

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS Y SU RELACIÓN CON EL SÍNDROME  
DE OVARIO POLIQUÍSTICO**

**MONOGRAFÍA**

PRESENTADA A LA HONORABLE JUNTA DIRECTIVA DE LA FACULTAD DE  
CIENCIAS MÉDICAS DE LA UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA.

**María Fernanda Maldonado Quezada**

**Dania Odeth Monroy Linares**

**Médico y Cirujano**

Guatemala, septiembre 2020

El infrascrito Decano y el Coordinador de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG-, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que:

Las estudiantes:

1. MARÍA FERNANDA MALDONADO QUEZADA 201210128 2321283830101
2. DANIA ODETH MONROY LINARES 201210144 2320201242001

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, y habiendo presentado el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA, titulado:

**MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS Y SU RELACIÓN  
CON EL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO**

Trabajo asesorado por la Dra. Liza María Arias Torres y revisado por la Dra. Mónica Ninet Rodas González, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firman y sellan la presente:

**ORDEN DE IMPRESIÓN**

En la Ciudad de Guatemala, el veintitrés de septiembre del dos mil veinte



César Oswaldo García García  
Coordinador

  
  
Vo.Bo.  
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva  
Decano

FACULTAD DE  
CIENCIAS MÉDICAS  
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva  
DECANO

El infrascrito Coordinador de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que las estudiantes:

1. MARÍA FERNANDA MALDONADO QUEZADA 201210126 2321283830101
2. DANIA ODETH MONROY LINARES 201210144 2320201242001

Presentaron el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA, titulado:

MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS Y SU RELACIÓN  
CON EL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

El cual ha sido revisado y aprobado como profesora de esta Coordinación: Dra. Mónica Ninet Rodas González y, al establecer que cumplen con los requisitos establecidos por esta Coordinación, se les AUTORIZA continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General. Dado en la Ciudad de Guatemala, el veintitrés de septiembre del año dos mil veinte.



“... Y ENSEÑAD A TODOS”

Dr. C. César Oswaldo García García  
Coordinador

Guatemala, 23 de septiembre del 2020

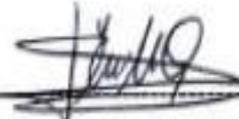
Doctor  
César Oswaldo García García  
Coordinador de la COTRAG  
Facultad de Ciencias Médicas  
Universidad de San Carlos de Guatemala  
Presente

Dr. García:

Le informamos que nosotros:

1. MARÍA FERNANDA MALDONADO QUEZADA

2. DANIA ODETH MONROY LINARES

  
Dania Monroy Linares

Presentamos el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA titulado:

**MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS Y SU RELACIÓN  
CON EL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO**

Del cual la asesora y la revisora se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

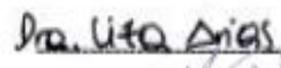
**FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES**

Asesora: Dra. Liza María Arias Torres

Revisora: Dra. Mónica Ninet Rodas González

Reg. de personal \_\_\_\_\_

Dra. Liza Arias  
Dermatóloga  
C.C. 16.578


Dra. Liza Arias Torres  
Medicina y Odontología  
C.C. 17.804

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios por siempre estar presente en cada etapa de nuestras vidas y por brindarnos las fuerzas para culminar con esta faceta. A nuestros padres por sus incontables sacrificios, amor y apoyo incondicional. A nuestros hermanos por ser nuestro soporte en muchas ocasiones y por siempre alentarnos a seguir adelante. A nuestros abuelos por enseñarnos que con trabajo y dedicación los sueños se hacen realidad. A nuestros amigos que nos acompañaron en cada etapa de esta hermosa carrera.

## Índice

Introducción.....	i
Planteamiento del problema.....	iv
Objetivos.....	vi
Métodos y técnicas.....	vii
Contenido temático	
Capítulo 1: Generalidades.....	1
Capítulo 2: Factores de riesgo.....	13
Capítulo 3: Manifestaciones sistémicas y dermatológicas.....	24
Capítulo 4: Diagnóstico y tratamiento.....	35
Capítulo 5: Análisis.....	48
Conclusiones.....	53
Recomendaciones.....	55
Referencias bibliográficas.....	56
Anexos.....	63
Índices accesorios.....	71
Siglarío.....	72



### **De la responsabilidad del trabajo de graduación:**

El autor o autores, es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran.

## **PRÓLOGO**

El síndrome de ovario poliquístico (SOP), descrito inicialmente por Stein y Leventhal en 1935, es en la actualidad la patología endocrino-metabólica más frecuente en la mujer en edad reproductiva. Dicha enfermedad se caracteriza por ocasionar alteraciones cutáneas, dentro de las que destacan hirsutismo, acné, seborrea, alopecia androgénica y acantosis nigricans; las cuales son consideradas un pilar fundamental en el diagnóstico oportuno del síndrome. Este estudio, cuyo objetivo es determinar las características de las manifestaciones dermatológicas y su relación con (SOP), consiste en una propuesta narrada en 5 capítulos, que se basa en los conocimientos actuales sobre este tema, permitiendo al lector una mejor comprensión de la patología.

Dr. Álvaro Edmundo Monroy Vanegas

# INTRODUCCIÓN

La piel es el órgano más extenso del cuerpo y constituye el sitio en el que con frecuencia se manifiestan enfermedades internas.<sup>1</sup> Tal es el caso del síndrome de ovario poliquístico (SOP), que consiste en una patología heterogénea multisistémica, cuyo diagnóstico puede ser realizado a través de los criterios de Rotterdam, combinando características clínicas, bioquímicas y ultrasonográficas. Estos criterios confirman el síndrome con al menos dos de los siguientes hallazgos: oligomenorrea/amenorrea, hiperandrogenismo y ovarios poliquísticos (diagnosticado mediante ecografía).<sup>2</sup> Esta enfermedad es muy frecuente en la mujer en edad reproductiva, con una prevalencia del 2.2 % – 22.5 % a nivel mundial.<sup>3</sup>

Entre las principales manifestaciones cutáneas que se presentan en (SOP), se encuentra el hirsutismo, con un 60 % de prevalencia; constituyendo la principal manifestación clínica de este síndrome.<sup>4</sup> El acné es otra de las alteraciones dermatológicas que afecta a las pacientes con diagnóstico de (SOP) con mayor frecuencia, estimando que aproximadamente un 53 % lo padecen, presentándose en cara, cuello, tórax y espalda superior.<sup>5</sup>

Otros de los signos dermatológicos provocados por esta patología, incluye a la acantosis nigricans. Esta manifestación se caracteriza por ser un trastorno que se presenta hasta en un 50 % de pacientes obesas con diagnóstico de (SOP)<sup>6</sup> y es causada por la hiperandrogenemia con resistencia a insulina, características de este trastorno.<sup>7</sup> La piel seborreica, definida como el aumento patológico de las secreciones por las glándulas sebáceas de la piel, se encuentra hasta en un 35 % de estas pacientes.<sup>5</sup> La alopecia androgénica definida como la pérdida o adelgazamiento progresivo del cabello,<sup>4</sup> es un signo clínico presentado en el 33 % de las pacientes con diagnóstico de (SOP).<sup>5</sup> Todas estas manifestaciones producen un efecto negativo inmediato sobre la salud mental de la paciente, y, a largo plazo, complicaciones que afectan varios sistemas desencadenando secuelas crónicas.<sup>8</sup>

La patogenia del (SOP) aún es incierta, sin embargo, se considera un trastorno en el cual interactúan principalmente factores de riesgo genéticos y ambientales. También ejercen un rol importante los factores epigenéticos e inmunológicos.<sup>8</sup>

Además, este síndrome está marcado por tres tipos de alteraciones sistémicas que se relacionan entre sí: a) disfunción neuroendocrina, representada por una hipersecreción de hormona luteinizante, b) trastornos metabólicos; manifestados por resistencia insulínica e hiperinsulinemia y c) alteraciones de la esteroidogénesis y la foliculogénesis ovárica.<sup>9</sup>

Los criterios diagnósticos de (SOP) han estado sujetos a modificaciones con el paso del tiempo; sin embargo, la evidencia de hiperandrogenismo clínico expresado a través de los desórdenes dermatológicos presentados en este grupo de pacientes, son clave para el diagnóstico oportuno de la patología. Estas alteraciones cutáneas representan un alto número de consultas médicas; por lo tanto, las pruebas complementarias son necesarias para descartar diagnósticos diferenciales de disovulación o hiperandrogenismo.<sup>10</sup>

El tratamiento de (SOP) amerita un enfoque multidisciplinario e individualizado. Los cambios en el estilo de vida son un pilar fundamental en el manejo de este trastorno, por lo que se recomienda a las pacientes que presentan sobrepeso u obesidad una reducción del (IMC) y ejercicio físico; esto se ve relacionado a un restablecimiento de la regularidad menstrual y un mejoramiento del cuadro clínico.<sup>2</sup>

Adicionalmente a la adaptación de un estilo de vida saludable, existen terapias sistémicas y locales para tratar las diferentes manifestaciones del síndrome. Los anticonceptivos hormonales combinados (ACOS) emplean un papel primordial en el tratamiento farmacológico de (SOP), ya que suprimen la secreción de andrógenos ováricos al inhibir las gonadotropinas, reduciendo las manifestaciones clínicas del hiperandrogenismo.<sup>11</sup>

Sin embargo, a causa del uso de (ACOS), se han identificado efectos negativos sobre la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de los hidratos de carbono y lípidos. También se ven relacionados a un incremento de tromboembolismo venoso, especialmente en pacientes con sobrepeso u obesidad.<sup>11</sup>

Otras terapias utilizadas en el (SOP) son los fármacos antiandrogénicos y los fármacos sensibilizadores de insulina, como la metformina.<sup>2</sup>

Entre los tratamientos tópicos se incluyen depilación láser e hidrocortisona, en las pacientes que presentan hirsutismo, y minoxidil para estimular el crecimiento del cabello en los cuadros de alopecia.<sup>2</sup>

Son muchas las consecuencias sistémicas de este síndrome hacia la salud de las pacientes que lo padecen, entre las que cabe destacar apnea obstructiva del sueño, esteatohepatitis no alcohólica y trastornos psiquiátricos como ansiedad, depresión y alteración de la conducta alimenticia. También aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular, hipertensión, dislipidemia, e intolerancia a la glucosa; así como mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2. Además, se han reportado diferencias estadísticas que demuestran una

prevalencia de 6.4 % de infertilidad para la población general versus un 25.3 % para pacientes con diagnóstico de (SOP).<sup>10</sup>

Con base en los hechos recabados, se evidencia la importancia de conocer la clínica que nos guía hacia el diagnóstico de (SOP). Esto con el fin de identificar las morbilidades asociadas, logrando un manejo anticipado y evitar o retrasar la aparición de enfermedades relacionadas a la fisiopatología de este síndrome, además de determinar las características epidemiológicas, de los factores de riesgo, diagnósticas y terapéuticas en pacientes con manifestaciones dermatológicas asociadas a (SOP).

