho y en menor proporción en espalda. Se evaluó su hirsutismo llamativo mediante la escala modificada de Ferriman Gallwey para la cual se correspondió con un puntaje de 9 (\geq a 8, hirsutismo). Se observó un predominio de vello en la línea media y parte baja del abdomen. La distribución del vello a nivel de genitales mostró una pérdida de la morfología de triángulo de base superior reemplazada por una distribución de características masculinas. Igualmente se encontró vello hirsuto en la parte superior de la espalda. En antebrazos y piernas el vello era más abundante de distal a proximal y sobrepasaba en pocos centímetros la articulación del codo y rodilla, comprometiendo escasamente los brazos y muslos.

IMAGEN 2. Manifestaciones clínicas. Hirsutismo



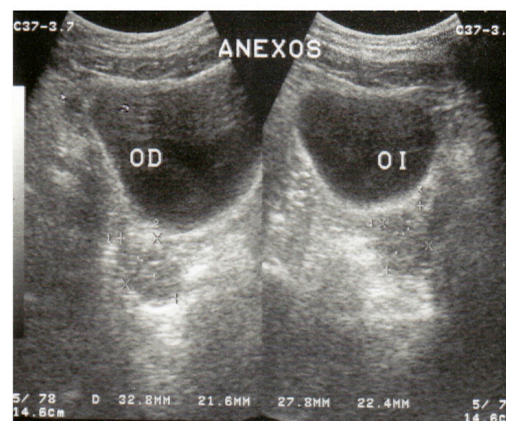
Se le interrogó acerca de cambios en la distribución de su grasa corporal y aumento del diámetro abdominal a lo cual respondió en forma afirmativa. Además se le preguntó por familiares con diagnóstico de DMT2 o con hirsutismo sin encontrar ninguno. Refirió adicionalmente un aumento muy discreto de su peso sin especificar. Su índice de masa corporal (IMC) al momento de la evaluación fue de 23 kg/m² y su perímetro abdominal de 78 cm. Seguidamente se le indicó la realización de un perfil hormonal (Tabla 1) y una ultrasonografía de ovarios (Imagen 3).

TABLA 1. Parámetros hormonales y analítica de laboratorio

ANALÍTICA DE LABORATORIO	VALOR ENCONTRADO	VALOR REFERENCIAL
LH	1.83 mUI/mL	0-8.1 mUI/mL
FSH	0.86 mUI/mL	1.9-10 mUI/mL
Testosterona total	0.88 ng/mL	0.6-1.2 ng/mL
SHBG	24.30 nmol/L	18-14.4 nmol/L
17 OH progesterona	1.48 ng/mL	0.4-4.8 ng/mL
DHEA	392 ug/dL	145-395
Cortisol 8:00 am	13.8 ug/dL	5-25 ug/dL
ACTH	19.10 pg/mL	0-46 pg/mL
Insulina	13.5 uUI/mL	3-27 uUI/mL
TSH	3.67 uUI/mL	0.4-4 uUI/mL
FT3	3.48 pg/mL	1.8-4.7 pg/mL
FT4	1.28 ng/dL	0.8-2.0 ng/dL
Prolactina	17.76 ng/ml	6-29 ng/mL
Glucosa	70 mg%	60-100 mg%
HOMA	2.33	

Tres días después de la primera valoración curiosamente presentó una menstruación de características normales tras un periodo de amenorrea de aproximadamente dos años, sin embargo, al evaluarla tres meses más tarde nuevamente presentaba amenorrea. Resulta interesante que la paciente en ningún momento describió a la amenorrea como su síntoma principal. En lugar de esto consultó por sus signos llamativos de hiperandrogenismo que le provocaban inconformidad con su apariencia física.

IMAGEN 3. Estudios diagnósticos



Ultrasonido de ovarios: Útero de 54.5 x 27.4 x 39.3 mm de diámetro, isoecogénico, de forma normal. Endometrio isoecogénico poco visible. Trompas de falopio no visibles. Ovarios de tamaño normal sin quistes. Douglas libre.

DISCUSIÓN

Desde la descripción inicial en 1935 por Stein y Levethal de varias pacientes con amenorrea, hirsutismo, obesidad y ovarios poliquísticos, ha sido motivo de controversia entre expertos sobre el tema el llegar a un consenso en cuanto a la definición exacta de esta entidad que hasta la fecha se sigue considerando un síndrome, cuya etiología no está del todo esclarecida [5, 6, 8].

En 1990 el Instituto Nacional de Salud americano estableció como criterios para el diagnóstico la presencia de hiperandrogenismo y/o hiperandrogenemia acompañados de trastornos menstruales tras la exclusión de otras causas [2, 3, 5]. De acuerdo al consenso de Rotterdam del año 2003, el diagnóstico de SOP se basa en la existencia de al menos 2 de los siguientes criterios; (i) oligo ovulación o anovulación, (ii) signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo y (iii) ovarios poliquísticos definidos como la presencia en el ultrasonido de más de 12 folículos que midan entre 2 y 9 mm y/o un volumen ovárico mayor de 10 mm en al menos uno de los ovarios [15].

Según recomendaciones como las de la Androgen Excess-PCOS Society Task Force, los criterios principales a tomarse en cuenta deben ser: hiperandrogenismo (hirsutismo y/o hiperandrogenemia), disfunción ovárica (oligo o anovulación con o sin ovarios poliquísticos) y la exclusión de otros trastornos caracterizados por excesiva producción de andrógenos [2, 4, 5]. Así, podemos definir 4 diferentes fenotipos de SOP aunque pueden encontrarse otros aparte debido a la gran variabilidad en su presentación [5].

