

## ASPECTOS GENÉTICOS Y HORMONALES DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO (SOP)

### *GENETICS AND HORMONE ASPECTS OF POLYCHISTIC OVARY SYNDROME (SOP)*

Viteri Rodríguez Juan Alberto <sup>I</sup>, Romero Samaniego Heydi Lissette <sup>II</sup>, García Santamaría  
Andrés <sup>III</sup> y Salinas Mosquera María José <sup>IV</sup>

- I. [ua.juanviteri@uniandes.edu.ec](mailto:ua.juanviteri@uniandes.edu.ec), Director Programa de Genética, Escuela de Medicina, Uniandes, Ambato, Ecuador
- II. [heydispain777@hotmail.com](mailto:heydispain777@hotmail.com), Estudiante quinto Semestre, Escuela de Medicina, Uniandes, Ambato, Ecuador
- III. [andres22med@gmail.com](mailto:andres22med@gmail.com), Estudiante cuarto semestre, Escuela de Medicina, Uniandes, Ambato, Ecuador
- IV. [marijoss71@gmail.com](mailto:marijoss71@gmail.com), Estudiante Sexto semestre, Escuela de Medicina, Uniandes, Ambato, Ecuador.

#### RESUMEN:

**Antecedentes:** El síndrome de ovario poliquístico es la disfunción endocrino-metabólica más frecuente en la mujer, aparece generalmente después de la menarquía, se considera la principal causa de hiperandrogenismo (HA). Genera un desequilibrio hormonal de producción atípica de esteroides, estrógenos y andrógenos, impidiendo la ovulación con un crecimiento anormal de folículos. Además, ocasiona alteraciones en el ciclo menstrual, promueve la formación de quistes en los ovarios y el aumento de tamaño de estos, acné, hirsutismo, escaso desarrollo mamario, obesidad, infertilidad y cambios emocionales. Para su diagnóstico se hace uso del criterio de Rotterdam siendo este el más usado, en donde debe existir la presencia de 2 o 3 de los siguientes condicionantes: 1) oligoanovulación crónica 2) polisquistosis ovárica por ecografía 3) HA clínico o bioquímico, para su tratamiento esta direccionado a las características clínicas de cada paciente y al deseo reproductivo, los anticonceptivos orales son la primera línea de tratamiento ya que atenúan las manifestaciones de HA y brindan protección endometrial, mientras que en pacientes con oligoanovulación que desean embarazarse el citrato de clomifeno es el tratamiento recomendado, la metformina es recomendada su administración en pacientes intolerantes a la glucosa (diabetes tipo 2), siendo esta la segunda línea de tratamiento para permitir la restauración de los ciclos e inducir la ovulación.

**Palabras clave:** Síndrome de Ovario Poli quístico; hiperandrogenismo; poligénica; infertilidad; obesidad.

## **ABSTRACT**

Polycystic ovary syndrome is the most frequent endocrine-metabolic dysfunction in women, appears frequently after menarche, and considers the main cause of hyperandrogenism (HA). It generates a hormonal imbalance of atypical production of steroids, estrogens and androgens, preventing ovulation with abnormal follicle growth. In addition, it causes alterations in the menstrual cycle, promotes the formation of cysts in the ovaries and the increase in their size, acne, hirsutism, poor breast development, obesity, infertility and emotional changes. For its diagnosis, the Rotterdam criterion is used, being this the most used, where there must be the presence of 2 or 3 of the following conditions: 1) chronic oligoanovulation 2) ovarian polyschistosis by ultrasound 3) clinical or biochemical HA, for its Treatment is aimed at the clinical characteristics of each patient and the reproductive desire, oral contraceptives are the first line of treatment since they attenuate the manifestations of HA and provide endometrial protection, while in patients with oligoanovulation who wish to get pregnant clomiphene citrate is the recommended treatment, metformin is recommended for administration in glucose intolerant patients (type 2 diabetes), this being the second line of treatment to allow the restoration of cycles and induce ovulation.

**Keywords:** Polycystic ovary syndrome; hyperandrogenism; polygenic; infertility; obesity; clomiphene.

## **INTRODUCCIÓN:**

El SOP es la principal causa de hiperandrogenismo y una de las endocrinopatías más frecuentes en la mujer. Se presenta en la pubertad, constituye una patología con una presentación clínica variable, en la que se encuentran diferentes fenotipos que resultan de la asociación de (oligo anovulación crónica)OA, hiperandrogenismo (HA) y poliquistosis ovárica ecográfica (PO). El SOP es un diagnóstico de exclusión, luego de descartar otras patologías que pueden presentar similar fenotipo clínico. La dificultad en su diagnóstico radica en la heterogeneidad en su expresión clínica y es de importancia debido a los trastornos reproductivos y comorbilidades metabólicas que se asocian frecuentemente a este síndrome (diabetes , obesidad, enfermedad cardiovascular, hiperplasia endometrial, infertilidad, apneas del sueño, entre otros). (1) El tratamiento está dirigido a reducir las manifestaciones del HA, atender el trastorno ovulatorio, diagnosticar precozmente las comorbilidades, así como también mejorar el pronóstico reproductivo en las pacientes infértiles con SOP. (2)

## **FISIOPATOLOGÍA:**

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) es una alteración metabólica- hormonal, que se caracteriza por factores poligénicos con influencias ambientales. Investigaciones demuestran que es una de las alteraciones más frecuentes entre las mujeres en edad fértil. (3)

La glándula pituitaria llamada también hipófisis está localizada en el cerebro y produce la hormona luteinizante (LH), la hormona folículo estimulante (FSH), prolactina (PRL) y corticotropina.

La fisiopatología del síndrome de ovario poliquístico, es muy compleja, en donde se destaca mínimamente 3 tipos de alteraciones relacionadas entre ellas: un trastorno metabólico (resistencia insulínica e hiperinsulinemia), una disfunción neuroendocrina (hipersecreción de LH), y una disfunción de la esteroidogénesis y de la foliculogénesis ovárica.(4) Estas hormonas tienen un papel fundamental en el desequilibrio hormonal y en causar el síndrome de ovario poliquístico.

**MÉTODOS:** Estudio cualitativo, revisión sistemática de artículos en revistas indexadas en Scopus Q1 relacionadas con el Síndrome de Ovario Poliquístico su genética, las palabras clave utilizadas para la búsqueda fueron: polimorfismos genéticos, Síndrome de Ovario Poliquístico, Mujeres en edad fértil, el motor de búsqueda fue NCBI encontrándose 403 artículos relacionados con el tema, de ellos 5 son relacionados con la genética de esta enfermedad.

## **REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

Así como se encuentra descrito en varias fuentes bibliográficas el Síndrome de Ovario Poliquístico es una alteración de varios factores hormonales que se agrupan a continuación:

### **PROLACTINA**

Es una hormona producida por la glándula pituitaria anterior, la misma que estimula la secreción láctea en la mujer luego del parto; además interviene en los niveles hormonales de los ovarios en las mujeres y en los testículos en los varones. (3)

La hiperprolactinemia es una de las principales causas de los trastornos de la ovulación y de la infertilidad en la mujer. Aunque aún no está definido con exactitud la producción excesiva de esta hormona, es posible que los niveles elevados de prolactina en la sangre originen un bloqueo de la producción de la hormona luteinizante (LH), así al no secretarse suficiente LH, no es posible que ocurra la ovulación. Los altos niveles de Prolactina además interfieren en la retroalimentación positiva del estradiol a nivel hipotalámico, en donde bloquean los receptores de estrógenos.

Con respecto a los ovarios, la hiperprolactinemia provoca disminución de receptores o de la afinidad de LH en el cuerpo lúteo, lo cual se asocia a una poca producción y secreción de

progesterona, lo que explica que se haya encontrado niveles altos de prolactina en mujeres infértiles con deficiencia de la fase lútea. La hiperprolactinemia puede ser la causa por lo que muchas mujeres han tenido abortos espontáneos repetidos antes de las 12 semanas de gestación, como consecuencia a una deficiencia lútea. (5)

Los niveles de prolactina pueden elevarse de forma temporal o permanente ya sea por factores endógenos como: la falta de sueño, el embarazo, la lactancia, la manipulación de la mama o el ejercicio excesivo, o factores exógenos como: el uso de psicofármacos, estrógenos u otros medicamentos.