El diseño de esta investigación es descriptivo/interpretativo y es redactada en 5 capítulos de contenido y análisis; con la finalidad de obtener una mejor comprensión del tema en todas sus dimensiones. El objetivo de estructurar de esta manera el contenido, es lograr unificar los conocimientos para exponer la complejidad en el estudio de la patología, tanto en Guatemala como en el resto de los países. Así motivar a los profesionales de la salud a detectar tempranamente las características clínicas de (SOP) y brindar un manejo oportuno y eficaz, retrasando o evitando el apareamiento de trastornos asociados.

# PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

## Descripción del problema

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP), es una patología compleja, de carácter heterogéneo, que requiere de un diagnóstico y manejo multidisciplinario. Descrito por primera vez en el año 1935 por los científicos por Irving Stein y Michael Leventhal.<sup>12</sup>

Este síndrome ha sido planteado como la endocrinopatía más frecuente en mujeres en edad fértil, con una prevalencia general alta, del 2.2 % – 22.5 % a nivel mundial, según estudios recientes.<sup>3</sup>

Los profesionales de la salud deben identificar la clínica característica de dicha patología, por lo que es importante tener en cuenta que dentro de los principales motivos de consulta están las manifestaciones dermatológicas. Estas en su mayoría son a consecuencia del exceso de andrógenos libres e hiperinsulinemia.<sup>8</sup> Exponiendo así la clínica cutánea más frecuente: hirsutismo, acné, seborrea, acantosis nigricans y alopecia.<sup>5</sup>

Se han documentado cambios dermatológicos por hiperandrogenismo, con una prevalencia del 65 – 70 % en mujeres con (SOP).<sup>5</sup> Sin embargo, esta varía dependiendo la geografía, raza, etnia, edad y criterios diagnósticos utilizados. Lo cual hace evidente el posible retraso en la detección de casos.<sup>13</sup>

Se ha descrito el (SOP) como un síndrome con bases genéticas y epigenéticas, influenciado por factores ambientales, estilos de vida, economía<sup>13</sup> y toxicología.<sup>14</sup> La progenie de las pacientes femeninas con esta enfermedad, se verá afectada y con mayor probabilidad de presentar enfermedades metabólicas o reproductivas concomitantes.<sup>13</sup>

Asimismo, cabe destacar que se produce una complejidad de procesos bioquímicos que originan los variados efectos sistémicos característicos de la patología. Los cuales contribuyen en el desarrollo de patologías como diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular y/o hipertensión arterial.<sup>15</sup>

En la actualidad, al hacer uso de los *criterios de Rotterdam*, por su alta sensibilidad para el diagnóstico, se debe cumplir con al menos 2 de 3 criterios. Siendo conformados por

oligoovulación y/o anovulación crónica, hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico y diagnóstico ecográfico que indique morfología de ovarios poliquísticos.<sup>8</sup>

Sin embargo, se han llevado a cabo dos conferencias más, aceptadas para el diagnóstico. Los *criterios de NIH (1990)* y criterios del consenso de la *Sociedad de Exceso Androgénico y (SOP) (2006)*. Por lo tanto, esto crea conflicto para su detección y manejo.<sup>16</sup>

Un enfoque individualizado es primordial para tratar a las pacientes con (SOP), para lo cual se debe tener en cuenta que este se basa en los deseos de concebir de las consultantes. Se establecen los cambios en estilos de vida y medidas terapéuticas tanto locales como sistémicas, así sean necesarias.<sup>17</sup>

Es relevante para la sociedad entender que, por la complejidad de esta patología, se debe considerar el impacto económico que esta provoca desde la primer consulta, detección, manejo y seguimiento posterior.<sup>18</sup> Es lamentable que en la actualidad no se cuente con estudios que valoren la pérdida monetaria que representa, tanto a nivel mundial como en Guatemala.

## **Delimitación del problema**

Se tiene el objeto de estudiar, analizar y describir las características de las manifestaciones dermatológicas y su relación con el síndrome de ovario poliquístico, haciendo énfasis en la importancia de los precedentes que conllevan a esta patología. Ya que se desea reconocer la historia, epidemiología, factores de riesgo, manifestaciones cutáneas y sistémicas, métodos diagnósticos y tratamiento utilizado. Para determinar el comportamiento de esta patología y su impacto en la sociedad. Esto con base en la búsqueda y revisión de estudios realizados a lo largo de los últimos 5 años.

## **Pregunta de investigación**

Por lo explicado anteriormente, en esta monografía se desea dar respuesta al siguiente cuestionamiento. ¿Cuáles son las características de las manifestaciones dermatológicas y su relación con el síndrome de ovario poliquístico?

# OBJETIVOS

## Objetivo general

Determinar las características de las manifestaciones dermatológicas y su relación con el síndrome de ovario poliquístico (SOP).

## Objetivos específicos

1. Describir las características epidemiológicas de las pacientes con manifestaciones dermatológicas y su relación con (SOP).
2. Identificar los factores de riesgo de las pacientes con manifestaciones dermatológicas asociadas a diagnóstico de (SOP).
3. Determinar las manifestaciones dermatológicas y sistémicas asociadas a (SOP).
4. Reconocer las características diagnósticas y terapéuticas usadas en pacientes con (SOP).

## MÉTODOS Y TÉCNICAS

Se llevó a cabo una monografía de compilación y diseño descriptivo, empleando el método científico para responder la pregunta de investigación propuesta al inicio de la monografía, a través de la síntesis de literatura publicada.

Con la búsqueda de información empleada para la realización de esta monografía se pretende proporcionar la mejor evidencia disponible actualmente, por lo que se hace uso de literatura publicada en los últimos 5 años. Los motores de búsqueda de las publicaciones a utilizar son: Medline, EBSCO Host, Scielo, PubMed, Google Scholar, Cochrane, MESH, y Medigraphic.

Las fuentes de información bibliográficas primarias contempladas incluyen informes científicos, artículos de revistas científicas, publicaciones oficiales de instituciones científicas de renombre, opiniones de expertos, entre otros. Las fuentes de información bibliográficas secundarias utilizadas incluyen literatura gris y las disponibles en centros de documentación, empleando las ediciones más recientes del título en cuestión.

### **Criterios de búsqueda**

Se realiza la búsqueda ejecutando principalmente los siguientes Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS): “Síndrome de ovarios poliquísticos”, “Hiperandrogenismo” y “Anovulación crónica”. Estos descriptores se especifican tanto en inglés como en español, dependiendo el idioma principal de la base de datos en cuestión. Los DeCS se relacionan por medio de los operadores lógicos “AND”, “OR” y “NOT” para evitar los resultados no relacionados con el síndrome de ovarios poliquísticos.

Asimismo, se hace uso de calificadores con el objetivo de precisar los resultados requeridos. Los calificadores utilizados son los siguientes: “definición”, “genética”, “epidemiología”, “factores de riesgo”, “historia”, “diagnóstico”, “tratamiento” y, “manifestaciones dermatológicas y sistémicas”.

## **Procesamiento y análisis de datos**

Los recursos bibliográficos identificados son evaluados, analizados y clasificados a través del uso de niveles de evidencia científica según el “Artículo Especial. Jerarquización de la evidencia. Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual.” de la Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

La realización de esta monografía permite, por último, sintetizar los datos obtenidos, buscando similitudes y discrepancias entre los diferentes resultados publicados; con lo que se llega a la creación de argumentos y conclusiones válidas sobre las manifestaciones dermatológicas y su relación con el síndrome de ovario poliquístico.

# CAPÍTULO 1. GENERALIDADES

## SUMARIO

- Historia
- Definición
- Epidemiología

El síndrome de ovario poliquístico es la endocrinopatía más frecuente en la mujer en edad reproductiva. Debido a su presentación clínica heterogénea y a su origen multifactorial, esta patología ha estado sujeta a diversas investigaciones a lo largo de la historia, con el fin de establecer no solo la prevalencia del síndrome en las distintas poblaciones, sino también la definición que ayude al profesional de salud a realizar un diagnóstico certero de la enfermedad, con base en un conocimiento amplio sobre las bases de esta. En este primer capítulo se presenta la información recabada sobre la historia, definición y epidemiología del síndrome de ovario poliquístico.

### 1.1 Historia

El síndrome de ovario poliquístico, conocido previamente como síndrome de Stein-Leventhal, en honor a los médicos Irving Freiler Stein y Michael Leventhal, ambos ginecólogos que en 1935 estudian la infertilidad femenina y logran describir la patología.<sup>12</sup>

Los ovarios poliquísticos, anteriormente llamados ovarios microquísticos o escleroquísticos, han sido descritos desde el siglo XVII. Sampson, mediante la autopsia de una niña describe que, además del tumor suprarrenal que le condujo a presentar un cuadro clínico de virilización por Cushing con su posterior muerte en su adolescencia temprana, los ovarios se encontraban agrandados, lisos y blancos, simulando la apariencia de huevos. En 1721, Antonio Vallisneri estudia el caso de una mujer joven e infértil, con obesidad, quien tenía los ovarios más grandes de lo habitual, de apariencia lisa y brillante. En 1844, un médico llamado Aquiles Chereau, observa la presencia de quistes pequeños en la superficie de los ovarios, señalando que dicho hallazgo era tan común que se le era difícil llamarlos patológicos. En 1844, Rokitansky, un anatomista patológico del Hospital General de Viena, reporta un descubrimiento similar al de Chereau.<sup>19</sup>

Ninguno de los estudios anteriores asocia la morfología ovárica con las alteraciones menstruales; hasta que, en 1924, Reynolds y Macomber describen ovarios poliquísticos en

mujeres con infertilidad anovulatoria y, en 1928, Lesnoy en Rusia a través de un procedimiento quirúrgico encuentra ovarios poliquísticos en dos mujeres con oligomenorrea y dolor pélvico.<sup>19</sup>

Sin embargo, es hasta alrededor del año 1930, que el ginecólogo Irving Freiler Stein, un científico reconocido por su trayectoria de más de 15 años, con la implementación de radiología para evaluar la anatomía pélvica, además de utilizar neumoperitoneo para delinear el contorno de los órganos pélvicos, y por la publicación de diversos artículos en el campo de la obstetricia; junto con su colaborador, el ginecólogo Michael Leventhal, realizan un estudio de serie de casos sobre la esterilidad femenina.<sup>19</sup>

Stein y Leventhal llevan a cabo una investigación en siete mujeres quienes presentan alteraciones menstruales, obesidad, hirsutismo e infertilidad; además, algunas de las mujeres presentan hipertrofia de labios menores con libido normal.<sup>12</sup> A medida que las evaluaciones de las pacientes avanzan, los médicos observan que algunas muestran agrandamiento de ovarios con apariencia quística, por lo que consideran la necesidad de una exploración a través de laparotomía.<sup>19</sup> En el procedimiento, estas pacientes muestran ovarios aumentados de tamaño dos a cuatro veces con respecto a la normalidad, con 20 a 100 quistes foliculares de color gris nacarado, corteza hipertrófica, túnica engrosada y fibrótica. Debido a estos hallazgos, Stein y Leventhal deciden resear en cuña entre un medio y tres cuartos de sus ovarios, con la intención de remover la corteza afectada por los quistes, suturando el hilio con catgut. Esta técnica rectifica la alteración menstrual presentada por las pacientes, al punto de que dos de las siete mujeres estudiadas logran quedar embarazadas.<sup>12</sup>