TABLA 2. Clasificación del SOP

FORMAS	TIPO	CARACTERÍSTICAS	OBESIDAD/ INSULINO RESISTENCIA
Severas	Hiperandrogenismo/hiperandrogenemia Oligo/anovulación Ovarios poliquísticos.	Forma clásica, 80-90% de los casos. Niveles de andrógenos, insulinoresistencia y riesgo cardiovascular elevados.	Usualmente asociada
	Hiperandrogenismo/Hiperandrogenemia Oligo/anovulación Ovarios normales.	Forma rara pero similar a la anterior. Niveles de andrógenos, insulinoresistencia y riesgo cardiovascular elevados.	
Leves	Hiperandrogenismo/hiperandrogenemia Ciclos ovulatorios Ovarios poliquísticos. Ovarios poliquísticos Oligo/anovulación Sin hiperandrogenismo.	Formas clínicas que comparten las mismas características pero las alteraciones metabólicas son menos severas.	Menos frecuente

Basado en los criterios diagnósticos de la NIH, Androgen Excess and PCOS (AE-PCOS) Society y criterios de Rotterdam

El fenotipo de la paciente en discusión corresponde al segundo de la lista, en el cual existen dos de las manifestaciones típicas del síndrome pero hay ausencia de ovarios poliquísticos. Sin embargo, es de considerar que alrededor de la mitad de las pacientes con SOP se presentan sin evidencia ecográfica de quistes e incluso se considera que la presencia de estos no es indispensable para el diagnóstico, debido a que hasta un 30% de la población sana puede tener ovarios de aspecto poliquístico [5]. Al respecto, un estudio realizado en 257 mujeres sanas reveló en ellas una prevalencia del 23% de ovarios poliquísticos y 76% de periodos menstruales irregulares [17]. Otro llevado a cabo con un similar número de pacientes de entre 18 y 25 años de edad mostró una prevalencia del 33% de ovarios poliquísticos. Adicionalmente, en este último estudio no se evidenciaron diferencias en el IMC, hirsutismo o acné en pacientes con y sin quistes, aunque si se observaron niveles más altos de testosterona en el grupo con ovarios poliquísticos [18].

Tampoco la sola presencia de quistes en ausencia de otras manifestaciones clínicas tiene repercusiones patológicas o condiciona el desarrollo de infertilidad [5]. Los consensos resaltan al SOP como trastorno netamente funcional y la presencia de ovarios poliquísticos no es indispensable para el diagnóstico. Así, la prevalencia de SOP en el grupo de pacientes asintomáticas con ovarios poliquísticos llega apenas al 6% [18].

En nuestro caso en particular lo más llamativo al momento de establecer los criterios diagnósticos, fue la presencia de signos de hiperandrogenismo, particularmente hirsutismo y acné asociados a oligomenorrea y posteriormente amenorrea en una paciente con normo peso. Por tanto, inicialmente corresponde analizar la fisiopatología de estos trastornos.

MECANISMOS RELACIONADOS CON LA SOBREPDUCCIÓN DE ANDRÓGENOS EN EL SOP

Síntesis y metabolismo de los principales andrógenos.- El colesterol procedente de las LDL plasmáticas y de la síntesis hepática es el precursor de la pregnanolona que inicia la síntesis de esteroides en las glándulas suprarrenales (zona reticular) y ovarios (células estromales). Juntos aportan con el 50% de los andrógenos circulantes. Únicamente la testosterona total y libre son andrógenos metabólicamente activos que ejercen efecto sobre los tejidos diana siendo transportados por las SHBG (sex hormone binding globulin). Mientras tanto los

precursores como la dehidroepiandrosterona, DHEA (producida casi exclusivamente en las glándulas suprarrenales) y la androstendiona (producida a partes iguales por el ovario y adrenales), necesitan ser convertidos en los tejidos periféricos hacia testosterona para ejercer su acción, aportando con el 50% de andrógenos restantes. En el SOP cerca del 60% de los andrógenos proceden del ovario, y el 40% de las glándulas suprarrenales [4, 5].

ALTERACIONES EN EL EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS

El rol de la LH.- En las pacientes con SOP predominan las alteraciones en el eje hipotálamo hipófisis que producen aumento de la frecuencia de liberación de GnRH (gonadotropin releasing hormone) y con ello mayores pulsaciones de LH (luteinizing hormone) [1, 6]. Algunos estudios han encontrado que las mujeres delgadas con SOP presentan niveles más elevados de LH en comparación con sus pares obesas [23], aunque en otros ensayos no se han demostrado diferencias significativas [24].

La LH regula la actividad de las células tecales en el ovario. Estas células normalmente sintetizan andrógenos ante el estímulo de dosis bajas de esta hormona. Expresan enzimas dependientes del citocromo P450c17 (con actividad 17.20-liasas y 17-hidroxi-lasas) conduciendo a la síntesis de DHEA y androstendiona. Esta última es transformada por la enzima 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa en testosterona, o en su defecto es aromatizada en estrona en las células de la granulosa en un mecanismo FSH (follicle stimulating hormone) dependiente. Sin embargo, la elevación de LH en relación al nivel de FSH provoca: (i) hiperactividad de las células de la teca sobre las de la granulosa (ii) disminución de la actividad aromatasa y (iii) sobre expresión de las enzimas del citocromo P450. Así, en última instancia se produce preferentemente testosterona [1, 4, 6, 8].

Los andrógenos producidos en exceso por el ovario no son capaces de generar un efecto de retroalimentación negativa adecuado sobre la producción de LH y disminuyen la sensibilidad de las células gonadotropas hipotálamicas al feed-back negativo generado por la progesterona y estradiol [4].

Lo más importante a tener en cuenta es que en algunas pacientes con SOP la supresión de LH mediante análogos de la GnRH no modifica la síntesis exagerada de andrógenos en los ovarios, lo que hace pensar que en ellas hay otros mecanismos involucrados en la sobre producción como la IR y el incremento de insulina el GF 1 (insulin like growth factor 1), metabolitos para los cuales posee receptores el ovario. Dichos metabolitos aumentan el número y la sensibilidad de los receptores de LH en el ovario aún en presencia de concentraciones normales de esta hormona [4, 19].