Es común encontrar altos niveles de PRL como consecuencia de otras enfermedades endocrinas como: el hipotiroidismo, el SOP, la tiroiditis linfocítica, pacientes con tumor dermoide del ovario, esclerosis múltiple y el lupus. (5)

Los niveles altos de PRL pueden ocasionar prolactinomas (tumores hipofisarios) cuando la producción de esta hormona supera los 100 ng/ml, por lo que es importante realizar un examen hipofisario para descartar estos tumores por la presencia de hiperprolactinemia. (4)

Los valores normales para la prolactina en los varones de 2 a 18 ng/mL, en las mujeres que no se encuentran en estado de gestación de 2 a 29 ng/mL y en las mujeres embarazadas ascienden entre 10 a 209 ng/mL (5)

## **LEPTINA**

La leptina, es una hormona que está relacionada con la obesidad, se produce en el tejido adiposo, su función principal es regular el depósito de grasa y el peso corporal, interviene en el apetito y la temperatura del organismo, se ha planteado que la leptina podría servir como marcador de las funciones reproductivas.

Los niveles plasmáticos de insulina se relacionan con los niveles de leptina circundante que se encuentran aumentados en pacientes con resistencia a la insulina. Sin embargo, la función de la insulina en la regulación de la producción de la leptina circundante es aún debatido.

Las mujeres que padecen el Síndrome de Ovario Poliquístico ayudan a evaluar la relación que existente entre resistencia a la insulina e hiperinsulinemia crónica con los niveles séricos de leptina, debido a la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia están asociados con la obesidad, que en cierto porcentaje presentan estas pacientes. (6)

La producción de leptina es mayor en mujeres que en hombres, incluso se ha encontrado que se secreta en el estómago. Se ha demostrado que la secreción de leptina en las mujeres estaba relacionada con la secreción de catecolaminas durante los ciclos menstruales. Estudios demuestran que existe una clara relación entre leptina y la LH. En mujeres con desnutrición al administrarles leptina se ha visto una mejora en su función reproductora e

interviene de una manera directa y central sobre las gonadotrofinas o sobre la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). La placenta también secreta leptina, en la etapa de la gestación entre la 18 y las 35 semanas, las concentraciones de esta hormona están acorde al IMC. Los niveles de leptina son paralelos al peso del recién nacido y disminuyen en los hijos de madres fumadoras. Se ha propuesto que existen niveles elevados de leptina en pacientes con pubertad precoz central, lo que supone que puede servir como señal para el comienzo de la edad reproductora. Entonces se ha demostrado que los altos niveles se correlacionan con el IMC, en otros casos se encontró que no dependían del IMC ni del hiperandrogenismo ni de la hiperinsulinemia, pero el esquema de distribución grasa. En pacientes con SOP tratadas con diazóxidos los niveles de leptina han disminuido. Cabe recalcar que los niveles de leptina en mujeres con hirsutismo, típico de SOP; no se relacionan con esta condición, sino con la obesidad y resistencia insulínica.

El aumento del tejido adiposo con los niveles de leptina es directamente proporcional, lo que sugiere que esta relación es curva y no lineal. Además, se ha demostrado que los niveles de leptina son mayores en la grasa subcutánea que en la visceral. (7)

Los niveles normales en personas con un adecuado IMC se encuentran entre 1 a 15 ng/ml, pero en individuos obesos se puede encontrar valores de 30 ng/ml o superiores.

El hiperandrogenismo adrenal funcional está presente en alrededor del 50% de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico, y se expresa por una elevación moderada de DHEAS. Se ha propuesto que la disfunción de esta enzima (P450c17) sería exclusiva del síndrome de ovario poliquístico pudiendo ser un evento primario o secundario al exceso de LH y/o insulina; la cual potenciaría esta disfunción(8). Además, cabe destacar que el tejido adiposo juega un papel preponderante en la fisiopatología del SOP ya que tiene una función esteroideogénica intrínseca y es un tejido blanco para los andrógenos. (9)

### **HORMONA LUTEINIZANTE (LH) Y RESISTENCIA A LA INSULINA (RI)**

En condiciones normales después del ciclo menstrual, la hipófisis en las mujeres comienza a secretar la hormona folículoestimulante (FSH), que ayuda a la producción de estrógenos en el ovario, indispensable para la regeneración del endometrio uterino que se ha eliminado con la menstruación. En la mitad de ciclo ocurre la ovulación por producción del pico de LH, y aparece el cuerpo lúteo en el ovario, que segrega progesterona y dispone el endometrio para implantar el posible óvulo fecundado.

La secreción de niveles altos de LH y una secreción de FSH normal o disminuida son una disfunción neuroendocrina. No se han registrado variaciones en neurotransmisores específicos que revelen este trastorno y estudios recientes indican que se trataría

eventualmente de una disfunción hipotalámica secundaria a los niveles elevados de andrógenos e insulina. (9).

En las mujeres con SOP se observa un aumento de la producción de la hormona Gonadotropina (GnRH), que produce niveles mayores de LH, lo cual manteniéndose en forma crónica, podría promover al hiperandrogenismo y niveles bajos de la hormona folículo estimulante (FSH) lo que no representa lo suficiente para producir la ovulación y la foliculogénesis.(9)

Se plantea además que los niveles de LH pueden aparecer en las mujeres con SOP por la disminución de la producción de progesterona, causado por el incremento intrínseco en la actividad pulsátil de GnRH,

En las mujeres con SOP, cuando empieza su ciclo menstrual, los niveles de LH son altos, incluso más que los niveles de FSH, debido a que sus niveles son constantemente altos no se produce la ovulación y los periodos menstruales son irregulares.

Durante la noche la producción de LH en el SOP es mayor que en los controles en fase folicular (FF) temprana (8)(9)

La RI periférica que se expresa por una hipersecreción de insulina es una disfunción metabólica, que puede manifestarse desde la pubertad temprana. Elevadas cantidades de insulina origina una mayor secreción de andrógenos por parte del ovario y las glándulas suprarrenales; estimula la secreción de LH como ya se ha descrito y también reduce la producción hepática de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) con lo cual extiende la cantidad libre y actividad biológica de los andrógenos. (8)

La causa por la que se origina una resistencia insulínica en el SOP no está claro. En estas pacientes se ha determinado, que no existen cambios en el número o en los receptores de insulina, sino que de las funciones post-receptor en cualquier punto de la señalización insulínica. En el SOP similar que en la diabetes mellitus tipo II, la RI precede a la disminución de la tolerancia a la glucosa. (9). Solo en algunos casos (20-30%), el SOP puede presentarse sin RI, lo que se debe a que es una enfermedad multigénica compleja, es raro que se herede simultáneamente genes de RI con genes asociados a la disfunción reproductiva. (9)

## **RESISTENCIA A LA INSULINA**

Un factor importante en la segregación de insulina es el sobrepeso y la obesidad, los niveles elevados de insulina tienen su repercusión en otros órganos como los ovarios, donde la insulina aumenta el cambio de los andrógenos en estrógenos. Los problemas habituales en mujeres con SOP aumentan el riesgo de desarrollar cáncer de endometrio. (9)

Aumento de andrógenos (hormonas sexuales masculinas) Los niveles altos de la LH estimulan la secreción de andrógenos por parte del ovario. En los ovarios se producen estrógenos a partir de los andrógenos y, como sus niveles son elevados, es normal que también la cantidad de estrógenos sea más alta de lo normal. Además, se secretan cantidades superiores de andrógenos en las glándulas suprarrenales. (10) Todos los ovarios en condiciones normales producen en poca cantidad andrógenos y testosterona. El SOP se caracteriza, cuando los niveles de la hormona LH o los niveles de insulina ayudan a producir un exceso de testosterona. (11)

Una de las funciones que cumple el hígado es la síntesis de proteínas transportadoras de andrógenos. Cuando los andrógenos están ligados a estas proteínas pueden desintegrarse de manera fácil en el torrente sanguíneo, pero cuando esto ocurre no pueden realizar las funciones hormonales. Cuando se disminuye la producción de proteínas transportadoras, los andrógenos libres en la sangre se verán aumentados. (11)

## **TESTOSTERONA**

La esteroidogénesis anormal producida en los ovarios o en las glándulas suprarrenales se considera el primer marcador de SOP. Se ha de mostrado un nivel elevado en el plasma de testosterona y dehidroepiandrosterona (DHEA) en pacientes con SOP. Además, existe un aumento de la producción de estradiol por parte de las células ováricas. (12) La testosterona y DHT influyen en las alteraciones en el pelo y en su ciclo. Convierten el vello corporal más espeso y oscuro en zonas en donde actúan los andrógenos como: cara, cuello, tórax y pubis.