Los doctores Stein y Leventhal realizan una presentación oral sobre lo descubierto en la reunión de la Asociación Central de Obstetras y Ginecólogos, en noviembre del año 1934, llevada a cabo en el Hotel Roosevelt de *Nueva Orleans*. Posteriormente, el estudio es publicado de manera escrita en febrero del año 1935.<sup>19</sup>

El artículo publicado describe que 7 pacientes con alargamiento ovárico detectado a través de radiología transabdominal, presentan también alteración menstrual, amenorrea principalmente, infertilidad, dolor o hiperandrogenismo. Tres de las mujeres son obesas, y una de éstas más otras cuatro padecen de hirsutismo; además, una de las pacientes es delgada con manifestación clínica de acné y dolor abdominal en ambos cuadrantes inferiores de un año de evolución. De las mujeres descritas en el artículo, la primera tratada en el año 1930, una vez terminado su tratamiento con resección ovárica, tuvo 2 hijos. Otra paciente se encontraba con 3 meses de embarazo al momento de ser publicado el estudio.<sup>19</sup>

Posteriormente, doctor Stein reporta que, de las 7 mujeres tratadas inicialmente, 5 logran quedar embarazadas después de la resección en cuña del ovario afectado, otra paciente pierde su seguimiento después de 11 meses y que la paciente restante presenta un factor concomitante masculino. Asimismo informa que, de las mujeres en seguimiento, ninguna vuelve a presentar amenorrea u ovarios poliquísticos, aún habiendo transcurrido casi 10 años desde el procedimiento quirúrgico.<sup>19</sup>

Cabe mencionar que en diciembre de 1934, el cirujano M. R. Robinson de Nueva York en una presentación oral a la Sección de Ginecología y Obstetricia en la reunión de la Academia de Medicina de Nueva York, informa sobre un estudio en el que se logra identificar que después del procedimiento de resección en cuña, las pacientes sometidas evidencian mejoría de los intervalos de ciclos menstruales y con esto tener una tasa más alta de fertilidad en sus años posteriores; sin embargo este estudio es publicado hasta años después, por lo que Stein y Leventhal publican su descubrimiento en primera instancia y es tomado con mayor valor.<sup>19</sup>

Lo anterior demuestra que han sido muchos los intentos por describir los ovarios poliquísticos a través de la historia, pero el artículo reportado por Stein y Leventhal ha sido el más importante ya que no se trató sobre informar acerca de distintos casos aislados, sino que se investiga a una serie de pacientes que presentan los conceptos de ovarios poliquísticos, hiperandrogenismo clínico y oligo/amenorrea, la triada que ha servido para definir al síndrome de ovario poliquístico hasta ahora.<sup>19</sup>

El *Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (NIH)* en abril de 1990, realiza una conferencia sobre el síndrome de ovario poliquístico con la finalidad de elaborar criterios diagnósticos formales, en donde se concluye que el hiperandrogenismo clínico o bioquímico y la oligo/anovulación crónica, excluyendo otros trastornos relacionados, son características claves para el diagnóstico de dicho síndrome.<sup>20</sup>

En mayo del 2003, en Rotterdam, Países Bajos, un grupo de 27 expertos se reúne para establecer otra definición sobre la patología. En esta reunión se agrega el criterio de las características ultrasonográficas para la morfología del ovario poliquístico a la definición establecida por *(NIH)* en 1990. Por consiguiente, se necesita la presencia de dos de las siguientes características para establecer el diagnóstico: 1) signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo, 2) disfunción ovulatoria crónica y 3) morfología de ovario poliquístico a través de ultrasonido; excluyendo siempre otras causas. Esto permite identificar 4 fenotipos clínicos de la enfermedad:<sup>20</sup>

1) Fenotipo A (Fenotipo clásico): Hiperandrogenismo + oligo - ovulación + morfología de ovario poliquístico.<sup>21</sup>

2) Fenotipo B (Fenotipo clásico): hiperandrogenismo + oligo - ovulación.<sup>21</sup>

3) Fenotipo C (Fenotipo ovulatorio): hiperandrogenismo + morfología de ovario poliquístico.<sup>21</sup>

4) Fenotipo D (Fenotipo no androgénico): oligo - ovulación + morfología de ovario poliquístico.<sup>21</sup>

Esta clasificación de las manifestaciones clínicas en fenotipos permite determinar el nivel de gravedad de la patología. Por ejemplo, el fenotipo menos grave es el no androgénico. Las mujeres que presentan altas características de hiperandrogenismo son las más propensas a padecer disfunciones metabólicas adicionales, tales como hipertensión arterial, dislipidemia, esteatohepatitis no alcohólica, apnea obstructiva del sueño, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus tipo 2 y diabetes gestacional. Asimismo, los fenotipos que correlacionan el hiperandrogenismo, en especial el subclínico, con la disfunción ovulatoria, aún sin presentar morfología de ovario poliquístico, constituyen un nivel de gravedad más alto que el anterior. Y, por último, el fenotipo más grave es el ovulatorio.<sup>22</sup>

En el 2006, cinco investigadores de los Estados Unidos y seis de Europa y Australia, de la *Sociedad de Síndrome de Ovario Poliquístico y Exceso de Andrógenos (AE-PCOS)*, por sus siglas en inglés, realizan una revisión sistemática de literatura para identificar la relación entre los fenotipos del síndrome de ovario poliquístico y la morbilidad independiente. En esta investigación se concluye que el síndrome de ovarios poliquísticos es un desorden en el que predomina el exceso de andrógenos, y que para lograr un diagnóstico preciso de esta enfermedad se requiere la presencia de hiperandrogenismo clínico o bioquímico asociado a disfunción ovárica, excluyendo otras causas; lo que excluye de los criterios diagnósticos al fenotipo 4 en el que se incluyen los pacientes que no presentan signos de hiperandrogenismo, propuesto previamente en la definición de *Rotterdam del 2003*.<sup>20</sup>

En el 2012, el (*NIH*) trata nuevamente la problemática del diagnóstico del síndrome mencionada con anterioridad, por lo que se analiza lo propuesto en el año 2003 por el Consenso de *Rotterdam*. Como resultado de este análisis se recomienda el uso de los criterios diagnósticos acordados en el 2003, agregando que deben ser acompañados por una descripción detallada del fenotipo en cuestión; ya que haciendo uso de estos criterios, se logra realizar de una manera más efectiva la práctica clínica además de que se obtienen datos

epidemiológicos que ayudan a investigar la patología debido a que la clasificación fenotípica permite la caracterización de las distintas poblaciones que presentan el síndrome de ovario poliquístico.<sup>20</sup>

## 1.2 Definición

Existen diversas formas para referirse a lo que se hará mención en este texto como síndrome de ovario poliquístico (SOP), entre las cuales están Síndrome de Stein-Leventhal<sup>8</sup> e hiperandrogenismo ovárico funcional.<sup>23</sup> Es una patología que afecta a mujeres en edad reproductiva y es caracterizada a lo largo de la historia por causas heterogéneas, identificando la presencia de hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico, asociado a manifestaciones tanto dermatológicas, metabólicas y en consecuencia reproductivas; siendo el hiperandrogenismo la característica clínica encontrada con mayor frecuencia en pacientes con (SOP).<sup>8</sup>

Hay múltiples estudios que reúnen diferentes criterios característicos, para lograr definir la presencia de (SOP); sin embargo, el único punto en el que se relacionan estas clasificaciones es que deben excluirse, desde el inicio del asesoramiento médico de los pacientes, la existencia de otras enfermedades, como probables causantes de la clínica del paciente. Entre estas cabe hacer mención alteraciones tiroideas, hiperplasia adrenal congénita no clásica e hiperprolactinemia.<sup>24</sup>

Según el consenso de *Rotterdam (2003)*, para poder identificar la patogenia de (SOP) se deben de cumplir al menos 2 de 3 de los siguientes criterios: hiperandrogenismo clínico (acné, alopecia, hirsutismo) y/o bioquímico, oligomenorrea/amenorrea y ovarios poliquísticos diagnosticados por ecografía.<sup>2</sup> Sin embargo, en el año 2006 la *Sociedad de Síndrome de Ovario Poliquístico y Exceso de Andrógenos (AE-PCOS)*, propone que debe considerarse que el hiperandrogenismo es indispensable acompañado de disfunción ovulatoria y/o morfología de ovarios poliquísticos.<sup>24</sup>

Por la complejidad para el diagnóstico de (SOP), en estudios realizados recientemente se han diferenciado 4 fenotipos característicos:<sup>25</sup>

- Fenotipo A (hiperandrogenismo + alteración ovulatoria + morfología de ovarios poliquísticos)<sup>25</sup>: conocido regularmente como el fenotipo “COMPLETO” de (SOP).<sup>24</sup>
- Fenotipo B (hiperandrogenismo + alteración Ovulatoria)<sup>25</sup>: se les llama fenotipos clásicos a ambos, A y B.<sup>24</sup>
- Fenotipo C (hiperandrogenismo + morfología de ovarios poliquísticos)<sup>25</sup>: fenotipo ovulatorio de (SOP).<sup>24</sup>

- Fenotipo D (alteración ovulatoria + morfología de ovarios poliquísticos)<sup>25</sup>: síndrome de ovario poliquístico no hiperandrogénico, caracterizándose por niveles androgénicos normales y con leve disfunción endocrina al igual que resistencia a la insulina.<sup>24</sup>

Se ha mencionado en varias literaturas la téttrada de (SAHA), por sus siglas en inglés (seborrhea, acne, hirsutism, and androgenetic alopecia), la cual en su forma ovárica presenta una prevalencia del 17.7 % en pacientes con (SOP).<sup>26</sup> Afecta principalmente a personas jóvenes, obesas, con antecedentes familiares de diabetes mellitus y pacientes con (SOP).<sup>27</sup>

Se ha evidenciado la diferencia significativa que existe respecto a las anormalidades relacionadas a la glucosa en estas pacientes, probando que aumenta la prevalencia de estas características en pacientes con (SOP) que presenten la téttrada de (SAHA), en comparación de las que no presenten la téttrada; reflejando así una mayor resistencia a la insulina subyacente.<sup>27</sup>

Entre las características clínicas dermatológicas más frecuentes de (SOP) se menciona al acné, definido por la existencia de inflamación en glándulas sebáceas que se hace evidente en cara, cuello y tórax anterior y posterior; con una prevalencia de 53 % en dichas pacientes. Sin embargo, es menos específico que el hirsutismo el cual presenta una prevalencia del 65 – 70 %, siendo la manifestación con mayor prevalencia.<sup>5</sup>