LA INSULINA EN EL SOP. PROTAGONISTA Y TRAGEDIA METABÓLICA

La IR está presente entre el 40 y 80% de pacientes independientemente de la presencia de sobrepeso u obesidad [19, 20]. En el SOP esta alteración metabólica en la que los tejidos periféricos (muscular y adiposo) son incapaces de responder eficazmente al efecto biológico de la insulina [21] se atribuye a defectos de la señalización de la insulina a nivel post receptor [1, 8].

Generalmente, la IR está asociada a la presencia de obesidad. Sin embargo, en las pacientes delgadas con SOP el grado de IR más bien se correlaciona con el grado de elevación de andrógenos, insulina y LH [19]. Esto se explica porque el aumento en los niveles de testosterona al parecer altera la actividad de las proteínas transportadoras de glucosa (GLUT 4) y así genera IR. Lo dicho se comprueba al observar que mujeres no obesas con SOP tratadas con drogas insulinosensibilizantes como la metformina muestran reducción en sus niveles de testosterona. Así mismo, la supresión de la secreción de insulina con diazóxido en mujeres normo insulínemicas con SOP, baja los niveles de testosterona y por el contrario, la administración de insulina los eleva. Por otro lado, la hiperandrogenemia también aumenta las concentraciones de ácidos grasos libres por estímulo de la lipólisis en el tejido adiposo [1, 8] lo cual contribuye al desarrollo de IR similar a lo que ocurre en pacientes con DMT2 [4, 8].

La hiperinsulinemia aparece como respuesta compensatoria frente a la IR. Burghen et al., [22] en los años 80 ya describió la presencia de hiperinsulinemia basal y tras la estimulación con glucosa, en mujeres con SOP que presentaban niveles elevados de andrógenos, demostrando una correlación positiva entre hiperandrogenemia e hiperin-

sulinemia. Sin embargo, se sabe que hasta un 40% de pacientes con SOP no presentan cifras elevadas de insulina [21].

Las acciones de la insulina en los distintos tejidos son mediadas a través de dos vías principales: (i) La vía del fosfatidilinositol-3 kinasa (PI-3K)/Akt, responsable de los efectos metabólicos de la insulina, que consiste en la unión hormona receptor que mediante cadenas de fosforilaciones lleva a la expresión intracelular de los SRI (sustratos del receptor de insulina) y posterior translocación de receptores GLUT 4 hacia la membrana para la utilización de glucosa [1, 4]. (ii) La vía de la MAP Kinasa (mitogen activated proteinkinase) responsable de los efectos proliferativos [1, 4].

La señal de crecimiento puede lograrse en cualquiera de las dos vías, sea a través de la activación de los SRI o de la Grb2 (growth factor receptor-bound protein 2) y al parecer así es como la insulina estimula la androgénesis en tejido ovárico. Por ejemplo, en ratones de experimentación incrementa la proliferación de las células de la teca por aumento de la capacidad de fosforilación en ambas vías [4].

De la misma manera, los ovarios de las pacientes con SOP son más sensibles a los efectos de la insulina. El aumento en el número y la sensibilidad de los receptores de IGF 1 en el estroma ovárico producido por el aumento de LH, hacen de este órgano, un blanco de su actividad. Mientras en mujeres normales son necesarias altas concentraciones de insulina para activar la producción de andrógenos, en el SOP las células tecales "hiperfuncionantes" responden con aumentos de la producción incluso frente a concentraciones normales de esta hormona, como ocurre con nuestra paciente en la cual observamos signos claros de hiperproducción de andrógenos a pesar de que los valores de insulina están dentro del rango considerado como referencial. De hecho, la insulina actúa en el ovario elevando la concentración de AMPc, el cual altera la función de las proteínas reguladoras de la esteroideogénesis (StAR) en este órgano y modifica la actividad de la P450c17 estimulando la síntesis de precursores de andrógenos. Esta acción tiene un efecto sinérgico junto con la LH [1, 8, 24, 25].

El exceso de insulina eventualmente disminuye la síntesis hepática de las SHBG bajando sus concentraciones plasmáticas y permitiendo que exista una mayor cantidad de testosterona libre no transportada. Sin embargo, está descrito que en pacientes delgadas los valores de estas proteínas pueden estar menos disminuidos o ser normales como los de nuestra paciente, más aún si las concentraciones de insulina son normales. Conjuntamente con la baja de las SHBG la hiperinsulinemia se asocia a disminución de la síntesis de las proteínas ligadoras del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF 1-BP) lo que incrementa los niveles de IGF 1. El aumento de IGF 1 también se ha relacionado con los trastornos del desarrollo del ovocito y mayor riesgo de abortos tempranos en mujeres con SOP [1, 8, 24, 25].

Más allá, la insulina también posee efectos sobre la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal incrementando la sensibilidad de la corteza suprarrenal al estímulo de ACTH lo que hace que la glándula adrenal se comporte como una fuente extra de síntesis exagerada de andrógenos [1].

Finalmente, otros mecanismos que contribuyen a la hiperinsulinemia en pacientes no obesas con SOP son: (i) el incremento de los niveles de endorfinas que estimula la secreción pancreática de insulina, (ii) la hiperfunción de la célula beta asociada a exposición intrauterina a niveles elevados de andrógenos (iii) la resistencia a las catecolaminas y disminución de los receptores β -adrenérgicos en el tejido adiposo [1, 8].