Es necesario tomar en cuenta un diagnóstico diferencial entre hirsutismo e hipertrichosis en la mujer, en donde se determina el tipo de pelo en exceso y su distribución. La hipertrichosis es el exceso de pelo en todo el cuerpo, pero en el hirsutismo en los pelos existe aumento de las terminaciones en zonas controladas por andrógeno. El acné es una alteración del folículo pilosebáceo, con mayor afección en la cara, cuello, dorso y pectorales. Los andrógenos producen aumento del tamaño de las glándulas sebáceas y la síntesis de sebo y alterada descamación de los folículos. (12)

La alopecia provocada por la función de los andrógenos en las mujeres se manifiesta por la pérdida de cabello.

El SOP se asocia con ciclos menstruales anormales y puede haber dificultades para quedar embarazada, hiperplasia del endometrio y carcinoma endometrial. Estas pacientes presentan prevalencia elevada de abortos, cáncer de ovarios y de mamas, esteatosis hepática no alcohólica, apnea obstructiva del sueño y síntomas de depresión. La testosterona es el andrógeno más importante en el diagnóstico del hirsutismo y SOP. La testosterona libre es el análisis más sensible para la detección del hiperandrogenismo. (12). Los niveles normales total

son de 15 a 70 ng/dL, valores elevados sugieren SOP; se considera un valor por encima de 50 algo elevada.

### **DEHIDROEPIANDROSTERONA (DHEA) Y ANDROSTENEDIONA**

La Dehidroepiandrosterona (DHEA) es un esteroide muy abundante en el plasma tanto en hombres como en mujeres. Son sintetizados en el cerebro como en la corteza adrenal. El feto produce una alta cantidad de DHEA, pero, esta síntesis disminuye después del nacimiento y vuelve a aumentar rápidamente a los 6-8 años y su pico se encuentra entre los 25-30 años. Luego se origina una caída de los niveles hasta llegar a los 80 años. (13)

No se conoce con precisión la función de la hormona DHE, pero es un substrato para la síntesis de la androsterona y de la testosterona; su presencia se acompaña de vello en axilas y pubis. Además, actúa sobre el SNC, en los adultos jóvenes, los efectos adversos del cortisol como en el stress o en un traumatismo, son equilibrados por los elevados niveles de DHEA(S), lo que no ocurre en los adultos mayores donde sus niveles bajos los vuelven más vulnerables al daño neuronal del cortisol. (13) Su acción parece estar ocasionada por sus derivados androgénicos y estrógenos en sus receptores específicos. Existen estudios donde se ha comprobado que niveles elevados de DHEA(S) en hombres pueden prevenir de las enfermedades cardíacas e incrementar su longevidad.(13)

Los valores normales tanto para mujeres como para hombres varían según la edad.

En mujeres:

De 18 a 29 años: 145 a 380 µg/dl, 30 a 49 años: 45 a 240 µg/dl, 50 a 69 años: 26 a 130 µg/dl y de 70 años en adelante: 17 a 90 µg/dl.

En hombres:

De 18 a 29 años: 108 a 640 µg/dl, 30 a 49 años: 120 a 530 µg/dl, 50 a 69 años: 70 a 290 µg/dl, 70 años en adelante: 28 a 175 µg/dl (14)

Sus niveles elevados están asociados a SOP. El cuerpo primero sintetiza DHEA, la misma que se convertirá en androstenediona, y posteriormente la androstenediona en testosterona. La androstenediona en las mujeres se convierte en estrógeno. Sus niveles normales se encuentran entre 26 - 214 ng/dL, niveles superiores se encuentran en mujeres con SOP. (15)

### **CORTISOL**

Estudios realizados han demostrado que el ovario posee innervación simpática y receptores de catecolaminas (hormonas que responden al estrés), las mismas que al ser estimuladas aumentan la producción de andrógenos y formación de quistes.

Los niveles altos de cortisol se encuentran relacionados con lo psicológico ya que se demostró que las personas con síndrome metabólico tenían mayores niveles de estrés. Se ha estimado que un 50% de las mujeres con SOP padecen de síndrome metabólico, por lo que es común que sufran de estrés. Se aplicó varios test para medir el nivel de ansiedad, depresión y trastornos emocionales. En estas disfunciones también la producción de cortisol y catecolaminas eran mayores y por ende responsables. En las mujeres adolescentes con SOP la mayor afección emocional se relaciona con el hirsutismo y el acné, mientras que en las mujeres en edad reproductiva la infertilidad es la principal causa de depresión. (16) Los valores normales de cortisol libre oscilan entre 6 a 23 mcg/dL, superior a esta cantidad puede relacionarse al síndrome metabólico que está presente en un porcentaje de mujeres que presentan SOP.

#### **FACTORES GENÉTICOS DEL SOP:**

SOP es una enfermedad multifactorial, varios genes susceptibles han sido identificados como contribuyentes a la enfermedad como CYP19, CYP11a (citocromo P450 21-hidrolasa), CYP17 (citocromo P450 17- hidrolasa), CYP21(citocromo P450 21- hidrolasa) Y FST (follistatina). (17)

#### **CYP19**

La aromatasa (EC 1.14.14.1) es un miembro de la familia de enzimas del citocromo P450 (subfamilia 19) que cataliza la biosíntesis de estrógenos a partir de esteroides C19. Es inducido por FSH y está presente en varios tejidos diferentes, incluyendo glándulas suprarrenales, músculos, placenta, piel, tejido adiposo y nervioso.(18)

Se realizó un estudio en mujeres iraníes con 70 casos y controles de mujeres con SOP y 70 mujeres como control normal. Existen variantes en polimorfismos de CYP19, tomando en cuenta particularmente SNP rs.2414096, se afirmó una diferencia significativa en frecuencias genotípicas entre grupos de control con SOP y no SOP. Concluyendo la asociación del polimorfismo con el gen y el desarrollo de SOP.(19)

Un estudio incluyó 684 individuos (386 pacientes con SOP y 298 controles) para evaluar la asociación de SNP rs2414096 con SOP. Se asocia el inicio del SOP a un defecto en la actividad de la aromatasa de CYP19.(20)

#### **CYP17**

El gen CYP17 codifica la 17-alfa-hidroxilasa esteroidea, también conocida como esteroide 17-alfa-monooxigenasa (EC 1.14.99.9), que interviene tanto en la actividad de la 17-alfa-

hidroxilasa como en la de la 17,20-liasa. Estas funciones permiten que las glándulas suprarrenales y las gónadas sinteticen tanto glucocorticoides 17-alfa-hidroxiados.(21)

En un estudio la actividad promotora de CYP17 basal y estimulada por forskolina fue 4 veces mayor en células SOP que en células de teca aisladas de ovarios normales. La transcripción del gen CYP17 basal y dependiente de cAMP aumenta en las células de teca PCO; existe una regulación diferencial de promotores de genes requeridos para la esteroidogénesis en células de teca PCO; para identificar los mecanismos moleculares implicados en la producción aumentada de andrógenos en PCO. En el norte de la India se examinaron los genes que codifican enzimas principales de las vías metabólicas de andrógenos, como HSD17B6, CYP19A1, CYP11A1, CYP17A1 e INSR. Se investigó la asociación de polimorfismos rs700519, rs2414096 y rs743572 en susceptibilidad

de desarrollar PCOS. El estudio incluyó 500 pacientes (mujeres en edad reproductiva), 250 casos de PCOS y 250 controles sanos de igual edad, teniendo como resultado con un alto nivel de significancia el gen CYP17A1 en el desarrollo de PCOS. Se han tomado en cuenta rs700519 y rs2414096 polimorfismos de CYP19A1 y - 34T> C (rs743572) de CYP17A1, concluyendo asociaciones - 34T> C del gen CYP17A1 con PCOS

Tabla 1. Genes involucrados en el SOP, ubicación en el cromosoma y su función.