El hirsutismo se define como la presencia de vello terminal en lugares en zonas andrógeno dependientes donde habitualmente la mujer no posee; para valorar el hirsutismo se recomienda utilizar la escala semicuantitativa de Ferriman - Gallwey. Además, se le considera un signo clínico que no sólo puede reflejar una enfermedad endocrinológica subyacente, sino que también representa un problema estético de gran trascendencia para las pacientes afectadas.<sup>25</sup>

Así pues, la unidad pilosebácea refleja su actividad dependiendo de estímulos androgénicos, estrogénicos y enzimáticos, que provocan hiperandrogenismo consecuente, demostrándose mediante manifestaciones cutáneas; provocadas por el aumento de sebo de esta unidad celular.<sup>25</sup>

Acantosis nigricans una más de las alteraciones cutáneas observadas en pacientes con diagnóstico de (SOP), es un marcador utilizado para identificar hiperinsulinemia subyacente en estas mujeres. Está dada por elevación de testosterona libre y disfunción metabólica.<sup>25</sup>

La causa más común de alopecia en mujeres en edad reproductiva es la alopecia androgénica.<sup>10</sup> Se desconoce el mecanismo exacto por el que se produce, pero se cree que gran parte es dado por factores genéticos relacionados a la producción exagerada de andrógenos.<sup>25</sup>

El hecho que se identifiquen tempranamente las alteraciones dermatológicas en las pacientes, guía a los profesionales de la salud a una detección temprana de (SOP); con esto su terapia específica y lograr detener el avance hacia secuelas crónicas.<sup>23</sup> Entre otras manifestaciones a las que se puede hacer mención y que últimamente se han descrito vinculadas a (SOP) están:<sup>8</sup>

- Síndrome de hidradenitis supurativa
- Acrocordones
- Psoriasis
- Estrías
- Xantoma
- Demodex folliculorum<sup>8</sup>

Es posible dividir las manifestaciones sistémicas que se hacen evidentes en (SOP) en tres grupos principales según el mecanismo de acción desencadenante. Principiando por la secreción inadecuada de gonadotropinas por medio de la hipófisis, que causa el aumento en la liberación de hormona luteinizante (LH) en lugar de hormona foliculoestimulante (FSH), impidiendo de esta forma el pico de (LH) necesario para establecer el inicio de la ovulación.<sup>11</sup> A consecuencia de este mecanismo hipersecretor de (LH), se ve desencadenado en segundo plano el hiperandrogenismo ovárico funcional, elevando así la producción de andrógenos y androstendiona evidenciándose en el aumento bioquímico de testosterona y estrógenos libres. Lo cual suscita a la infertilidad que se relaciona a pacientes con este síndrome.<sup>16</sup>

En pacientes con (SOP) se ha descrito una resistencia a la insulina (RI) intrínseca sin importar el exceso en la concentración de andrógenos que estas presenten. En adolescentes con el síndrome, sin importar su peso, se ha manifestado una (RI) periférica intrínseca. Se hace evidente también el desarrollo de un estado de hiperinsulinemia compensatoria,<sup>16</sup> que conlleva a síntesis aumentada de andrógenos por los ovarios y las glándulas suprarrenales.<sup>11</sup>

Asimismo, la hiperinsulinemia contribuye en la hipófisis, aumentando los impulsos nerviosos para potenciar la producción de (LH) y disminuyendo la síntesis por parte del hígado de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG, por sus siglas en inglés), beneficiando la cantidad testosterona libre.<sup>11</sup>

Cuando se presenten sobrepeso aunado, se ha descrito un mayor riesgo de exacerbación de la (RI), y con esto la sintomatología de (SOP). También es importante mencionar el peligro aumentado de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 a consecuencia de esto y su progresión a síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares en el futuro.<sup>2</sup>

Es fundamental el llevar a cabo una historia clínica detallada desde el inicio, en pacientes con sospecha de (SOP). Esta debe de incluir la duración de las manifestaciones cutáneas, de los ciclos menstruales, historial de antecedentes familiares o de infertilidad. Así como hacer el examen ginecológico de estas pacientes es importante porque se debe de valorar la existencia de clitoromegalia.<sup>25</sup> Con esto establecer el diagnóstico en un momento oportuno.

### **1.3 Epidemiología**

A lo largo de la historia, establecer la prevalencia a nivel mundial del síndrome de ovario poliquístico (SOP) ha sido una tarea de dificultad elevada; esto porque en distintos estudios contemporáneos se han identificado variaciones de ésta sobre dicho síndrome dependiendo del tipo de población estudiada, los criterios utilizados para su diagnóstico y el ambiente evidente; el cual engloba los factores geográficos, étnicos y genéticos.<sup>28</sup>

Se ha logrado demostrar que (SOP) ha conseguido afectar drásticamente la calidad de vida de las pacientes en cuestión, presentando una prevalencia significativamente alta a nivel mundial, la cual tiende a variar dependiendo de cada grupo de población; lo que también conduce a una inversión costosa a nivel mundial.<sup>28</sup>

#### **1.3.1 Prevalencia general**

Siendo considerada en distintas literaturas como la enfermedad ginecológica que se presenta con mayor frecuencia en mujeres en edad reproductiva. Se ha logrado estimar una prevalencia alta, de 2.2 % – 22.5 % a nivel mundial según estudios recientes.<sup>3</sup>

Con base a varios estudios también se ha logrado identificar la prevalencia de morfología de ovarios poliquísticos en la población general, empleando como único método diagnóstico el ultrasonido. Se encuentra una prevalencia desde el 20 al 30 %. En un estudio que se lleva a cabo en Reino Unido, en el cual participaron de manera voluntaria 224 mujeres entre las edades de 18 y 25 años, se diagnostica ovario poliquístico a un 33 %, y se logra identificar una prevalencia de 26 %.<sup>20</sup>

Se ha logrado calcular que alrededor del 72 % – 82 % de pacientes con (SOP) se verán afectadas con manifestaciones cutáneas como lo es el acné, hirsutismo, seborrea, acantosis nigricans o alopecia androgénica.<sup>29</sup>

Es por esto que es importante comprender el papel que ejerce el profesional dermatólogo al evaluar a pacientes con clínica tanto dermatológica, reproductiva y metabólica, ya que al emplear los criterios diagnósticos de (SOP) en pacientes que presenten mayor riesgo, pueden orientar hacia el diagnóstico certero de esta patología.

### **1.3.2 Prevalencia según los diferentes criterios**

Hay evidencia que demuestra que desde los años 70's no se ha logrado introducir algún nuevo consenso sobre los criterios diagnósticos más apropiados para identificar esta patología con mayor certeza a nivel mundial.<sup>20</sup>

No obstante, cabe mencionar que la prevalencia tiende a variar porcentualmente dependiendo del criterio diagnóstico a utilizar por el profesional de salud encargado.

Según el reporte de los *Institutos Nacionales de Salud (NIH)* en 1990, la prevalencia de SOP varía del 5 al 10 %; la *Sociedad de Síndrome de Ovario Poliquístico y Exceso de Andrógenos (AE-PCOS)* en el 2006 establece que la prevalencia del (SOP) oscila entre el 10 y 15 %; y según la definición establecida en el 2003 por *Rotterdam*, el (SOP) afecta en entre el 5 y 20 % de las mujeres en edad reproductiva.<sup>20</sup>

Generalmente y a nivel mundial se tiene mayor inclinación por hacer uso de los criterios de *Rotterdam 2003*, ya que un estudio demuestra que al comparar la prevalencia estimada utilizando estos criterios, se reporta un incremento de 2.9 veces la tasa de diagnóstico de (SOP) en comparación de la utilización de los criterios de *NIH 1990*. Asimismo, se identifica que el uso de los criterios de *Rotterdam 2003*, reconoce una prevalencia del 36 % de (SOP) en pacientes adolescentes de la India.<sup>20</sup>

### **1.3.3 Prevalencia según características raciales y edad**

Considerando que la media de edad que se ha evidenciado para pacientes con esta patología es de 26.3 años.<sup>30</sup> Es posible enunciar, asimismo, una prevalencia del 20.06 % sobre un rango de edad entre 15 – 19 años, de 51.40 % entre edades de 20 – 24 años, de 43.46 % entre 25 – 29 años y un 14.81 % entre un rango de 30 – 40 años.<sup>3</sup>

Se reconoce de esta forma a las adolescentes y mujeres jóvenes como la población más vulnerable ante esta problemática. Sin embargo, por ser una patología crónica se deben valorar siempre las secuelas a largo plazo. Por esto, es posible que las pacientes añosas cursen con esta enfermedad de base y es de suma importancia el diagnóstico oportuno, para así identificar otras comorbilidades asociadas.<sup>3</sup>

Es bien sabido que la prevalencia en distintas poblaciones tiende a variar dependiendo su ubicación geográfica, con esto se ha conseguido identificar en mujeres asiáticas una prevalencia del 11.2 % con diagnóstico de (SOP)<sup>3</sup>, las mujeres caucásicas presentan una del 6.8 %, las de raza negra reportan una del 8.0 %, del 6.6 % en Estados Unidos, de 8.5 % en Brasil y las mexicano - americanas se identifican con una del 12.8 %.<sup>31</sup>

Como también se ha identificado que el 39.3 % de pacientes con (SOP) presentan al menos un antecedente familiar de esta patología.<sup>30</sup> De la misma manera, se ha determinado que se presenta en un aproximado de 50 % de parientes femeninos en primer grado y un mayor riesgo de comorbilidades metabólicas en parientes masculinos.<sup>32</sup>

Por ende, se ha de tener claro que dependiendo el patrón geográfico, étnico y ambiental que afecte a cada paciente en cuestión, la existencia de (SOP) irá variando; asimismo tomar en cuenta la variabilidad que puede existir, según los criterios utilizados para el diagnóstico de (SOP) y la edad del grupo que se estudie. Es por esto que se debe pensar en la importancia de que existan estudios específicos por cada región y así lograr prevenir errores diagnósticos y las comorbilidades patológicas.

#### **1.3.4 Prevalencia según manifestaciones dermatológicas y sistémicas**

Es muy valioso tomar en cuenta la frecuencia con la que se presenta cada manifestación clínica. Para así, al llevar a cabo la historia clínica y evaluación del paciente, se pueda ir considerando (SOP) como opción diagnóstica y pensar en correlacionar con datos bioquímicos.<sup>5</sup>

Según diversos estudios la prevalencia de las manifestaciones dermatológicas asociadas a (SOP), establece que su principal manifestación es el hirsutismo con una prevalencia del 65 al 70 %, seguido por acné presentándose en el 53 % de los pacientes; otras manifestaciones incluyen la alopecia androgénica con una prevalencia de 33 %, dermatitis seborreica con un 35 % y acantosis nigricans en un 5 % de los casos de estas pacientes.<sup>5</sup>

Se ha identificado alteraciones menstruales en pacientes con (SOP) con una frecuencia del 68.5 %, y de estas el 79.2 % refieren haber presentado oligomenorrea y el 20.8 % amenorrea; además de un IMC  $\geq$  30 equivalente a obesidad, en un 21.4 %. Igualmente, el peso promedio presente en estas pacientes es de 66.4 kg y una talla de 161 cm, según un estudio realizado en 2016.<sup>30</sup>

También se han encontrado valores de testosterona total aumentados, al menos en un 52.7 % de las pacientes en cuestión. De igual manera, al menos el 55.7 % de mujeres con (SOP) presentan hallazgos ecográficos correlativos a esta patología.<sup>30</sup>

En muchos países se han publicado acerca de las características epidemiológicas relacionadas a la dermatología de (SOP), por lo que se cuenta con estos datos. Sin embargo, en Guatemala se cuenta con escasa información sobre dicho tema, por ende, no se ha podido establecer la prevalencia de las mismas dentro de la región, lo cual dificulta establecer epidemiología clara y característica de la patología dificultando su sospecha.