OBESIDAD Y SOP. UNA CONDICIÓN NO SINE QUA NON

Alrededor del 50% de las pacientes con SOP son obesas o cursan con algún grado de sobrepeso [9, 21, 23, 26, 27]. Sin embargo estudios con grandes series de pacientes muestran que hasta un 42% de mujeres con SOP tienen un IMC normal [24]. Es por esto que la obesidad no se considera una característica esencial de la enfermedad ni es un factor desencadenante, incluso su prevalencia es mucho menor en las pacientes jóvenes con SOP [9]. Lo único cierto es que su presencia al parecer aumenta el riesgo de síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular, y se asocia a una mayor severidad en la presentación de los síntomas, no obstante, en algunos estudios no se han encontrado diferencias significativas entre la mayoría de carac-

terísticas clínicas y de laboratorio analizadas entre pacientes obesas y no obesas con SOP [1, 10, 21, 24, 28].

La obesidad en el SOP se caracteriza por su patrón central de distribución, tipo “androide”, y desarrollo a expensas de la grasa abdominal [1, 28, 29]. Debido a la capacidad que tienen los andrógenos producidos en exceso para modificar la distribución de la grasa corporal, esta característica también se observa en las pacientes con normopeso [29]. De hecho, la paciente que evaluamos refirió un aumento discreto de su circunferencia abdominal a raíz del inicio de sus síntomas. Al respecto, los estudios que analizan las características de los adipocitos abdominales muestran que tanto en pacientes obesas como en no obesas estos son de gran tamaño [28].

La obesidad abdominal se asocia con mayor frecuencia al desarrollo de IR, pues los adipocitos poseen una tasa más activa de lipólisis que genera mayores cantidades de ácidos grasos libres y citoquinas inflamatorias (TNF, IL6, resistina y leptina) [2, 4, 21]. Las pacientes delgadas con SOP también exhiben elevaciones de estas citoquinas principalmente TNF (tumor necrosis factor), PCR (C-reactive protein), y mayores concentraciones de linfocitos y monocitos circulantes. Se sabe que el TNF por ejemplo: disminuye la sensibilidad a la insulina en los tejidos, estimula la proliferación de las células tecales y promueve la atresia de los folículos [1].

El tejido adiposo de las pacientes con SOP también presenta alteraciones en la secreción de adipocinas, independientes de la masa corporal individual. Tres principales han sido evaluadas: (i) la leptina, y su función como reguladora del consumo energético y la saciedad (ii) la adiponectina producida exclusivamente por el tejido adiposo que contrarresta el desarrollo de IR y (iii) la resistina, vinculada al desarrollo de IR [30].

En mujeres obesas sin SOP coexiste una correlación entre valores bajos de adiponectina y elevados de leptina y resistina, lo cual se asocia al desarrollo de IR y guarda relación con los niveles elevados tanto de insulina como de IMC. Curiosamente, en el SOP los niveles de adiponectina son mucho más bajos, incluso en las pacientes con normopeso, y no se correlacionan ni con los niveles de resistina e insulina, ni con el grado de IR. La diferencia en los niveles de leptina generalmente no es significativa entre ambos tipos de pacientes [30].

Todo da a entender que la causa de la IR en pacientes con SOP no puede atribuirse a cambios en la secreción de adiponectina o resistina lo que confirma que la presencia de obesidad no influye directamente en la patología del SOP. Además, como la adiponectina se produce principalmente en la grasa visceral se piensa que las pacientes delgadas con SOP tienen una mayor proporción de ésta grasa y en ausencia de aumento de la masa magra contribuye adicionalmente al desarrollo de IR [3]. Así, el grado de IR es menor en las mujeres delgadas con SOP pero aun así, continua siendo mayor que en las pacientes sanas incluso si son obesas [23, 24].

Otras características a resaltar en las pacientes delgadas con SOP en comparación con sus pares obesas son:

- Niveles más elevados de LH respecto a FSH y mayor amplitud de los pulsos de GnRH [23, 24].
- Valores más altos de HDL y más bajos de LDL [23, 24].
- Niveles menos disminuidos o normales de SHBG con concentraciones equiparables de testosterona [1, 4, 31].
- Mayores concentraciones de DHEA y androstendiona que sugieren una mayor producción adrenal de andrógenos [8].

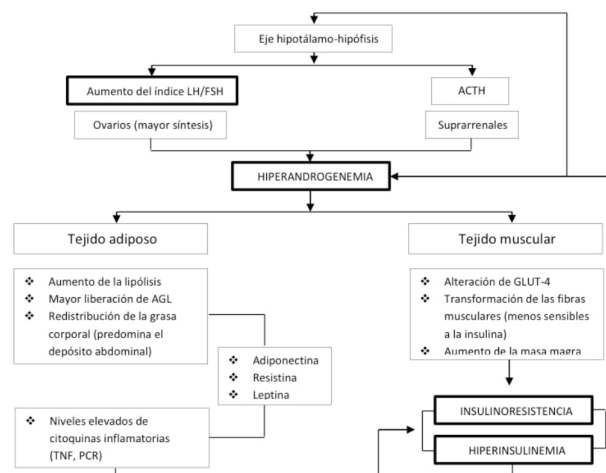
Los efectos de la hiperandrogenemia pueden llegar a ser evidenciables más allá del tejido adiposo. Esta alteración es capaz de transformar aun el tejido muscular, haciéndolo menos sensible a la acción de la insulina [1, 28]. Junto a la presencia de IR también puede modificar toda la masa magra, cuya proporción comúnmente es mayor en personas obesas. En relación al tema, un estudio de casos controles mostró un aumento significativo de la masa magra medida por DEXA (Dual-Energy X-Ray Absorptiometry) que se correlacionó con los niveles de insulina en las pacientes con SOP en comparación con los controles. Sin embargo, no se han observado diferencias significativas entre mujeres obesas y no obesas con SOP en este aspecto [29].