Gen	Ubicación	Función
CYP19	15q21.2	Cataliza la conversión de andrógenos a estrógenos
CYP11a	15Q.24.1	Codifica la enzima de escisión de la cadena lateral del colesterol (P450 <sub>scc</sub> ), inicia la esteroidogénesis al convertir el colesterol en pregnenolona.
CYP17	10q24.32	Actividad de la 17 alfa-hidroxilasa y la 17,20 liasa
CYP21	6p21.33	Codifica el esteroide 21-hidroxilasa, para la esteroidogénesis suprarrenal
FST	5q11.2	Regulador de la activina, para el crecimiento folicular

### CYP11

La enzima de escisión de la cadena lateral del colesterol (P450<sub>scc</sub>; EC 1.14.15.6), codificada por el gen CYP11A1, inicia la esteroidogénesis al convertir el colesterol en pregnenolona.

Un estudio en 20 familias con el fenotipo de PCO se examinó la enzima de escisión de la cadena lateral del colesterol (CYP11A). Proporcionando evidencia de la vinculación al locus CYP11A;  $p = 0.003$ .

Un estudio de asociación de 97 pacientes caucásicos, identificados consecutivamente con PCOS y controles demostró una asociación alélica significativa con un polimorfismo repetido de pentanucleótido en la región no traducida 5-prime del gen CYP11A en sujetos PCOS ( $p = 0,03$ ). También se encontró una fuerte asociación entre los alelos de este polimorfismo y los niveles de testosterona sérica total en individuos afectados y no afectados ( $p = 0.002$ ).

La desregulación de la modificación epigenética por microARN (miARN) contribuye al desarrollo de la deficiencia de estrógenos, característica de PCOS. Existe asociación entre la expresión de miR-320a y el desarrollo de ovocitos en el líquidofolicular humano, dado que la comunicación bidireccional existente entre las células del cumulus (CC) y el líquido folicular es esencial para la esteroidogénesis ovárica y los CC son el sitio principal donde finalmente se sintetizan los estrógenos.

La expresión de miR-320a está significativamente regulada negativamente en CCs primarios de pacientes PCOS y esta regulación negativa promueve la deficiencia de estrógenos en CC. Concluyendo que la desregulación de la cascada miR-320a / RUNX2 / CYP11A1 (CYP19A1) juega un papel importante en el desarrollo de la deficiencia de estrógenos en CC humanos.

### **CYP21**

El gen CYP21A2 codifica la enzima 21-hidroxilasa (EC 1.14.99.10), que es esencial para la esteroidogénesis suprarrenal(22)

En el laboratorio de endocrinología reproductiva de la Universidad de Indiana y clínica ambulatoria, se examinaron pacientes de raza blanca no hispana diagnosticados con SOP (n 114) y controles sanos (n 95).(22)

La variante G972R del gen IRS1 podría representar un locus modificador entre las mujeres que están portadores heterocigotos de mutaciones de CYP21, lo que puede aumentar el riesgo de desarrollar exceso de AA en PCOS.

### **HSD17B6**

Un estudio en Australia de ciento setenta y tres pacientes con PCOS y que eran de origen caucásico y ciento siete mujeres con ovulación normal de descendencia caucásica de la comunidad en general, muestran variaciones en rs898611 en HSD17B6(23)

Los polimorfismos en el gen HSD17B6 y las asociaciones significativas entre rs7967600, rs898611, rs12227117, y rs10459246 se encuentran asociados con PCOS. La presencia del

alelo polimórfico en estos SNP sitios se asoció con la insulina en ayunas y el IMC en un forma que sugiere la expresión codominante.(24)

Debido a la enzima 3-hidroxiesteroide deshidrogenasa, codificada por HSD17B6 existe una anomalía primara en el ovario en cuanto a la producción de andrógenos con una asociación secundaria con aumento de peso y resistencia a la insulina.

### **HSD17B5**

En una población china con 335 pacientes con PCOS y 354 controles. Determinando que las frecuencias genotípicas del polimorfismo rs1937845 fueron diferentes en sujetos con PCOS en comparación con el control, con el genotipo CT se encuentra más comúnmente en pacientes con PCOS que en los controles (PZ0.005). (20) Los polimorfismos rs12529 (GOC) y rs1937845 (COT) se asociaron fuertemente con el alto nivel de testosterona. Los portadores de TT del polimorfismo rs1937845 tenían un modelo homeostático significativamente incrementado (HOMA-B%) (PZ0.045) asociado con el alto riesgo de resistencia a la insulina. Los dos polimorfismos de HSD17B5 están asociados con hiperandrogenemia en pacientes con PCOS. (25)

En mujeres chinas estudiaron polimorfismos de la 17b-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 5 y tipo 6 (HSD17B5 y HSD17B6) doscientos veintidós pacientes con PCOS y 283 controles, concluyendo que no existe una asociación de las variantes HSD17B6 y HSD17B5 con la aparición de PCOS en la población china, pero el polimorfismo de SNP rs898611 se asocia con BMI en Pacientes PCOS.

### **FST**

Follistatin es un regulador intraóvico bien conocido que se une a la activina, una proteína que también se encuentra en el ovario y en parte responsable del crecimiento folicular.(26)

Un estudio de pacientes con PCOS (n = 108) y controles sin PCOS (n = 20). Se propone que las concentraciones más altas de folistatina con concentraciones más bajas de activina A pueden relacionarse con el desarrollo folicular que no avanza más allá de 8-10 mm y puede ser en parte responsable de la falta de desarrollo folicular preovular en PCOS.(27)

Una investigación en 130 pacientes PCOS y 120 controles analizo el nivel de metilación del gen FST y 50 -región no transcrita (UTR) del gen FST en leucocitos de sangre periférica y tejido endometrial.(28)

El nivel de metilación del gen FST se estudió adicionalmente en el endometrio de 24 controles y 24 pacientes PCOS. Sin encontrar asociación alguna.

En un estudio fueron analizados 37 genes asociados a pacientes con PCOS o hiperandrogenemia en 150 familias. La evidencia más fuerte para la vinculación fue con el gen de la folistatina, para el cual las hermanas afectadas mostraron una mayor identidad por descendencia (72%).

Con hallazgos de folistatina altamente significativos mostrando relación para el desarrollo de PCOS.(29)

**Tabla 2.** Genes asociados a SOP, sus polimorfismos y primers

Gen	Polimorfismos	Primers
CYP19A1	rs700519	5'-GGCAAATAAATCTGTTTCGCTAGA-3' 5'-CAACTCAGTGGCAAAGTCCA-3'
CYP19	rs2414096	5'-TCTGGAAACTTTTGGTTTGAGTG-3' 60 5'-GATTTAGCTTAAGAGCCTTTTCTTACA-3'
CYP17	rs743572	5'-CATTTCGCACTCTGGAGTC-3' 5'-AGGCTCTTGGGGTACTTG-3'
CYP21	G972R	5'-CCCAGGTGGGGCGGACACTAAATTAAGCCTCAATCCTCTGCAGCG-3' 5'-CCCAGGTCGGGGCGGACACCCGATTAAGCCTCAATCCTCTGCGGCA-3'
HSD17B6	rs898611	5'-TCT TTG TGG GAG AGT AGC TTC A-3' 5'-TTG TCA GTC TCT TCC TTT CTC ATC-3'
HSD17B5	rs12529	5'-CAA TTT TCT CCA CAG ACC ATA TAA GAC CAG CT-3' 5'-TCC CTG TCA CTT GTC TGA CTA GC-3'
AKR1C3	rs1937845	5'-GAA TAA TTT AAT ATA GAG ATT-3' 5'-AAC ACG AAC CTT ACA ACC CAA T-3'

### DIAGNÓSTICO DE SOP:

El síndrome de ovario poliquístico SOP al ser un trastorno endocrino de alta prevalencia, debe sospecharse en cualquier mujer en edad fértil con hirsutismo, hiperandrogenismo, irregularidades menstruales y obesidad. Es muy importante un día

gnóstico oportuno ya que este síndrome

asocia riesgos reproductivos, oncológicos y metabólicos.

El cuadro de diagnóstico de SOP tiene una alta variedad en la intensidad de sus manifestaciones generando que su diagnóstico sea dificultoso.