### **1.3.5 Prevalencia según características fenotípicas**

Para establecer la prevalencia según los fenotipos definidos del (SOP), se debe tomar en consideración que categorizar al paciente dentro de uno de estos, es un proceso complejo que conlleva la realización de muchas evaluaciones clínicas, laboratorios y estudios de imágenes ultrasonográficas. Por lo tanto, es probable que los datos puedan sufrir un subregistro, ya que no todos los pacientes son abordados de la misma manera.<sup>20</sup>

Previamente, en una investigación realizada en India con mujeres de edad comprendida entre 15 y 40 años, en donde se emplean los criterios de *Rotterdam* del 2003 para obtener una muestra de 131 mujeres se establece que, de los cuatro fenotipos, el más común es el tipo A con una prevalencia del 52 % y el menos común es el tipo D con una prevalencia del 3 %, los fenotipos B y C con una prevalencia semejante.<sup>3</sup>

En un estudio de México, en el año 2014, se determina que el fenotipo más común es el tipo A con una prevalencia del 70 % y los menos comunes son los fenotipos D y C con prevalencias del 10 y 0 % respectivamente. En el año 2013, en China se reporta que el fenotipo más común es el tipo C con una prevalencia del 37 % y el menos común, el tipo D con 15 %. En Dinamarca, en el año 2014, se establece que el fenotipo más común es el tipo C con una prevalencia del 72 % y como los menos comunes, los fenotipos A y B, ambos con prevalencias del 5 %.<sup>20</sup>

Estudios más recientes, en donde de igual manera se emplea lo establecido en *Rotterdam*, se determina que aproximadamente dos tercios de las pacientes de distintas poblaciones con diagnóstico de (SOP) presentan los fenotipos B y C, mientras que los fenotipos A y D se muestran con una prevalencia similar.<sup>20</sup>

Es importante mencionar que se cuenta con evidencia que los fenotipos con más características hiperandrogénicas, son aquellos asociados a un mayor riesgo de presentar morbilidades metabólicas.<sup>20</sup>

#### **1.4 Consideraciones finales**

Debido a la asociación que existe entre (SOP) y distintas comorbilidades crónicas, (diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, cáncer endometrial e infertilidad), las cuales pueden desarrollarse en estas pacientes, cabe pensar en que produce altos costos en cada población afectada; sin embargo, son pocos los estudios realizados que analizan los gastos ocasionados. Según un estudio realizado en el año 2020, en Europa, se reporta que al menos el 26 % de las pacientes en cuestión, desarrollarían diabetes mellitus al final de un seguimiento a largo plazo. Indicando que existiría mayor riesgo de pérdidas monetarias al presentarse otros factores de riesgo como la obesidad, lo cual provocaría que las pacientes consulten con mayor frecuencia, generando un considerable importe.<sup>18</sup>

Es relevante para la sociedad entender que aproximadamente se utilizan 23 millones de euros anuales, en Inglaterra, para el manejo de las pacientes con (SOP). Abarcando tratamientos tanto cutáneos como sistémicos, y asimismo el tratamiento específico de cada manifestación, la dosis diaria y la duración que este conlleve.<sup>18</sup>

Es evidente la complejidad de esta patología en general, tanto el diagnóstico, como el tratamiento a corto, mediano y largo plazo, y los costos que este producirá para las pacientes.

Para los profesionales de la salud, es evidente que se deben detectar factores de riesgo, que puedan verse involucrados en la patología. A continuación, se detallan los distintos tipos que afectan a pacientes con (SOP) frecuentemente.

## CAPÍTULO 2. FACTORES DE RIESGO

### SUMARIO

- Factores de riesgo ambientales
- Factores de riesgo genéticos
- Factores de riesgo epigenéticos
- Factores de riesgo inmunológicos

Se han identificado distintos factores de riesgo que influyen tanto en el apareamiento como en la exacerbación del síndrome de ovario poliquístico, los cuales se relacionan con la variabilidad que caracteriza la presentación clínica de dicha patología. La identificación temprana de estas variables y un adecuado plan educacional previene consecuencias sistémicas a largo plazo en las pacientes. Para una mejor comprensión, éstos se han clasificado en: factores ambientales, genéticos, epigenéticos e inmunológicos, describiéndose en el capítulo a continuación.

### 2.1 Factores de riesgo ambientales

Un aspecto característico del síndrome de ovario poliquístico es que es una enfermedad que debe ser evaluada constantemente durante el transcurso de la vida de la persona que la padece. Ya que a pesar de existir síntomas que suelen presentarse en la adolescencia, los factores fisiológicos que esta patología conlleva pueden afectar a la mujer durante diversas etapas.<sup>33</sup>

Según una teoría se explica que ciertas condiciones permiten la selección de genotipos y fenotipos distinguidos. Los cuales interfieren en la trascendencia y evolución genética en las personas. Esto debido a que en la antigüedad las personas debían adaptarse a condiciones ambientales muy estresantes y de constante cambio, por lo cual condicionaron su cuerpo a una actividad física persistente y a llevar una dieta rica en carbohidratos complejos y proteínas, pero pobre en grasas; así mismo, frecuentes intervalos de periodos de hambruna, infecciones y traumas.<sup>34</sup>

No obstante, desde el siglo pasado, la restricción de los alimentos ha disminuido y así mismo, la aparición de traumas y epidemias. Esto ha permitido aumentar la esperanza de vida, provocando que la eficacia de los genotipos y fenotipos existentes ya no sea beneficiosa; lo que permite la aparición de enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus y obesidad.

Esta teoría se emplea para explicar la prevalencia de muchas patologías, entre las que destaca (SOP).<sup>34</sup>

La etiología de (SOP) es multifactorial, sin embargo, se ha evidenciado que además del componente genético, también juegan un papel importante los factores de riesgo ambientales.<sup>24</sup> Estos incluyen todos aquellos elementos que pueden desarrollar o exacerbar la patología del síndrome de ovario poliquístico<sup>33</sup> y la combinación de estos provoca los diferentes fenotipos conocidos de dicha patología.<sup>34</sup> Entre las influencias ambientales se toman en cuenta la dieta, estilos de vida, factores socioeconómicos, sustancias tóxicas y aspectos geográficos.<sup>8</sup>

### **2.1.1 Dieta**

Las consecuencias de una dieta no balanceada y su relación con el desarrollo del (SOP) ha sido un tema de discusión en los últimos años.<sup>33</sup>

Sjaarda y colaboradores evalúan la asociación entre una dieta basada en la ingesta de macronutrientes y carbohidratos, con los niveles hormonales de andrógenos e insulina en 259 mujeres con función menstrual conservada sin antecedente de (SOP) o infertilidad. En dicho estudio no se encuentra relación específica entre los carbohidratos o cualquier macronutriente y hormonas como la insulina, antimülleriana, y testosterona total o libre; concluyendo que, no existe macronutriente al que se le atribuya el desarrollo de algún fenotipo de (SOP) en mujeres sin alteración menstrual.<sup>33</sup>

Sin embargo, según un estudio realizado por Altieri y colaboradores, existe evidencia de que las mujeres con la patología consumen una dieta con alto índice glucémico en forma de almidón (alimentos dulces) en comparación con mujeres con niveles de andrógenos normales. Asimismo, se cuenta con datos que indican que una dieta basada en carbohidratos refinados, con índice y carga glucémica alta, baja en fibra<sup>35</sup> y rica en grasas saturadas<sup>8</sup> se encuentra asociada a mayor riesgo de síndrome de ovario poliquístico.<sup>35</sup>

Lo anterior nos indica que la dieta en mujeres con (SOP) sí es un factor de riesgo e influye en la exacerbación de la enfermedad mientras que, en mujeres sin la patología, no existe evidencia de alteraciones hormonales atribuidas a conductas alimenticias.<sup>35</sup>

No obstante, la información estudiada aún es debatida ya que no se cuenta con suficientes datos para establecer conclusiones, sobre todo en países en vías de desarrollo.<sup>35</sup>

### **2.1.2 Estilos de vida**

En la antigüedad, los malos hábitos alimenticios (dieta con alto contenido de carbohidratos y grasas) y los estilos de vida sedentarios eran poco comunes. Sin embargo, en la última década, la práctica de estas conductas ha aumentado, provocando así un alza en la incidencia de desórdenes metabólicos y, por consiguiente, un incremento de enfermedades como la obesidad y (SOP). Se cree que la relación que existe entre estas alteraciones metabólicas con variaciones genéticas encontradas, son las responsables de desarrollar los fenotipos más severos de esta patología.<sup>13</sup>

Las células grasas en pacientes con (SOP) parecen ser metabólicamente distintas en comparación con mujeres con el mismo índice de masa corporal y rango de edad. Las pacientes que presentan la patología tienen adipocitos subcutáneos que son aún más grandes y menos susceptibles a los efectos lipolíticos de las catecolaminas, teniendo niveles bajos de producción de adiponectina sérica por los adipocitos. Aunque aún no se establece si la distribución de grasa corporal y la obesidad son causantes de (SOP), existe evidencia de que pueden exacerbar el síndrome; incluso, se ha constatado que la pérdida de peso mejora los síntomas del mismo.<sup>33</sup>

### **2.1.3 Toxicológicos**

Los interruptores endocrinos (endocrine disrupting chemicals, EDCs) son sustancias exógenas o mezclas que alteran la función del sistema endocrino, provocando efectos adversos en un organismo o su descendencia.<sup>14</sup> Se conocen aproximadamente 800 de estas sustancias químicas relacionadas con la alteración de la función hormonal.<sup>36</sup>

El mecanismo de acción de estas moléculas consiste en la interacción directa con receptores hormonales, incluyendo las hormonas sexuales, ejerciendo un papel tanto agonista como antagonista. Desarrollan así diferentes rutas moleculares de síntesis, secreción, transporte, metabolismo, unión o eliminación de hormonas presentes de forma natural en la sangre. Esta alteración causa un desequilibrio en el balance hormonal, considerándose como un factor de riesgo para distintos trastornos sistémicos como obesidad, diabetes mellitus, infertilidad, endocrinopatías y hasta distintos tipos de cáncer dependientes de hormonas.<sup>36</sup>