En promedio uno de cada dos pacientes con normo peso y SOP llega a desarrollar síndrome metabólico [31]. Tanto las pacientes obesas como las que no lo son presentan alteraciones en la sensibilidad a la

insulina muy tempranamente en el curso del SOP por lo que están expuestas a un alto riesgo de desarrollo a futuro de DMT2 o intolerancia a la glucosa (ITG) [32].

Hay estudios que revelan que la prevalencia de ITG es más elevada (15 a 40%) en las pacientes con SOP [7, 32, 27]. En ellas el riesgo anual de desarrollo de intolerancia a la glucosa tras un test inicialmente normal es elevado y por tal motivo se recomienda la realización de un test de screening en todos los casos independientemente de su peso, al menos cada dos años [21, 24, 27, 28, 32]. No obstante, hay que tener en cuenta que en presencia de valores normales de glicemia basal no necesariamente se excluye la posibilidad de ITG [28, 32].

CUADRO 1. Mecanismos involucrados en la sobreproducción de andrógenos



Se resaltan las tres alteraciones principales involucradas en la fisiopatología del SOP: (i) la disregulación de la secreción de gonadotropinas con aumento de los niveles de LH en relación a FSH, (ii) la presencia de hiperandrogenemia secundaria a la hiperestimulación ovárica sea por exceso de LH o insulina y (iii), la insulinoresistencia como causa de hiperinsulinemia.

Bajo peso al nacer

En algunas poblaciones el bajo peso al nacer y la pubarquia precoz se asocian con la presencia de niveles elevados de DHEA, e hiperandrogenismo ovárico funcional en la edad adolescente. Así mismo se vinculan al desarrollo de alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos e IR [3, 23]. Un determinado número de pacientes con SOP no presentan IR, por lo que se ha planteado la hipótesis de que adicionalmente debe existir una predisposición genética para su desarrollo [4].

Predisposición genética

El SOP tiene un componente hereditario importante. Es más frecuente entre hermanas, o entre madres e hijas. Así, se pueden encontrar niveles elevados de DHEA y testosterona en los hermanos/as de las pacientes [2, 5]. Mutaciones del gen CYP que codifica para el citocromo P450, explican también el patrón hereditario que se observa en algunos casos. Al parecer, existiría un patrón de herencia autosómica dominante en la cual varones con calvicie precoz vienen a ser portadores. Más allá, las mutaciones del P450 también se relacionan con la deficiente aromatización en los ovarios y la disminución de los niveles de FSH [4].

Adicionalmente se han descrito varias mutaciones genéticas en los receptores de andrógenos [20], en sus proteínas transportadoras y en los genes que controlan la acción y la secreción de insulina [1, 4, 6].

CLÍNICA DEL SOP

Más del 80% de las pacientes con SOP presentan algún signo de hiperandrogenismo [4]. De los distintos andrógenos sólo la testosterona es capaz de unirse directamente a los receptores en la piel [24, 33]. Los principales signos de hiperandrogenismo en las mujeres con SOP son los dermatológicos como el hirsutismo, seborrea, acné y la alopecia [5].

Hirsutismo.- La manifestación más común del hiperandrogenismo es el hirsutismo (60-80%) [5, 7, 34]. Se define como la presencia de vello terminal en áreas andrógeno sensibles donde normalmente el crecimiento es limitado (labio superior, mentón, zona infra umbilical) [1, 5]. El vello terminal es hiperpigmentado, áspero, largo (mayor de 2 mm), lo que lo hace semejante al vello púbico, axilar, de las cejas, pestañas y diferente del vello normal (lanugo) o de la hipertrichosis (sobrecrecimiento de vello de distribución no sexual, medicamentoso, hereditario) que no son causados por exceso de andrógenos aunque pueden agravarse en su presencia. Debe ser diferenciado del hirsutismo idiopático en el que generalmente no existen niveles elevados de andrógenos y están ausentes otras manifestaciones clínicas [1, 16].

Alrededor del 5% de la población general es hirsuta y solo un 50% de estas personas tienen niveles elevados de andrógenos. La características del hirsutismo son dependientes del origen étnico y del componente hereditario que existe de por medio. [5, 16, 20]. En general se localiza a nivel de cara, pecho, areolas, abdomen y muslos. Su localización no depende sólo de los niveles séricos de andrógenos sino también de la cantidad y sensibilidad de sus receptores, cuyo número varía de una zona corporal a otra [4, 5, 6, 20]. Así en la piel, la testosterona en exceso es transformada por la enzima 5 α -reductasa en dehidrotestosterona (DHT), un andrógeno más potente que estimula la papila dérmica provocando la transformación del vello normal en vello hirsuto [20].

Otras hormonas pueden influenciar en el crecimiento del vello terminal, como la hormona del crecimiento y las hormonas tiroideas. Sin embargo, el mayor efecto lo ejercen los andrógenos [20].

El primer paso en el diagnóstico de hirsutismo es confirmarlo mediante la observación directa de un patrón de distribución masculino. De los diferentes métodos que existen para la evaluación el más utilizado es la escala de Ferriman Galleway Modificada [33]. Esta evalúa la presencia de vello hirsuto en 9 diferentes localizaciones corporales: labio superior, mentón, pecho, dorso superior, dorso inferior, abdomen superior, genitales, brazos y muslos. En cada una de estas localizaciones se asigna un puntaje que va de 0 (ausencia de vello terminal) a 5 (vello terminal extenso) de acuerdo a un esquema visual. Un puntaje igual o mayor a 8 se considera diagnóstico de hirsutismo [16, 20, 33, 35].