La National Institutes of Health NIH fue la primera en plantear los criterios de diagnóstico del SOP, estableciendo la hiperandrogenemia y disfunción menstrual como criterios, pero no incluyeron la morfología de ovarios poliquístico en la ecografía. (30)

La Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología y la Sociedad de Medicina Reproductiva evaluaron estos criterios. Incorporando la morfología ovárica como criterio de diagnóstico en la que incluye la presencia de 12 o más folículos de 2-9 mm de diámetro y un volumen ovárico mayor a 10mm en uno o más ovarios. (31) (32)

En Rotterdam, definen al SOP a aquellas personas que cumplen con dos de tres de estos criterios: hiperandrogenismo clínico o bioquímico (mayor riesgo metabólico), oligoanovulación y la morfología de ovarios poliquístico. (33)

Este consenso, concluyó que sólo que las pacientes con hiperandrogenismo clínico o bioquímico presentan un mayor riesgo metabólico y que por lo tanto el diagnóstico de SOP requiere la presencia de hiperandrogenismo. (34)

Los consensos realizados hasta la fecha han definido criterios aplicables a una población adulta, por lo que no deben ser empleados en adolescentes. (35)

En la adolescencia, la sospecha de SOP representa un motivo de consulta frecuente, esto está dado por las características fisiológicas de este período con los criterios diagnósticos usados para definir este síndrome, tales como ciclos menstruales irregulares, hiperandrogenismo y morfología ecográfica de ovario poliquístico.(36)

En mujeres adultas se ha establecido la disfunción ovulatoria, el hiperandrogenismo y la morfología del ovario como criterios diagnósticos que en la adolescencia difieren mucho, así:

**Tabla 3.** Valores hormonales y otros marcadores asociados a SOP

MARCADORES ASOCIADOS A SOP	VALOR NORMAL
FSH	3-9 mUI/ml
LH	2-10 mUI/ml
Prolactina	2 a 29 ng/mL

Testosterona total	15 a 70 ng/dL
DHEAS	65 a 380 µg/dl
Estrógenos	27-161 pg/ml
SHBG	40-120 nmol/L
Androstenediona	26 - 214 ng/dL
Glucosa	70-110 mg/dl
Insulina	60-100mg/dl
TSH	0,2-4,7 mUI/ml
Cortisol libre	6 a 23 mcg/dL
Creatinina	0.6 a 1.1 mg/dL

La disfunción ovulatoria en mujeres adultas, explicada por ciclos de más de 35 días y anovulación determinada por medición de progesterona entre los días 20 y 24 (37), pero esto no es aplicable en adolescentes ya que dentro de los primeros cinco años postmenarquia hay una variabilidad elevada en su ciclo menstrual. En este período, los ciclos menstruales pueden durar entre 21 y 45 días (38)(8). Pero se debe sospechar disfunción ovulatoria en las adolescentes cuando hay la presencia de ciclos superiores a 45 días dentro de los primeros cinco años postmenarquia.

En el hiperandrogenismo, el signo clínico más prevalente es el hirsutismo, que se diferencia con la hipertrichosis por el tipo de pelo y su distribución anatómica frecuente en niñas y adolescentes. (39)(40)

El acné es un signo muy prevalente en la adolescencia que no posee un valor diagnóstico, pero el acné severo y/o persistente, comedones en niñas prepúberes, falta de respuesta a tratamientos sistémicos y reaparición posterior al uso de retinoides son considerados como criterios diagnósticos en esta etapa.(41)

Existe dificultad al diagnosticar el HP en la adolescencia, porque en la pubertad los niveles de andrógenos aumentan fisiológicamente en el período prepuberal. Existe aumento en la producción de andrógenos adrenales, disminución en la SHBG (globulina fijadora de hormonas sexuales) aumentando el índice de andrógenos libres, entre otros. Además, en la

actualidad no existen valores de corte para definir hiperandrogenismo en adolescentes, por lo que solo es utilizado en mujeres adultas (42)

Se sugiere sospechar HA en adolescentes con hirsutismo progresivo. En acné severo se estudia exceso de andrógenos con otras manifestaciones del SOP y no debe ser considerado como un único hallazgo específico. (43)

## **DIAGNÓSTICO ECOGRÁFICO**

Existen algunas condiciones que debemos tener en cuenta a la hora de evaluar ecográficamente a una paciente con sospecha clínica de SOP. (44)

Se debe contar con equipos de ultrasonido adecuados, distintas sondas necesarias para la evaluación como:

**Sondas convex:** para evaluación transabdominal deben oscilar con frecuencias entre 3,5 mHz y 5 mHz.

**Sondas endocavitarias:** para evaluación de la vía transvaginal deben contar con frecuencias entre 6,5 mHz y 8mHz.

En el diagnóstico la exploración se debe realizar en la fase folicular temprana, de preferencia entre los días 3-5 de la menstruación o en cualquier momento si la paciente se encuentra en amenorrea.

El estudio no debe ser realizado bajo el uso de anticoncepción hormonal, ya que este modifica la morfología ovárica y si es el caso se debe esperar mínimo de 3 meses sin anticoncepción para realizarlo.

La vía de preferencia debe ser la transvaginal ya que es la que permite una mejor resolución, sobre todo en pacientes obesas, sin embargo, se pueden usar otras vías como la transabdominal, transperineal, transintroital o transrectal en pacientes núbiles o en aquellas que por alguna razón anatómica o cultural no se pueda utilizar la vía transvaginal, requiriendo para el uso de estas vías el entrenamiento y la experiencia del médico examinador.

Como ya se mencionó antes, los criterios de Rotterdam establecen que la morfología del ovario poliquístico se corresponde con la presencia de al menos 12 folículos cuya medida debe ser entre 2-9 mm y/o un volumen ovárico incrementado  $\geq 10$  mL, destacando que la presencia de estos criterios en un solo ovario es suficiente para establecer el diagnóstico (42). Es importante establecer algunas consideraciones al realizar la evaluación. Si existe un folículo dominante de  $\geq 10$  mm o la presencia de un cuerpo lúteo se debe repetir la exploración en el próximo ciclo entre los 3-5 días. No se tomarán en cuenta la distribución folicular ni la ecogenicidad del estroma ovárico para el diagnóstico. Debemos realizar diagnóstico diferencial con el ovario multifolicular (OMF), en éste el tamaño es normal o ligeramente

aumentado y contiene 6 o más folículos mayores a 2 mm. Otros factores como la insulina podrían llevar a hiperplasia endometrial y cáncer. (45)

### **TRATAMIENTO PARA SOP:**

Se ha determinado que el estado nutricional y el peso corporal tienen efectos en la función reproductiva. El efecto de la desnutrición sobre la función ovárica, se observa en la amenorrea relacionada con la pérdida de peso, en el que hay una alteración en la secreción de la hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas (GnRH) y gonadotropinas hipofisarias; sin embargo, no se conocen claramente los mediadores humorales del efecto de la nutrición sobre el hipotálamo (46)

Hay evidencia que sugiere que el tejido adiposo juega un rol importante en el desarrollo y mantenimiento del SOP; la obesidad tiene profundos efectos sobre la fisiopatología y las manifestaciones clínicas del SOP por diferentes mecanismos que conducen a un exceso de andrógenos con incremento de la disponibilidad de andrógenos libres como consecuencia de alteraciones de la función de las células de la granulosa y del desarrollo folicular. (47)

Las pacientes obesas muestran mayor severidad en las manifestaciones metabólicas y de hiperandrogenismo, disfunción ovulatoria y disminución de las tasas de embarazo(59), la reducción moderada de peso determina una mejoría significativa en la regularidad menstrual, fertilidad y el hiperandrogenismo. (48)

### **PÉRDIDA DE PESO**

La obesidad es prevalente en mujeres con SOP, y se asocia con un empeoramiento de los síntomas. Mujeres con un índice de masa corporal (IMC) igual o mayor de 27 kg/m<sup>2</sup> son consideradas con obesidad de acuerdo al Consenso Mexicano.(49) La pérdida de peso de un 5-7% con respecto al basal produce un descenso en la concentración circulante de andrógenos, insulina y lípidos, lo cual se acompaña de una mejoría de la sintomatología y de las posibilidades de presentar ciclos ovulatorios.(50) Las dietas altas en proteínas pueden tener beneficios adicionales en cuanto a los parámetros endocrinos. (51)