También existen otras moléculas proinflamatorias, llamadas glicotoxinas (advanced glycation end, AGEs) que pueden ser absorbidas de manera exógena, a través de alimentos de origen animal, comida rápida, tabaquismo, etc. También consiguen ser ingeridas mediante glicación no enzimática, por oxidación de proteínas y lípidos.<sup>36</sup>

Hay evidencia que una dieta consistente en alimentos procesados, con alto contenido de azúcar, incrementa la exposición a las glicotoxinas. Estas moléculas interactúan con receptores de la superficie celular (receptores para AGEs o RAGE), desencadenando vías de condiciones inflamatorias y estrés oxidativo; participando en enfermedades como aterosclerosis, diabetes mellitus, infertilidad y carcinogénesis que se ven relacionados posteriormente con (SOP).<sup>14</sup>

El contacto de los humanos con los (EDCs) y (AGEs) ha aumentado ya que estas sustancias se encuentran presentes en distintos productos domésticos e industriales de uso frecuente, demostrando un alto porcentaje de bioacumulación en la red alimentaria.<sup>14</sup> Algunos ejemplos de estos productos incluyen comida almacenada en plástico o latas, cosméticos, ropa, muebles, pesticidas,<sup>36</sup> plastificantes (bisfenol A), drogas (dietilestilbestrol), metales pesados, entre otros. De hecho, en la actualidad hay conocimiento de que la exposición a estas sustancias provenientes de alimentos varía según el componente nutricional, duración, temperatura y el método empleado para calentar los mismos.<sup>14</sup>

El rol que estas toxinas ejercen sobre las hormonas sexuales es de importancia en pacientes con (SOP). De la misma manera, existe información sobre un aumento de los niveles de bisfenol A, otros (EDCs) y niveles mayores de (AGEs) en fluidos corporales de pacientes con (SOP); esto en comparación con mujeres que no posean la patología. Incluso, un estudio evidencia la relación existente entre niveles altos de (AGEs) con respecto a un incremento de la concentración sérica de las hormonas antimülleriana, testosterona e insulina.<sup>36</sup>

Además, se ha constatado una asociación de bisfenol A con esteatosis hepática y marcadores de inflamación de bajo grado, en mujeres premenopáusicas con diagnóstico de (SOP).<sup>36</sup>

Los efectos adversos causados por los (EDCs) son directamente proporcionales al tiempo de exposición ante estas toxinas. Se cuenta con información que estas sustancias ejercen consecuencias severas, sobre todo ante la exposición de las mismas en la etapa fetal. De manera que influyen las células en crecimiento e indirectamente afectan el medio hormonal en el que se desenvuelve el feto. De hecho, se cree que la exposición a estas toxinas puede llegar a afectar hasta la tercera generación de la descendencia de una persona.<sup>36</sup>

De igual manera, se piensa que la alteración hormonal causada por los (EDCs) puede provocar modificaciones en la expresión de genes si existe una exposición a estas sustancias durante el período prenatal y perinatal. El (EDC) más investigado en este aspecto es el

bisfenol A, ya que se cuenta con evidencia de que, al existir una alta exposición de esta toxina durante el período neonatal en ratas, se puede generar un fenotipo similar de (SOP) en la edad adulta de las mismas. Igualmente, estas toxinas alteran la función de la hormona liberadora de gonadotropina, función que puede ser crucial para el desarrollo de (SOP).<sup>36</sup>

Otro de los factores de importancia toxicológica que ha demostrado ser de relevancia en mujeres con (SOP) es el tabaquismo, el cual se ha relacionado con muchos trastornos como la infertilidad. Esto ya que el humo del tabaco contiene una mezcla de aproximadamente 5,000 químicos.<sup>37</sup>

En mujeres con síndrome de ovario poliquístico, este hábito puede provocar una exacerbación de signos característicos de esta enfermedad, tales como hiperandrogenismo y resistencia insulínica. Además, el humo de segunda mano está compuesto por la mayoría de las toxinas carcinogénicas del tabaco.<sup>37</sup>

Según estudio realizado en China, país donde el 70 % de las mujeres están expuestas al humo de segunda mano, se logra contrastar la exposición con otras poblaciones como la estadounidense, en donde sus mujeres están expuestas en un porcentaje menor del 50 % a este humo. Esto identifica como influye el tabaco (en este caso indirecto), en las alteraciones hormonales, hiperandrogenismo y síndrome metabólico de pacientes con (SOP).<sup>37</sup>

En dicha investigación se indica que, las mujeres expuestas al humo de segunda mano presentan niveles séricos más altos de testosterona total y andrógenos libres; y menores niveles de globulina fijadora de hormonas sexuales y estradiol. Esto en comparación a las mujeres no expuestas. También se constata que el humo de segunda mano está asociado a un mayor riesgo de síndrome metabólico y menor tasa de fertilidad en mujeres con esta patología, aún después de lograr el balance hormonal en estas pacientes.<sup>37</sup>

#### **2.1.4 Geográficos**

En la geografía, se encuentran variaciones físicas que pueden considerarse factores de riesgo ambientales para desarrollar distintas enfermedades. Dentro del contexto de síndrome de ovario poliquístico, se consideran como determinantes geográficos la disponibilidad de agua potable, fuentes de alimentos, derivados y suplementos; ya que pueden afectar el peso corporal de un individuo propiciando el desarrollo de los distintos fenotipos de la patología. Estos recursos se ven influenciados por condiciones económicas, patrones dietéticos y regulaciones gubernamentales, todos éstos condicionados de la misma manera por factores geográficos.<sup>33</sup>

Estas variaciones territoriales también influyen directamente en el comportamiento y diferencias culturales de las poblaciones, lo que explica la variabilidad en la prevalencia de distintos trastornos, como la obesidad y (SOP). De igual manera, las regiones geográficas afectan las razas y origen étnico de las personas, lo que también genera diferentes datos de prevalencia de dicho síndrome y sus fenotipos.<sup>33</sup>

Hay información que relaciona el síndrome de ovario poliquístico con distintos trastornos emocionales tales como ansiedad y depresión, lo cual se cree que también es influenciado por determinantes geográficos y prácticas culturales de las distintas poblaciones.<sup>33</sup>

### **2.1.5 Socioeconómicos**

El estado socioeconómico es probablemente el factor determinante, que propicia la relación existente entre demás factores de riesgo ambientales y el síndrome de ovario poliquístico.<sup>33</sup>

Se ha relacionado un estatus socioeconómico con conductas que pueden llegar a afectar la salud de un individuo, produciendo trastornos como la obesidad e incluso, desencadenando reacciones hormonales y genéticas que conducen al desarrollo de signos específicos de (SOP).<sup>33</sup>

Un estudio en pacientes con diagnóstico de (SOP) evidencia la relación entre un mayor índice de masa corporal y menores niveles de globulina fijadora de hormonas sexuales, respecto a un estatus socioeconómico bajo.<sup>38</sup>

Merkin y colaboradores reportan que las mujeres con desventaja socioeconómica durante la infancia cuentan con un mayor riesgo de presentar (SOP) en la vida adulta; además de una relación directa entre el estatus socioeconómico bajo, con un mayor riesgo en estas mujeres de presentar obesidad.<sup>38</sup>

Otro estudio, en donde se toma como muestra mujeres con diagnóstico de (SOP), para evaluar el efecto de las diferencias socioeconómicas como causa sobre la prevalencia de distintos fenotipos de este síndrome. Se evidencia que aquellas pacientes con bajos ingresos y bajo nivel educacional, tienen más probabilidades de presentar el fenotipo clásico de (SOP), con disfunción ovulatoria, en comparación con fenotipos con función ovulatoria normal.<sup>33</sup>

Por último, debe considerarse que la desventaja socioeconómica de una persona puede llegar a afectar el acceso a mejores condiciones diagnósticas y terapéuticas.<sup>33</sup>

## 2.2 Factores de riesgo genéticos

Por medio de la realización de estudios en gemelos cigotos y dicigotos se ha logrado evidenciar una asociación del 70 % de heredabilidad en pacientes con antecedentes familiares de (SOP). Siendo comprobado por varias publicaciones, que tanto los hombres como las mujeres adquieren características genéticas de (SOP) similares; presentando mayor probabilidad de resistencia a la insulina, con hiperinsulinemia compensatoria. Lo cual agrava el hiperandrogenismo y también influye en el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico,<sup>39</sup> carcinoma endometrial y/o enfermedades cardiovasculares.<sup>40</sup> Asimismo, predispone a alteraciones dermatológicas de suma importancia psicológica para las pacientes en cuestión.<sup>16</sup>

Se ha establecido una frecuencia aumentada de alteraciones en genes relacionados al funcionamiento de vías neuroendocrinas, reproductivas y metabólicas asociadas a (SOP).<sup>16</sup> Adicionalmente se han logrado identificar varios locus de cromosomas con variaciones genéticas, entre las cuales cabe mencionar que 19 de estas están asociadas a dicho síndrome. Haciendo relevancia a los polimorfismos de un nucleótido específico, como el principio que contribuye al vínculo con esta patología. Entre los polimorfismos identificados asociados a esta patología cabe mencionar según su función:<sup>39</sup> (ver Tabla 4. Anexos)

- Metabólica: Receptor de Insulina, Adiponectina, TCF7L2 (Factor de Transcripción 7 asociado a 2), IRS - 1 (Receptor de Insulina Sustrato - 1), IRS - 2 (Receptor de Insulina Sustrato - 2), Calpain - 10, CY1A1 (Citocromo P450 Familia 1 Subfamilia A Miembro 1), CYP11A1 (Citocromo P450 Familia 11 Subfamilia A Miembro 1), PON1 (paraoxonasa-1) y DENND1A (DENN dominio 1<sup>a</sup>).<sup>39</sup>
- Hormonal: CYP17A1 (Citocromo P450 Familia 17 Subfamilia A Miembro 1), FSHR (Receptor de Hormona Folículo Estimulante), AMH (Hormona Anti - mülleriana), AMHR II (Receptor AMH) y Genes de RA (Receptor de Andrógenos) y su asociación con andrógenos y gonadotropinas.<sup>39</sup>

En un metaanálisis publicado en 2019 se describe el riesgo asociado entre los cambios en genes de receptores de andrógenos (RA) y el desarrollo de (SOP). De la misma manera, se resalta la importancia clínica y la prevalencia en aumento del síndrome antes dicho, en donde se han evidenciado variaciones de (CYP17A1).<sup>39</sup>

Se refleja en las consecuencias metabólicas de las pacientes con esta patología que, al menos la mitad de las variaciones en genes de los locus, están relacionadas con alteraciones en el proceso de las funciones metabólicas.<sup>39</sup>

La apnea obstructiva del sueño, esteatohepatitis no alcohólica, patologías mentales (ansiedad, depresión, desórdenes alimenticios), se ha considerado que presentan asociación genética desarrollándose a consecuencia de (SOP) como enfermedad de base.<sup>10</sup>

Es importante resaltar la importancia que la tendencia genética ha presentado, tanto en factores protectores como potencialmente predisponentes de (SOP) y que esta se encuentra fuertemente influenciada por agentes ambientales para la manifestación de los distintos fenotipos de dicha patología. De igual forma, existe conflicto para poder establecer adecuadamente los hechos predisponentes, ya que se modifican dependiendo el origen de la población estudiada,<sup>34</sup> lo que deja la motivación para la continuidad de los estudios en distintas etnias, y así los profesionales de la salud encargados en el manejo de estos pacientes, puedan tomar esta información en cuenta para la toma de decisiones de tratamiento.