El apareamiento de vello terminal en zonas como el pecho, parte baja del abdomen, parte baja de la espalda, muslos, parte alta de los brazos, el mentón y cara se consideran francamente de carácter patológico. Mientras que, la presencia de vello terminal más allá de los hombros o por debajo de las rodillas parece ser menos dependiente del exceso de andrógenos [20]. Hay que considerar también que ciertos medicamentos pueden causar hirsutismo por su efecto hiperandrogénico. En nuestro caso hay que tener presente que el ácido valproico puede aumentar los niveles de testosterona total [5, 16].

IMAGEN 4. Manifestaciones clínicas. Transformación del vello normal (lanugo) en vello hirsuto a nivel de las regiones distales en las extremidades



Acné.- La severidad en su presentación depende de las características de cada paciente [23, 24]. El acné con frecuencia es una de los primeros signos en aparecer pero no siempre es el más común. Por sí

solo no constituye un signo de hiperandrogenismo pues su presencia puede estar sujeta a otras etiologías. No obstante, se considera que entre el 20 y 40% de pacientes con acné tienen concomitantemente SOP [5, 34].

Seborrea.- En conjunto con el acné, la dermatitis seborreica se presenta en alrededor de la mitad de los casos. Aparece a consecuencia de la sobre estimulación de los sebocitos y su mayor proliferación a nivel de la piel debidos al exceso de andrógenos circulantes. Se manifiesta especialmente en la frente, espalda y el mentón [1].

Alopecia.- La alopecia androgénica es un signo menos común en el SOP (10%) [5, 27]. Puede deberse a que la excesiva actividad de la enzima 5 α -reductasa en los folículos pilosos que favorece la conversión de testosterona en DHT y provoca la caída del cabello durante la fase telogénica en los folículos pilosos ("efluvio telogénico") [1].

Otros signos de hiperandrogenismo.- Con cierta frecuencia también se observan manifestaciones como las uñas quebradizas y frágiles (onicorrexis/onicolisis) [1, 5]. La hiperpigmentación cutánea (acantosis nigricans) debida a IR severa que provoca el depósito de insulina en la piel se presenta en menos del 3% de casos [2, 5, 20, 34].

Trastornos menstruales.- Los trastornos del ritmo menstrual se presentan debido a la existencia de ciclos anovulatorios e insuficiencia del cuerpo lúteo. Básicamente el exceso de LH junto al déficit de FSH determina una producción subóptima de estradiol y androgenización folicular [1, 6].

Las anomalías en la actividad de la hormona Anti-Mulleriana producida por las células de la granulosa ovárica también se asocia al desarrollo anovulatorio. A medida que disminuyen sus niveles a lo largo del ciclo menstrual, disminuye la sensibilidad de los folículos al efecto estimulante la FSH, regulando así la diferenciación de los folículos primordiales, mecanismo que normalmente permite la selección de un único folículo dominante. Sin embargo, los niveles elevados encontrados en las pacientes con SOP impiden estemecanismo de selección y con ello el proceso habitual de desarrollo folicular produciendo anovulación [1]. La acumulación de folículos no maduros, al no tener una involución normal, entran en un proceso de atresia y persisten formando quistes [21].

Las pacientes con SOP pueden presentarse con oligomenorrea (ciclos \geq a 35 días o menos de 9 menstruaciones por año) y/o amenorrea (ausencia de menstruación \geq a 6 meses) [1, 5, 34]. Comúnmente estas alteraciones surgen tras la menarquia o tras un periodo corto de eumenorrea. La presencia de polimenorrea es excepcional. No obstante, existe anovulación en pacientes con menstruaciones normales hasta en el 30% de los casos. Por lo tanto, la demostración de hipoprogesteronemia (\leq 3 ng/dL en los días 20-24 del ciclo) en al menos dos ciclos subsecuentes es necesaria para catalogar los periodos como anovulatorios. La hipoprogesteronemia a su vez puede alterar los pulsos de LH por el mecanismo de retroalimentación [1, 5, 6].

Es importante tener en cuenta que tras la menarquia los ciclos menstruales pueden tardar hasta dos años en regularizarse y que deben siempre descartarse otras causas de anovulación crónica como la hiperprolactinemia, hipotiroidismo e hipogonadismo hipofisiario [31]. Debido al riesgo de carcinoma endometrial en pacientes con periodos de anovulación mayores de un año se recomienda la realización de una biopsia de endometrio [6].

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Los criterios principales a tomarse en cuenta en el diagnóstico de SOP deben ser los signos de hiperandrogenismo y los trastornos menstruales que cursan con oligo/anovulación. La ausencia de ovarios poliquísticos en la ultrasonografía no permite la exclusión del diagnóstico ni su presencia lo confirma [5, 15].

El SOP puede presentarse tanto en pacientes obesas como en no obesas, y existen marcadas diferencias en las características clínicas y fisiopatológicas entre ambos grupos.

Tras la evidencia de signos de hiperandrogenismo en una mujer en edad fértil la determinación de los niveles de testosterona libre entre el cuarto y décimo día del ciclo constituye el método más sensible en la evaluación inicial. Los niveles de testosterona fluctúan a lo largo del ciclo [16, 20] y niveles normales pueden encontrarse hasta en el 30% de casos [5]. Debido a la variabilidad en las concentraciones séricas de gonadotropinas durante el ciclo menstrual una sola medida de los niveles de LH y FSH tiene muy poca sensibilidad para el diagnóstico [6].

La presencia de IR debe ser evaluada en toda paciente con SOP mediante un test de tolerancia oral a la glucosa (OGTT) y métodos útiles como la determinación del índice de HOMA (Homeostatic Model Assessment). La prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con SOP está entre el 30 y 50% por lo que deben valorarse en todos los casos los niveles de HDL, triglicéridos, tensión arterial, IMC, índice cintura cadera y perímetro abdominal, con el fin de determinar el riesgo cardiovascular al cual se exponen [7, 24, 36, 37].