### **TRATAMIENTO HORMONAL**

Los anticonceptivos hormonales combinados proveen varios beneficios en las pacientes con SOP. Restituyen los ciclos menstruales de manera eficiente y mejoran el hirsutismo en más del 60% de los casos, por su efecto inhibitor de la LH, lo que aumenta los niveles de SHBG (52). También suprimen el metabolismo de los andrógenos en las adrenales y disminuyen el número de receptores de la 5 $\alpha$ -reductasa en la piel, lo que beneficia al acné (53). El tratamiento debe iniciarse con dosis bajas que se incrementarán de acuerdo a las necesidades. Deben evitarse las formulaciones que contienen norgestrel y levonorgestrel por

su actividad androgénica (54). En general, las progestinas protegen al endometrio oponiéndose a los efectos proliferativos de los estrógenos, pero tienen un efecto negativo en los parámetros metabólicos ya que aumentan la resistencia a la insulina y los niveles de triglicéridos. (55)

### **AGENTES SENSIBILIZADORES DE LA INSULINA**

Está documentado que la disminución en los niveles de insulina mediante el uso de este grupo de fármacos se acompaña de una mejoría del cuadro clínico y de las anormalidades metabólicas. Particularmente, en mujeres obesas con SOP han demostrado ser efectivos y pudieran ser considerados dentro de las opciones de elección para el inicio del manejo. (56)

### **METFORMINA**

Es un agente anti-hiperglucemiante de la familia de las biguanudas. Actúa principalmente en el hígado inhibiendo parcialmente la gluconeogénesis, lo que reduce en un 17-25% la producción de glucosa y en el músculo esquelético donde incrementa la captación de glucosa estimulada por insulina en un 29% y disminuye la oxidación de los ácidos grasos en un 10-20%. Globalmente esta cadena de eventos provoca en los pacientes diabéticos una mejoría en los niveles de glucosa plasmática en ayuno a la vez que mantiene las concentraciones de insulina sin cambio o incluso con una tendencia a la baja como consecuencia de la mejoría en su accionar (57). En mujeres con SOP el metformín ha demostrado inducir la ovulación y mejorar las posibilidades de lograr un embarazo, incluso en pacientes sometidas a fertilización in vitro (58)(59). La combinación de metformín con anticonceptivos orales o acetato de ciproterona se ha acompañado de una mejoría en los parámetros clínicos y metabólicos. (60)(61)

### **TRATAMIENTO DE LA ANOVULACIÓN**

El citrato de clomifeno, solo o en combinación con la pérdida de peso, sigue siendo, dada su seguridad y simplicidad, el tratamiento de primera elección en la infertilidad de origen anovulatorio asociado al SOP. Actúa predominantemente como un antiestrógeno uniéndose a los receptores hipotalámicos, lo cual disminuye el mecanismo de retroalimentación negativa ejercida por los estrógenos endógenos. Esto aumenta la secreción de GnRH, la que a su vez estimula la secreción de LH y FSH. (62)

La administración de glucocorticoides a bajas dosis puede ser beneficiosa en las mujeres con anovulación hiperandrogénica (63). El mecanismo de acción implica la supresión de la síntesis de andrógenos suprarrenales, lo cual provoca una reducción de hasta el 40% del total de andrógenos circulantes (64). Igualmente, las dosis bajas de glucocorticoides pueden

aumentar la síntesis y secreción de FSH (65). Generalmente se inicia el tratamiento con dexametasona a dosis de 0.25 a 0.5 mg o prednisona 5 mg durante la noche junto con una progestina para inducir la menstruación antes de restituir el citrato de clomifeno. (66)

## **TRATAMIENTO QUIRÚRGICO**

La resección en cuña bilateral de los ovarios es un procedimiento quirúrgico que se realizó con éxito en pacientes con SOP durante muchos años. Provoca una reducción en los niveles de LH y producción de andrógenos, sin embargo, por las múltiples complicaciones y adherencias relacionadas con el procedimiento ha caído en desuso. Actualmente en casos seleccionados se recurre a la cauterización de los folículos con electrocoagulación. (67)

## **CONCLUSIONES:**

El SOP es de gran importancia por ser una de las patologías más frecuentes en las mujeres en edad reproductiva, y debido a comorbilidades que se presentan en el transcurso de la vida de las pacientes, independientemente de los signos y síntomas clásicos de presentación que motivaron la consulta. Han transcurrido alrededor de 80 años desde la primera descripción de esta patología y hasta el momento el diagnóstico de SOP sigue siendo un desafío. Se han producido algunos Consensos para poder generar una definición a esta patología, pero se mantienen en continua revisión. En el año 2012 se tomó la decisión de volver a utilizar la definición más amplia, "el Consenso de Rotterdam"; por consiguiente se incluyen, dentro del mismo diagnóstico, pacientes con diferentes formas de presentación clínica. Se conoce que los fenotipos hiperandrogénicos están ligados a un incremento en el compromiso metabólico, y se deben incrementar los controles y cuidados en este grupo. En la actualidad está en debate si el nombre de la patología, SOP, es el correcto. Algunos autores proponen cambiarlo, ya que lo consideran: confuso, dado que la poliquistosis ovárica parecería ser el signo principal o la causa de la patología; con repercusión negativa para las pacientes, que centran su atención en la presencia de quistes ováricos y, por último, no sería representativo de las reproductivas y complicaciones metabólicas asociadas. Finalmente, sabemos que el SOP es una patología de la que aún nos quedan muchos interrogantes por resolver (fisiopatología, genéticos, criterios diagnósticos, morbilidad y tratamiento). Consideramos fundamental el trabajo en conjunto entre diferentes especialidades médicas para el mejor control y seguimiento de estos paciente

## **REFERENCIAS:**

1. Síndrome del ovario poliquístico. [cited 2018 Jun 23]; Available from:

<http://www.sefertilidad.net/docs/grupos/endo/LibroOvario.pdf>

2. Revista Mexicana de Medicina Reproductiva S, Francisco de la Jara Díaz J, Ortega González C. Síndrome de ovario poliquístico. Rev Mex Med la Reprod Vol [Internet]. 2011 [cited 2018 Jun 23];4(2). Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/reproduccion/mr-2011/mr112b.pdf>
3. Glándula hipófisis - EcuRed [Internet]. [cited 2018 Jun 22]. Available from: [https://www.ecured.cu/Glándula\\_hipófisis](https://www.ecured.cu/Glándula_hipófisis)
4. Database of Scientific Journals [Internet]. [cited 2018 Jun 22]. Available from: [https://www.omicsonline.org/scientific-journals.php?gclid=Cj0KCQjwvLLZBRDrARIsADU6ojBj8Yuk48--Va5v-2ydIHwT1\\_RdFxd47IcXSEL3PwPkvrIncBv2IyUaApBvEALw\\_wcB](https://www.omicsonline.org/scientific-journals.php?gclid=Cj0KCQjwvLLZBRDrARIsADU6ojBj8Yuk48--Va5v-2ydIHwT1_RdFxd47IcXSEL3PwPkvrIncBv2IyUaApBvEALw_wcB)
5. Prolactina alta (hiperprolactinemia) – PROLACTINA [Internet]. [cited 2018 Jun 22]. Available from: <https://www.prolactina.org/prolactina-alta-hiperprolactinemia/>
6. Sociedad Argentina de Investigación Clínica. CE, Intebi AD, Bengolea S V., Hermes R, Spinedi E. Medicina: organo de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica. [Internet]. Vol. 63, Medicina (Buenos Aires). La Sociedad; 2003 [cited 2018 Jun 22]. 704-710 p. Available from: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0025-76802003000600004](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802003000600004) [Accessed 11 Apr. 2018].
7. Botella Carretero JI, Lledín Barbancho MD, Valero González M a., Varela DaCosta C. Anales de medicina interna. [Internet]. Vol. 18, Anales de Medicina Interna. Arán Ediciones, S.A; 2001 [cited 2018 Jun 22]. 48-56 p. Available from: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-71992001000300012](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992001000300012)
8. ovarios poliquísticos – Cómo entender a tu endocrino. [Internet]. [cited 2018 Jun 22]. Available from: <https://comoentenderatuendocrino.wordpress.com/tag/ovarios-poliquisticos/>
9. Síndrome de ovario poliquístico | womenshealth.gov [Internet]. [cited 2018 Jun 22]. Available from: <https://espanol.womenshealth.gov/a-z-topics/polycystic-ovary-syndrome>
10. Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP), qué es y causas - Salud al día [Internet]. [cited 2018 Jun 22]. Available from: <https://www.webconsultas.com/salud-al-dia/sindrome-de-ovario-poliquistico-sop/sindrome-de-ovario-poliquistico-sop-8435>
11. ¿Que Es El SOP? ~ Asociacion Española Síndrome De Ovarios Poliquisticos [Internet]. [cited 2018 Jun 22]. Available from: <https://aesospain.org/sop/que-es-el-sop/>
12. El Síndrome de Ovarios Poliquísticos desde una Perspectiva Dermatológica [Internet]. [cited 2018 Jun 22]. Available from: <http://www.bago.com/BagoArg/Biblio/dermaweb142.htm>
13. Diamanti-Kandarakis E, Baillargeon J-P, Luorno MJ, Jakubowicz DJ, Nestler JE. A Modern Medical Quandary: Polycystic Ovary Syndrome, Insulin Resistance, and Oral Contraceptive Pills. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2003 May [cited 2018 Jun 22];88(5):1927–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12727935>
14. Examen del sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEA): MedlinePlus enciclopedia médica [Internet]. [cited 2018 Jun 22]. Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003717.htm>
15. Androstenediona - VALORES NORMALES [Internet]. [cited 2018 Jun 22]. Available from: <http://www.valoresnormales.com/a/androstenediona>
16. Síndrome de Ovario Poliquístico se agravaría por el estrés [Internet]. [cited 2018 Jun 22]. Available from: <http://noticias.med.uchile.cl/2007/noviembre/1553-sindrome-de->