### **2.3 Factores de riesgo epigenéticos**

La epigenética es definida como el estudio de mecanismos bioquímicos y rutas encargadas de modificaciones en la expresión de ADN, originando características heredables, pero manteniendo su correcta secuencia estructural. Lo cual conlleva a nuevas formas de traducción de información en cada organismo, mediante diferentes procesos como metilación del ADN y modificación de histonas; asociados a silenciamiento o activación de genes específicos. En caso se produzcan estas alteraciones y con la expresión de ARN no combinante, se provoca una detención en la correcta traducción de proteínas post-transcripcionales.<sup>41</sup>

Cabe subrayar que todos los cambios epigenéticos, se ven modificados por condiciones ambientales a las que son expuestos los pacientes en cuestión, siendo estas variaciones de alta estabilidad y, por ende, heredables. Dichas mutaciones pueden descender en las líneas familiares posteriores, predisponiendo al desarrollo de enfermedades.<sup>41</sup>

Como es el caso del síndrome de (SOP), al ya haber hablado de las modificaciones genéticas estudiadas hasta el momento en pacientes con esta patología y analizando que no se tiene información clara al respecto de la heredabilidad producida; cabe mencionar la importancia de los mecanismos epigenéticos que se han relacionado asimismo con este padecimiento.<sup>42</sup>

Según la literatura consultada, durante la vida fetal, si la madre presenta características de (SOP) o existencia de factores de riesgo ambientales, entre las que se pueden mencionar hipertensión materna, tabaquismo, entre otros; se producen modificaciones tanto fisiológicas como morfológicas, que pueden relacionarse con la patofisiología del síndrome.<sup>42</sup>

Por la producción aumentada de andrógenos en pacientes gestantes con antecedente de la patología en cuestión, se ha relacionado la prevalencia aumentada de producción sebácea en hijos e hijas de dichas mujeres, así como resistencia a la insulina, mayor riesgo de desarrollar hipertensión, intolerancia a la glucosa, hiperandrogenismo en el futuro y (SOP). También se conocen manifestaciones neuro-psiquiátricas que se han vinculado con hijas de madres con (SOP).<sup>42</sup>

Se ha identificado a los genes PPARG1, NCOR1 y HDAC3 de las células de la granulosa, como los afectados por el hiperandrogenismo en pacientes con (SOP), vinculados a la disfunción ovárica característica.<sup>43</sup> Según un estudio realizado en 2019, en China, haciendo uso de los Criterios de Rotterdam, se identifica un gen en el cromosoma 11 denominado BDNF, el cual implica modificaciones proteínicas que participan en procesos neuronales relacionados a la necesidad de alimentación; asimismo se ve vinculado con la resistencia a la insulina, por lo que pudiese explicar los procesos metabólicos consecuentes.<sup>44</sup>

A partir del hecho que han sido identificadas variaciones en el ARN de vías bioquímicas vinculadas a la transformación del tejido adiposo, también se recalca la importancia del tejido muscular. En el cual se evidencian procesos de metilación genética, contribuyendo con las alteraciones sistémico-metabólicas relacionadas.<sup>42</sup>

Se han documentado datos sobre las alteraciones en producción de estrógenos, lo cual se ve influenciado por anomalías en procesos bioquímicos reguladores de la acción de la aromatasas. El promotor de CYP19A1 de las células de la granulosa, se ve alterado por un proceso de hipermetilación, provocando la disminución en biosíntesis estrogénica característica de (SOP). Con el correspondiente incremento de síntesis androgénica, el cual se sabe que aumenta el triple en estas pacientes, se producen daños a diferentes niveles; incluyendo complicaciones gestacionales y secuelas crónicas de fertilidad.<sup>43</sup>

En 2019, se evalúa la hipermetilación intragenética presentada en el gen HOOK2 del cromosoma 19, controlador de niveles de prolactina. La cual contribuye con las alteraciones en el tejido adiposo que pueden ser asociadas al riesgo aumentado en estos pacientes, de presentar diabetes mellitus tipo 2, obesidad y síndrome metabólico a lo largo de su vida.<sup>44</sup>

Adquiriendo el conocimiento de la heterogeneidad que representa el (SOP), desde sus bases genéticas y la importancia de la heredabilidad que representa, se logra guiar la fisiopatología hacia un entendimiento completo, interpretando cuáles sistemas necesitan mayor atención para poder prevenir mediante clasificación fenotípica de la patología<sup>43</sup> y contribuir en modificaciones en el estilo de vida de los factores que rodean a los individuos en riesgo, manejando efectivamente la prevención de manifestaciones sistémicas y posteriormente lograr contribuir en la calidad del seguimiento a largo plazo.

## **2.4 Factores de riesgo inmunológicos**

Al ver que la etiología exacta de (SOP) no es clara, se debe considerar las manifestaciones asociadas, que no son características clásicas de la patología, como factores de riesgo para el bienestar futuro de las pacientes. Por esto es importante tener presente que se han logrado asociar, en diferentes estudios realizados en los últimos años, algunos factores ligados a procesos inflamatorio-inmunológicos con dicha condición.<sup>45</sup>

El síndrome de Stein-Leventhal es relacionado con un estado de inflamación ovárica concomitante, ya que se entiende que según estudios se hace evidente la implicación de esta con la foliculogénesis e histológicamente se han descrito leucocitosis en los ovarios poliquísticos.<sup>8</sup>

También se mantiene un estado proinflamatorio sistémico, en pacientes con esta patología, ya que ha sido expuesta la elevación de proteínas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), citoquinas inflamatorias, e importantes mediadores apoptóticos en enfermedades autoinmunes. Entre otros mediadores proinflamatorios descritos dentro de este cuadro figuran la interleucina-6, interleucina-18 y proteína C reactiva.<sup>45</sup>

En el ámbito dermatológico relacionado con la patología en cuestión, también han sido descritos procesos inmuno-dermatológicos vinculados con la clínica de estas pacientes; tal es el caso del acné, en el cual es destacada la inflamación expuesta por las glándulas pilosebáceas como órganos neuroendocrinos, también influenciado por la elevación de dihidrotestosterona. Además, en el caso de seborrea igualmente reportada como una condición inflamatoria, correspondiente con elevación androgénica.<sup>45</sup>

Según estudio se describe la asociación que existe entre un receptor nuclear denominado (NR4A1), con condiciones proinflamatorias y (SOP). La expresión de este receptor es modificable dependiendo de la acción androgénica a la que se expone en las células de la granulosa y también se ha indicado que proporciona una retroalimentación

negativa en la esteroidogénesis. Lo cual provoca la maduración folicular prematura requerida, de igual forma, en procesos inflamatorios relacionados al hiperandrogenismo ovárico.<sup>46</sup>

Asimismo (SOP) se ha asociado a genes de la familia de transformación específica de eritroblastos (ETS-Family), involucrados en el proceso de modificación de células cancerígenas y apoptosis; también vinculado con procesos inmunológicos y de angiogénesis.<sup>46</sup>

Es por esto que se debe conocer y seguir estudiando la amplia gama de factores relacionados a la etiología de (SOP) y entender mejor su mecanismo de instauración sistémica para prevenir secuelas, brindando un adecuado plan educacional a la paciente desde la detección del caso. Promoviendo así estilos de vida saludables en personas en edad fértil y brindando información detallada sobre factores de riesgo sobre su progeñe.

Por consiguiente, es de suma importancia proseguir con la discusión de las manifestaciones dermatológicas y sistémicas características de (SOP) que ayudan a orientar un diagnóstico certero.

# CAPÍTULO 3. MANIFESTACIONES SISTÉMICAS Y DERMATOLÓGICAS

## SUMARIO

- Alteraciones sistémicas
- Alteraciones dermatológicas

El síndrome de ovario poliquístico se caracteriza por presentar alteraciones sistémicas que presentan bases fisiopatológicas heterogéneas. Éstas pueden ser clasificadas en: disfunción neuroendocrina, metabólica, de la esteroidogénesis ovárica y de la foliculogénesis ovárica. Estos cambios son reflejados a su vez en signos cutáneos característicos del síndrome, dentro de los que destacan hirsutismo, acné, seborrea, alopecia androgénica y acantosis nigricans; siendo estas manifestaciones dermatológicas una herramienta fundamental en el diagnóstico temprano de la patología. En este capítulo se detallan las distintas manifestaciones sistémicas y dermatológicas relacionadas al síndrome de ovario poliquístico.

### 3.1 Alteraciones sistémicas

Por su ya manifestado origen heterogéneo y poligénico, el síndrome de ovario poliquístico (SOP) comprende una complejidad de procesos bioquímicos que producen los variados efectos sistémicos característicos en estas pacientes. Por lo que es importante considerar que, la incompreensión absoluta de su etiología ha guiado a los expertos a tomar decisiones con base en la clínica de las personas afectadas; sin embargo, no se ha logrado alcanzar la conducta destinada al tratamiento de la etiología exacta de dicho síndrome.