Es preciso considerar entre el diagnóstico diferencial otras causas de hiperandrogenismo. Otras enfermedades que cursan con hiperandrogenismo como las formas atípicas de hiperplasia adrenal congénita (HAC) pueden ser difíciles de diferenciar de un SOP, sobre todo cuando este no se presenta con amenorrea u ovarios poliquísticos [6, 20]. La HAC cursa con aumento de ACTH y acumulo de metabolitos androgénicos, principalmente 17-OH progesterona. Las pacientes con SOP también pueden presentar niveles elevados de 17-OH progesterona, pero cuando estos son superiores a 2 ng/mL en la fase folicular está indicado llevar a cabo un test de estimulación con ACTH. Valores mayores a 10 mg/mL a los 30 min de la administración IV de ACTH confirman el diagnóstico de HAC [16, 20]. El diagnóstico diferencial debe también incluir la posibilidad de neoplasias productoras de andrógenos, síndrome de Cushing, acromegalia y patologías tiroideas [5].

El tratamiento del hiperandrogenismo en el SOP tiene como objetivo disminuir los niveles de andrógenos, mejorando la síntesis de proteínas disponibles para su transporte o bloqueando su acción en los tejidos. El uso de los contraceptivos orales combinados como primera

línea de tratamiento disminuye las concentraciones de LH y promueve la síntesis hepática de SHBG. También reduce la producción de andrógenos ováricos, los niveles de testosterona y su fracción libre en plasma, mejorando el acné e hirsutismo o evitando su progresión. Adicionalmente bloquean la acción de los andrógenos a nivel de sus receptores. Siempre se prefiere el uso de aquellos que contienen estradiol combinado con progestinas no androgénicas [6, 16, 20].

El uso de fármacos con efecto antiandrogénico como la espironolactona a altas dosis tiene un efecto sinérgico en combinación con los contraceptivos orales. La espironolactona en conjunto con ciproterona puede mejorar el puntaje del hirsutismo en la escala de Ferriman-Gallwey. Alternativamente la flutamida, otro agente anti androgénico no esteroideo utilizado para el tratamiento del cáncer de próstata, ha demostrado su efectividad en el manejo del hirsutismo severo, sin embargo su uso es limitado debido al alto costo y efectos adversos [6, 16, 20].

Ya que las pacientes con SOP presentan también niveles elevados de andrógenos adrenales pueden ser manejadas con dosis bajas de corticoides por cortos periodos de tiempo. La supresión de andrógenos también se puede lograr mediante el uso de análogos de la GnRH o drogas insulinosensibilizantes como la metformina y las tiazolidinodionas [6, 16, 20].

Los inhibidores de la 5 α -reductasa también son efectivos disminuyendo el vello terminal pero son menos utilizados por sus efectos teratogénicos y los agentes depilantes como el hidroclohidrato de eflornitina que inhiben la l-ornitina decarboxilasa, enzima que controla el crecimiento del cabello pueden usarse como alternativa [16, 20].


Las modificaciones en la dieta y el uso de metformina ha demostrado disminuir tanto los niveles de insulina como los de triglicéridos y cifras de TA en pacientes con SOP [36, 20]. Numerosos estudios indican que una reducción del peso de solo el 5% mejora notablemente la función ovulatoria y los trastornos menstruales. Los contraceptivos orales y el uso de drogas insulinosensibilizantes también son beneficiosos en este aspecto [1, 6].

En definitiva, hay muchos puntos por aclararse en relación al SOP. El estudio minucioso de las diferentes características de pacientes como la del caso en discusión tiene gran utilidad al momento de dilucidar dudas en relación al abordaje y diagnóstico, ya que no en todas las ocasiones los pacientes se presentan a la consulta con signos típicos de una determinada enfermedad.


CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

Andrés Ordoñez realizó la recolección de datos, revisión bibliográfica y escribió el manuscrito. Valmore Bermudez y Joselyn Rojas: realizaron el análisis crítico del artículo. Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

INFORMACIÓN DEL AUTOR

Andrés Ordoñez, Médico Residente Asistencial del Servicio de Medicina Interna del Hospital "José Carrasco Arteaga", IESS – Cuenca-Ecuador. Cursante del Master de Endocrinología Avanzada. Universidad de Alcalá de Henares. Madrid - España. Director; Don. Melchor Álvarez de Mon Soto.  ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1411-1214>.

Valmore Bermudez, MD, MgSc, MPH, PhD. Médico Investigador del Centro de Investigaciones Endócrino - Metabólicas "Dr. Félix Gómez". La Universidad del Zulia Maracaibo Venezuela.  ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1880-8887>

Joselyn Rojas, MD, MgSc. Médica Investigadora del Centro de Investigaciones Endócrino - Metabólicas "Dr. Félix Gómez". La Universidad del Zulia Maracaibo Venezuela.  ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4994-075X>

ABREVIATURAS

DMT2: diabetes mellitus tipo 2. IR: insulinorresistencia. SOP: síndrome de ovario poliquístico.

CONSENTIMIENTO INFORMADO:

Se obtuvo el respectivo consentimiento escrito para el reporte de este caso por parte de la paciente para su publicación.

CONFLICTO DE INTERESES:

Los autores no reportan ningún conflicto de intereses.