ovario-poliquistico-se-agravaría-por-el-estres.html

17. Kaur R, Kaur T, Kaur A. Genetic association study from North India to analyze association of CYP19A1 and CYP17A1 with polycystic ovary syndrome. *J Assist Reprod Genet* [Internet]. 2018 Mar 22 [cited 2018 Jun 22]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29564739>
18. Rui W, Sheng Y, Hu R, Miao Y, Han Y, Guo X, et al. Association of Single Nucleotide Polymorphisms in the CYP19A1 Gene with Female Pattern Hair Loss in a Chinese Population. *Dermatology* [Internet]. 2015 Jul 24 [cited 2018 Jun 22];231(3):239–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26228318>
19. Afifi L, Saeed L, Pasch LA, Huddleston HG, Cedars MI, Zane LT, et al. Association of ethnicity, Fitzpatrick skin type, and hirsutism: A retrospective cross-sectional study of women with polycystic ovarian syndrome. *Int J women's dermatology* [Internet]. 2017 Mar [cited 2018 Jun 22];3(1):37–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28492053>
20. Petry CJ, Ong KK, Michelmore KF, Artigas S, Wingate DL, Balen AH, et al. Association of aromatase (CYP 19) gene variation with features of hyperandrogenism in two populations of young women. *Hum Reprod* [Internet]. 2005 Jul 1 [cited 2018 Jun 22];20(7):1837–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15802318>
21. Echiburú B, Pérez-Bravo F, Maliqueo M, Sánchez F, Crisosto N, Sir-Petermann T. Polymorphism T → C (-34 base pairs) of gene CYP17 promoter in women with polycystic ovary syndrome is associated with increased body weight and insulin resistance: a preliminary study. *Metabolism* [Internet]. 2008 Dec [cited 2018 Jun 22];57(12):1765–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19013303>
22. Witchel SF, Kahsar-Miller M, Aston CE, White C, Azziz R. Prevalence of CYP21 mutations and IRS1 variant among women with polycystic ovary syndrome and adrenal androgen excess. *Fertil Steril* [Internet]. 2005 Feb [cited 2018 Jun 22];83(2):371–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15705377>
23. JONES M, ITALIANO L, WILSON S, MULLIN B, MEAD R, DUDBRIDGE F, et al. Polymorphism in HSD17B6 is associated with key features of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* [Internet]. 2006 Nov [cited 2018 Jun 22];86(5):1438–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17070195>
24. Ke L, Che Y-N, Cao Y, Wu X-K, Hu Y-L, Sun H, et al. Polymorphisms of the HSD17B6 and HSD17B5 Genes in Chinese Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Women's Heal* [Internet]. 2010 Dec [cited 2018 Jun 22];19(12):2227–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21039282>
25. Ju R, Wu W, Fei J, Qin Y, Tang Q, Wu D, et al. Association analysis between the polymorphisms of HSD17B5 and HSD17B6 and risk of polycystic ovary syndrome in Chinese population. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2015 Feb 6 [cited 2018 Jun 22];172(3):227–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25422294>
26. Sang Q, Zhang S, Zou S, Wang H, Feng R, Li Q, et al. Quantitative analysis of follistatin (FST) promoter methylation in peripheral blood of patients with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2013 Feb [cited 2018 Jun 22];26(2):157–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23265961>
27. Teede H, Ng S, Hedger M, Moran L. Follistatin and activins in polycystic ovary syndrome: Relationship to metabolic and hormonal markers. *Metabolism* [Internet]. 2013 Oct [cited 2018 Jun 22];62(10):1394–400. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23768911>
28. Pignatelli D. Non-Classic Adrenal Hyperplasia due to the Deficiency of 21-Hydroxylase and Its Relation to Polycystic Ovarian Syndrome. In 2012 [cited 2018 Jun 22]. p. 158–

70. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/342179>
29. Wu C, Wei K, Jiang Z.  $5\alpha$ -reductase activity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. 2017 Mar 27 [cited 2018 Jun 22];15(1):21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28347315>
  30. Trivax B, Azziz R. An Update on Polycystic Ovary Syndrome [Internet]. Vol. 00, *Gynecological Endocrinology*. 2007 [cited 2018 Jun 21]. Available from: <http://www.touchendocrinology.com/articles/update-polycystic-ovary-syndrome>
  31. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* [Internet]. 2004 Jan [cited 2018 Jun 21];81(1):19–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14711538>
  32. Merino P, Schulin-Zeuthen C, Codner E. Diagnóstico del Síndrome de Ovario Poliquístico: nuevos fenotipos, nuevas incógnitas. *Rev Med Chil* [Internet]. 2009 Aug [cited 2018 Jun 21];137(8):1071–80. Available from: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872009000800012&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872009000800012&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
  33. Escobar-Morreale HF, Asunción M, Calvo RM, Sancho J, San Millán JL. Receiver operating characteristic analysis of the performance of basal serum hormone profiles for the diagnosis of polycystic ovary syndrome in epidemiological studies. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2001 Nov [cited 2018 Jun 21];145(5):619–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11720881>
  34. Cho LW, Kilpatrick ES, Jayagopal V, Diver MJ, Atkin SL. Biological variation of total testosterone, free androgen index and bioavailable testosterone in polycystic ovarian syndrome: implications for identifying hyperandrogenaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2007 Sep 20 [cited 2018 Jun 21];0(0):071031175658001–??? Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17888022>
  35. Mortensen M, Rosenfield RL, Littlejohn E. Functional Significance of Polycystic-Size Ovaries in Healthy Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2006 Oct [cited 2018 Jun 21];91(10):3786–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16895960>
  36. Merino PM, Schulin-Zeuthen PC, Cannoni BG, Conejero RC. Síndrome de ovario poliquístico: diagnóstico en la adolescencia. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2018 Jun 21];26(1):88–93. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864015000140>
  37. Fraser IS, Critchley HOD, Munro MG, Broder M. Can we achieve international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding? †. *Hum Reprod* [Internet]. 2007 Mar 1 [cited 2018 Jun 21];22(3):635–43. Available from: <http://academic.oup.com/humrep/article/22/3/635/608834/Can-we-achieve-international-agreement-on>
  38. Menstruation in Girls and Adolescents: Using the Menstrual Cycle as a Vital Sign. *Pediatrics* [Internet]. 2006 Nov 1 [cited 2018 Jun 21];118(5):2245–50. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2006-2481>
  39. Welt CK, Arason G, Gudmundsson JA, Adams J, Palsdóttir H, Gudlaugsdóttir G, et al. Defining Constant *Versus* Variable Phenotypic Features of Women with Polycystic Ovary Syndrome Using Different Ethnic Groups and Populations. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2006 Nov [cited 2018 Jun 21];91(11):4361–8. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2006-1191>
  40. Gryngarten M, Bedecarràs P, Ayuso S, Bergadà C, Campo S, Escobar ME. Clinical