COMO CITAR ESTE ARTÍCULO:

Ordoñez A, Bermudez V, Rojas J. Obesidad y Síndrome de Ovario Poliquístico, una Condición No "Sine Qua Non", a propósito de un caso clínico. *Rev Med HJCA* 2014; 6(2): 193-200. doi: 10.14410/2014.6.2.cc.04.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rojas J, Chávez M, Oliver L, Rojas M, Morillo J, Mejías J, et al. Polycystic Ovary Syndrome, Insulin Resistance, and Obesity: Navigating the Pathophysiological Labyrinth. *International Journal of Reproductive Medicine* 2014.
- Moran C, Arriaga M, Rodríguez G, Moran S. Obesity in Polycystic Ovary Syndrome. *Intech* 2012. DOI: 10.5772/27774. Available from: <http://www.intechopen.com/books/polycystic-ovary-syndrome/obesity-in-polycystic-ovary-syndrome>
- Motta A. Report of the international symposium: polycystic ovary syndrome: first Latin-American consensus. *Int J Clin Pract* 2010; 64 (5): 544-557.
- Baptiste C, Battista M, Trottier A, Baillargeon J. Insulin and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 122(1-3): 42-52.
- Ricardo A, Carmina E., Dewally D., Diamanti E., Escobar H, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *American Society of Reproductive Medicine Fertility and Sterility* 2009; 91 (2): 456-488.
- Ehrmann D. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: 1223-36.
- Marcondes J, Hayashida S, Barcellos C, Rocha C, Maciel G, Baracat E. Metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome: prevalence, characteristics and predictors. *Arq Bras de Endocrinol Metab* 2007; 51 (6): 972-979.
- Vivas C, Castaño P, García G, Ospina M. Síndrome de ovario poliquístico. Fisiopatología en mujeres obesas y no obesas. *Rev CES Med* 2011; 25 (2): 169-180.
- Pangaribuan B, Yusuf I, Mansyur M, Wijaya A. Serum adiponectin and resistin in relation to insulin resistance and markers of hyperandrogenism in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. *The Adv Endocrinol Metab* 2011; 2 (6): 235-245.
- Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound Peripheral Insulin Resistance, Independent of Obesity, in Polycystic Ovary Syndrome. *Diabetes* 1989; 38: 1165-1174.
- Wild R. Long-term health consequences of PCOS. *Human Reproduction Update* 2002; 8 (3): 231-241.
- Holte J, Gemarelli G, Berne C, Bergh T, Lithell H. Elevated ambulatory day-time blood pressure in women with polycystic ovary syndrome: a sign of a pre-hypertensive state? *Hum Reprod* 1996; 11 (1): 23-28.
- Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet* 2003; 361(9371): 1810-1812.
- Balen A. Polycystic ovary syndrome and cancer. *Hum Reprod Update* 2001; 7 (6): 522-525.
- Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81(1): 19-25.
- Rosenfield R. Hirsutism. *N Engl J Med* 2005; 353: 2578-2588.
- Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries - a common finding in normal women. *Lancet* 1988; 331: 870-872.
- Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51 (6): 779-786.
- Toprak S, Yönel M, Cakir B, Güler S, Azal O, Ozata M, et al. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Horm Res* 2001; 55 (2): 65-70.
- Azziz R. The Evaluation and Management of Hirsutism. *The American College of Obstetrics and Gynecologists* 2003; 101 (5): 995-1007.
- Lindheim S, Whigham L. Polycystic ovary syndrome: How are obesity and insulin resistance involved? *OBG Management* 2012; 24 (10).
- Burghen G, Givens J, Kitabchi A. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50 (1): 113-116.
- Silfen M, Denburg M, Manibo A, Lobo R, Jaffe R, Ferin M, et al. Early Endocrine, Metabolic, and Sonographic Characteristics of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Comparison between Nonobese and Obese Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(10): 4682-4688.
- Saxena P, Prakash A, Nigam A, Mishra A. Polycystic ovary syndrome: Is obesity a sine qua non? A clinical, hormonal, and metabolic assessment in relation to body mass index. *Indian J Endocr Metab* 2012; 16 (6): 996-999.
- Velazquez M, Hadelor K, Hermann D, Kues W, Ulbrich S, Meyer H, et al. In vivo oocyte developmental competence is reduced in lean but not in obese superovulated dairy cows after intraovarian administration of IGF1. *Society for Reproduction and Fertility* 2011; 142: 41-52.
- Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasqualli R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26 (7): 883-896.
- Ehrmann D, Barnes R, Rosenfield R, Cavaghan M, Imperial J. Prevalence of Impaired Glucose Tolerance and Diabetes in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Diabetes Care* 1999; 22 (1): 141-146.
- Susan S. Obesity and Polycystic Ovary Syndrome. *Obes Manag* 2007; 3 (2): 69-73.
- Carmina E, Gastella E, Longo R, Rini G, Lobo R. Correlates of increased lean muscle mass in women with polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology* 2009; 161: 583-589.
- Carmina E, Orlo F, Palomba S, Cascella T, Longo R, Ciolao A, et al. Evidence for altered adipocyte function in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology* 2005; 152: 389-394.
- Boyle J, Teede HJ. Polycystic ovary syndrome - an update. *Aust Fam Physician* 2012; 41 (10): 752-756.
- Legro R, Kusunleiman A, Dodson W, Dunaif A. Prevalence and Predictors of Risk for Type 2 Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance in Polycystic Ovary Syndrome: A Prospective, Controlled study in 254 Affected Women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 (1): 165-169.
- Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 21: 1440-1447.
- Kala K, Sujata N, Sujatha C, Dayanand R, Kumar G. A study of clinical manifestations of PCOS among obese and non-obese rural women. *Indian Journal of Basic & Applied Medical Research* 2013; 8 (2): 946-951.
- Cook H, Brennan K, Azziz R. Reanalyzing the modified Ferriman-Gallwey score: is there a simpler method for assessing the extent of hirsutism? *Fertil Steril* 2001; 96 (5): 1266-1270.
- Glueck CJ, Papanna R, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism* 2003; 52 (7): 908-915.
- Manco M, Castagneto L, Arrighi E, Carnicelli A, Brufani C, Luciano R, et al. Insulin Dynamics in Young Women with Polycystic Ovary Syndrome and Normal Glucose Tolerance across Categories of Body Mass Index. *PLoS ONE* 2014; 9 (4).