- Assessment and Serum Hormonal Profile in Prepubertal Hypertrichosis. *Horm Res* [Internet]. 2000 [cited 2018 Jun 21];54(1):20–5. Available from: <http://www.online.karger.com/doi/10.1159/000053225>
41. Slayden S. Hyperandrogenemia in patients presenting with acne. *Fertil Steril* [Internet]. 2001 May [cited 2018 Jun 21];75(5):889–92. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028201017010>
  42. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Utility, Limitations, and Pitfalls in Measuring Testosterone: An Endocrine Society Position Statement. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2007 Feb [cited 2018 Jun 21];92(2):405–13. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2006-1864>
  43. Vargas-Carrillo MA, Sánchez-Buenfil G, Herrera-Polanco J, Vargas-Ancona L. Síndrome de ovarios poliquísticos: abordaje diagnóstico y terapéutico. *Rev Biomed* [Internet]. [cited 2018 Jun 21];14(14):191–203. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revbio/bio-2003/bio033g.pdf>
  44. Sir-Petermann T, Maliqueo Y M, Pérez-Bravo F, Angel B B, Carvajal P F, del Solar P MP, et al. Síndrome de ovario poliquístico: la importancia de establecer su diagnóstico. *Rev Med Chil* [Internet]. 2001 Jul [cited 2018 Jun 21];129(7):805–12. Available from: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872001000700015&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872001000700015&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
  45. Alejandra Ortiz Núñez D, Hernández Marín I, Ayala AR. Sensibilizantes de la insulina en el tratamiento del ovario poliquístico Artículo de revisión. 2005 [cited 2018 Jun 22];73(6). Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/ginobs/mex/gom-2005/gom056f.pdf>
  46. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DIW, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod* [Internet]. 2010 Feb 1 [cited 2018 Jun 22];25(2):544–51. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article-lookup/doi/10.1093/humrep/dep399>
  47. de Medicina Reproductiva S, Francisco de la Jara Díaz J, Ortega González C. Síndrome de ovario poliquístico. *Rev Mex Med la Reprod Vol* [Internet]. 2011 [cited 2018 Jun 22];4(2). Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/reproduccion/mr-2011/mr112b.pdf>
  48. Azziz R, Adashi EY. Stein and Leventhal: 80 years on. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2016 Feb [cited 2018 Jun 22];214(2):247.e1-247.e11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26704896>
  49. Vargas-Carrillo MA, Sánchez-Buenfil G, Herrera-Polanco J, Vargas-Ancona L. Síndrome de ovarios poliquísticos: abordaje diagnóstico y terapéutico. *Rev Biomed* [Internet]. [cited 2018 Jun 22];14(14):191–203. Available from: <http://www.revbiomed.uady.mx/pdf/rb031437.pdf>
  50. Balen A, Rajkowska M. Polycystic ovary syndrome--a systemic disorder? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2003 Apr [cited 2018 Jun 22];17(2):263–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12758099>
  51. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Tomlinson L, Norman RJ, Norman RJ. Dietary Composition in Restoring Reproductive and Metabolic Physiology in Overweight Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2003 Feb [cited 2018 Jun 22];88(2):812–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12574218>
  52. Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC. The Insulin-Related Ovarian Regulatory System in Health and Disease. *Endocr Rev* [Internet]. 1999 Aug [cited 2018

- Jun 22];20(4):535–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10453357>
53. Bledsoe MB, Cobin RH, Futterweit W, Goldzieher JW, Petak SM, Smith KD, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS MEDICAL GUIDELINES FOR CLINICAL PRACTICE FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HYPERANDROGENIC DISORDERS. 120 *Endocr Pract* [Internet]. 2001 [cited 2018 Jun 22];7(2). Available from: <https://www.aace.com/files/hyper-androgenism-2001.pdf>
  54. Sociedad Colombiana de Obstetricia y Ginecología. C, Vergara-Quintero F, Díaz-Yúnez I. Revista colombiana de obstetricia y ginecología. [Internet]. Vol. 64, Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología. Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología; 2013 [cited 2018 Jun 22]. 190-198 p. Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-74342013000200009](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74342013000200009)
  55. Azziz R, Adashi EY. Stein and Leventhal: 80 years on. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2016 Feb [cited 2018 Jun 22];214(2):247.e1-247.e11. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937815025132>
  56. Nepelska M, Munn S, Landesmann B. AOP Title PPAR $\alpha$  activation in utero leading to impaired fertility in males Short name: PPAR $\alpha$  activation leading to impaired fertility Summary of the AOP. [cited 2018 Jun 22]; Available from: <https://aopwiki.org/wiki/images/f/f9/Aop18-Snapshot-REV-September2015.pdf>
  57. Caro C, Fuhrer J, Sáez R, Rubio V, Moreno L, Cumsille M. EFECTOS DE LA METFORMINA EN EL SINDROME DE OVARIO POLIQUISTICO ASOCIADO A INSULINO RESISTENCIA. *Rev Chil Obstet Ginecol* [Internet]. 2002 [cited 2018 Jun 22];67(1):34–40. Available from: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-75262002000100007&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262002000100007&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
  58. Ibáñez L, Valls C, Ferrer A, Marcos MV, Rodríguez-Hierro F, de Zegher F. Sensitization to Insulin Induces Ovulation in Nonobese Adolescents with Anovulatory Hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2001 Aug [cited 2018 Jun 22];86(8):3595–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11502783>
  59. Batukan C, Baysal B. Metformin improves ovulation and pregnancy rates in patients with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2001 Aug [cited 2018 Jun 22];265(3):124–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11561739>
  60. Elter K, Imir G, Durmusoglu F. Clinical, endocrine and metabolic effects of metformin added to ethinyl estradiol-cyproterone acetate in non-obese women with polycystic ovarian syndrome: a randomized controlled study. *Hum Reprod* [Internet]. 2002 Jul [cited 2018 Jun 22];17(7):1729–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12093831>
  61. Ibáñez L, Valls C, Ferrer A, Ong K, Dunger DB, de Zegher F. Additive Effects of Insulin-Sensitizing and Anti-Androgen Treatment in Young, Nonobese Women with Hyperinsulinism, Hyperandrogenism, Dyslipidemia, and Anovulation. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2002 Jun [cited 2018 Jun 22];87(6):2870–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12050266>
  62. Azargoan A, Ghorbani R, Faraji Z. Effects of simvastatin pretreatment on clomiphene response in clomiphene - resistant women with polycystic ovary syndrome. *J Fam Reprod Heal* [Internet]. 2013 Dec [cited 2018 Jun 22];7(4):165–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24971120>
  63. Singh KB, Dunnihoo DR, Mahajan DK, Bairnsfather LE. Clomiphene-dexamethasone treatment of clomiphene-resistant women with and without the polycystic ovary syndrome. *J Reprod Med* [Internet]. 1992 Mar [cited 2018 Jun 22];37(3):215–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1564704>

64. Isaacs JD, Lincoln SR, Cowan BD. Extended clomiphene citrate (CC) and prednisone for the treatment of chronic anovulation resistant to CC alone. *Fertil Steril* [Internet]. 1997 Apr [cited 2018 Jun 22];67(4):641–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9093187>
65. Joffe H, Taylor AE, Hall JE. EDITORIAL: Polycystic Ovarian Syndrome—Relationship to Epilepsy and Antiepileptic Drug Therapy. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2001 Jul 1 [cited 2018 Jun 22];86(7):2946–9. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem.86.7.7788>
66. Katz M, Carr PJ, Cohen BM, Millar RP. Hormonal effects of wedge resection of polycystic ovaries. *Obstet Gynecol* [Internet]. 1978 Apr [cited 2018 Jun 23];51(4):437–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/662227>
67. Teresa Dra SP, Jessica Dra PR, Amiram MN. Síndrome de ovario poliquístico. diagnóstico y manejo. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2013 [cited 2018 Jun 23];24:818–26. Available from: [https://ac.els-cdn.com/S0716864013702293/1-s2.0-S0716864013702293-main.pdf?\\_tid=1deff39b-88f1-43fc-b3d7-8cbcd5406c4a&acdnat=1529791853\\_0e0f5c879a36337a4702abb6a00cfb08](https://ac.els-cdn.com/S0716864013702293/1-s2.0-S0716864013702293-main.pdf?_tid=1deff39b-88f1-43fc-b3d7-8cbcd5406c4a&acdnat=1529791853_0e0f5c879a36337a4702abb6a00cfb08)