#### 3.1.1 Disfunción neuroendocrina

Para entender correctamente la manera en que la función cerebral se ve relacionada a las alteraciones desencadenadas en las pacientes con (SOP), es importante mencionar que, dentro de las condiciones normales del cuerpo humano, el sistema endocrino se coordina con el sistema nervioso, para poder llevar a cabo el intercambio de información y secreción adecuada de sustancias por distintas glándulas endocrinas.<sup>47</sup>

Al hablar de una alteración neuroendocrina, se hace referencia a una disrupción del sistema hipotálamo-hipofisario-ovárico y, asimismo, un desperfecto en el correcto

funcionamiento de la retroalimentación negativa necesaria para la disminución de secreción de hormonas hipofisarias.<sup>47</sup>

Habitualmente existen estímulos pulsátiles para secretar la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) originados desde el núcleo infundibular de la región mediobasal del hipotálamo que logran el transporte de ésta a través de la circulación portal hipotálamo-hipofisaria. Posteriormente, se logra la liberación de las hormonas adenohipofisarias; hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH).<sup>47</sup>

Para que la descarga hormonal se realice adecuadamente, se secreta (GnRH) de forma pulsátil lo que estimula la secreción de (LH) al adquirir una frecuencia rápida y (FSH) con una frecuencia lenta; sin embargo, cuando existe algún factor que provoque un cambio en la frecuencia de estímulos, se ocasiona el efecto opuesto.<sup>47</sup>

En el caso de las pacientes con (SOP), se identifica aumento en la secreción de (LH) con una secreción de (FSH) normal o disminuida; esto a causa de un incremento de la frecuencia pulsátil de (LH/FSH), además de encontrarse actividad incrementada en las neuronas encargadas de secretar (GnRH) del hipotálamo.<sup>48</sup>

Por su complejidad, no hay evidencia de estudios en humanos; sin embargo, en animales se ha logrado demostrar que, respecto a las alteraciones reproductivas de (SOP), se afecta con mayor frecuencia el Núcleo Arcuato. En este se identifican específicamente dos poblaciones neuronales denominados “KNDy” y “Neuronas GABA-adrenérgicas del núcleo arcuato”, en las cuales se destacan características que las relacionan con presentar el estado de anovulación crónica hiperandrogénica en pacientes afectadas.<sup>49</sup>

Se ha evidenciado, en estudios realizados en animales, que los factores epigenéticos, resaltan modificaciones en el grupo neuronal denominado “KNDy”. Entre estas anomalías se evidencia un aumento de la masa neuronal “KNDy” y su relación con la reducción en la expresión de receptores de insulina, lo que sugiere su contribución en elevación androgénica por la deficiencia de la retroalimentación antes mencionada.<sup>49</sup>

También se hace mención sobre la afección mostrada en las neuronas GABA adrenérgicas de estos modelos de pacientes, que presentan el antecedente de exposición hiperandrogénica intrauterina. A causa de esto se provoca una actividad aumentada en las neuronas encargadas de secretar (GnRH) del hipotálamo, asociada al hiperandrogenismo; obteniendo la clínica dermatológica y ovulatoria expresada en el futuro y así se resalta la influencia de las anomalías neuronales en el desarrollo de (SOP).<sup>49</sup>

Cabe resaltar que las consecuencias que provocan dichas anomalías neuronales en individuos con (SOP), inducen alteraciones en las señales de retroalimentación esteroideogénica (estrógenos y testosterona), induciendo así un círculo vicioso en el que el hiperandrogenismo provoca una regulación neuroendocrina defectuosa y con esto se ve influenciado el proceso reproductivo anormal.<sup>48</sup>

### **3.1.2 Disfunción metabólica**

Las mujeres con (SOP), según estudios realizados a lo largo de los años, se caracterizan por presentar cambios metabólicos asociados a dicha patología. Siendo las principales alteraciones: la resistencia a la insulina (RI), hiperinsulinemia, dislipidemia y esteatosis hepática no-alcohólica consecuente. También, al estado de hiperinsulinemia característico, se ve asociado un incremento en el riesgo de desarrollar cáncer endometrial dependiente de hormonas, esto podría ser, por el deficiente desarrollo endometrial característico.<sup>15</sup>

La insulina es una hormona que se caracteriza por colaborar en múltiples acciones y en el caso de la patología de nuestro interés, (SOP), se involucra e interfiere en diferentes vías metabólicas dependientes de hormonas y nutrientes. Se encarga de coordinar rutas utilizando receptores de membrana que activan varias señales intracelulares que promueven la activación enzimática y generación de múltiples respuestas.<sup>50</sup>

Las mujeres con (SOP) presentan una marcada resistencia a la insulina (RI) con hiperinsulinemia consecuente; al menos un 50 – 90 % de estas pacientes desarrollan (RI).<sup>51</sup> Según estudios esto sucede de manera inherente a la patología en cuestión, además que se ve asociada a trastornos metabólicos característicos de (SOP).<sup>15</sup>

La obesidad abdominal se considera como un factor contribuyente para desarrollar (RI) en dichas pacientes, en quienes se ha demostrado presentar un tejido adiposo disfuncional, con deficiencia de adiponectina circulante, tanto en pacientes delgadas como obesas. Además de asociarse concentraciones de adiponectina disminuidas, como acumulación ectópica de grasa hepática, y muscular.<sup>15</sup>

A consecuencia de esto, la insulina excesiva provoca alteraciones en la pulsatilidad necesaria para la liberación de (LH) en las células de la teca ovárica y una actividad incrementada de la  $P450c17\alpha$ , con la subsiguiente secreción aumentada de andrógenos ováricos. Asimismo, detiene la maduración folicular pre-antral deteniendo así el ciclo ovulatorio normal.<sup>51</sup>

Dicha hormona provoca la abolición en la producción hepática de globulina fijadora de hormonas sexuales, induciendo un aumento de testosterona libre, que por acción de la enzima 5 $\alpha$ -reductasa, la transforma en 5 $\alpha$ -deshidrotestosterona; la cual se encarga de alterar directamente el folículo pilosebáceo, aumentando su producción y secreción oleosa; favoreciendo así su retención mediante la modificación directa de la composición del sebocito y también engrosa la queratina de su epitelio.<sup>52</sup> Con esto se puede entender la mayoría de las manifestaciones dermatológicas características de (SOP), como seborrea, acantosis nigricans y acné.

Es importante resaltar que la (RI) se desarrolla previamente a la intolerancia a la glucosa y al coexistir una alteración en la célula B-pancreática, estas pacientes se ven predisuestas a desencadenar diabetes mellitus tipo 2.<sup>53</sup>

Las alteraciones lipídicas son frecuentes en pacientes que presentan (SOP), de hecho, son los fenómenos metabólicos más prevalentes dentro de este grupo. Cabe mencionar entre éstas la dislipidemia, niveles de colesterol (HDL) disminuidos e incremento en los niveles de colesterol (LDL). También se reconocen alteraciones en la cantidad de fosfatidilcolina y ácidos grasos libres; como la bioactivación de ácidos grasos poliinsaturados por acciones insulínicas y androgénicas concomitantes.<sup>15</sup>

Asimismo, se ha descrito la existencia de estrés oxidativo producido por exceso de radicales libres y disminución en los niveles de antioxidantes en el suero de dichas personas; alcanzando a establecer una relación con la inflamación sistémica que caracteriza a la patología en cuestión.<sup>15</sup>

Cabe indicar que los daños relacionados a lípidos afectan el hígado a consecuencia de la existencia de (RI) con o sin la presencia de obesidad abdominal. Principalmente, siendo vinculados de esta forma a esteatosis hepática no alcohólica y un incremento de posibilidades de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y/o enfermedad cardiovascular.<sup>15</sup>

A la larga, por la complejidad que representa (SOP), se demuestra su magnitud en la población femenina y con esto considerar tomar en cuenta todos los factores involucrados en la fisiopatología de la enfermedad, para entender adecuadamente e individualizar la atención a las pacientes. Lo anterior facilita la toma de conductas preventivas con base en los factores de riesgo de las pacientes evidenciados por los antecedentes e historia clínica.

### **3.1.3 Disfunción de la esteroidogénesis**

Al lograr una correcta producción estrogénica femenina, se secreta únicamente la 15va. parte de la testosterona que secretan los testículos masculinos a los capilares circundantes.<sup>47</sup> Sin embargo, cuando se trata de personas con (SOP), se provocan alteraciones en las células encargadas de llevar a cabo la conversión de andrógenos a estrógenos, ocasionando un incremento andrónico anormal. De igual manera, se ha logrado determinar que tanto las gónadas femeninas como las glándulas adrenales, presentan factores intrínsecos que en dichas pacientes provocan una secreción selectiva de andrógenos.<sup>54</sup>

En pacientes con (SOP), se ha logrado identificar que la elaboración de testosterona y androstenediona es llevada a cabo por los ovarios en mayor cantidad y en menor por las glándulas suprarrenales; en la paciente sana se producen en igual cantidad en ambas localizaciones.<sup>54</sup>

Como ya se ha mencionado, se conoce que la secreción de (LH) influye en la secreción ovárica de andrógenos; la forma en que esto sucede es porque se ha evidenciado un aumento en el volumen de la masa celular en la teca ovárica, además de inducir una estimulación y sensibilización elevada a (LH).<sup>54</sup>

Otro de los inductores de la hipersecreción andrónica y disminución estrogénica es la insulina, logrando contribuir en la hiperactividad de la (LH). Además, se ha evidenciado en publicaciones su influencia en la hiperandrogenemia y ovulación, asimismo que la (RI) ha demostrado ser mayor en pacientes con (SOP), independientemente de la masa corporal del individuo estudiado.<sup>54</sup>

### **3.1.4 Disfunción de la foliculogénesis**

En el síndrome de ovario poliquístico (SOP), además de las ya descritas alteraciones fisiológicas que conducen a un estado reproductivo anormal, cabe mencionar que histológicamente se han estudiado alteraciones que provocan la detención y degeneración del antro folicular; específicamente ocasionando apoptosis y atresia de las células de la granulosa ovárica.<sup>54</sup> Consiguiendo alterar la selección folicular, impidiendo su correcto desarrollo y con esto, que se presente la ovulación.<sup>53</sup>

Se ha exhibido un aumento en la cantidad de folículos pre-antrales y antrales en presencia de (SOP), los cuales muestran una sobrevivencia larga permitiendo que haya mayor

número de folículos en crecimiento. De por sí, los andrógenos actuando sobre sus receptores androgénicos, inducen una sensibilidad aumentada a la (FSH), en tanto ovarios como en glándulas suprarrenales, acelerando el crecimiento folicular en etapas tempranas del ciclo sexual.<sup>54</sup>

Al describir la paralización del crecimiento folicular, se ha descrito asimismo la insulina como un factor que induce la actividad de la (LH) en células de la granulosa y también se ve implicada en proceso de atresia folicular.<sup>54</sup>

Se debe pensar en alteraciones de factores implicados en el crecimiento; según un estudio denominado *Texeira-Filho*, reporta la relación que existe entre la correcta y particular expresión, en los oocitos, del Factor de Crecimiento y Diferenciación-9 (FCD-9); encontrándose disminuida en los folículos primarios de pacientes con (SOP), orientando a que estas alteraciones se producen en la foliculogénesis temprana.<sup>54</sup>

La hormona antimulleriana (AMH) ha sido estrechamente implicada en la patofisiología de pacientes con ovarios poliquísticos, específicamente mostrando la elevación de esta hormona en ellas; a causa del crecimiento de la masa antral folicular de forma prematura. También se demuestra que las pacientes con antecedentes maternos de (SOP) presentaron exposición intrauterina durante todo el embarazo a la elevación sérica de (AMH) materna, generando con esto una enorme influencia en su descendencia y, a la vez, comprometiendo el funcionamiento neuroendocrino, ocasionando un exceso en la liberación de (LH), por modificaciones endogenéticas en los centros neuronales reproductivos de la progenie.<sup>49</sup>

### **3.2 Alteraciones dermatológicas**

El síndrome de ovario poliquístico se caracteriza por poder ocasionar distintas alteraciones dermatológicas; dentro de las que se incluyen hirsutismo, acné, seborrea y alopecia androgénica, que en conjunto conforman la tétrada característica del síndrome de (SAHA). Estas afecciones cutáneas pueden manifestarse solas o junto a otras cualidades de virilización.<sup>8</sup>

De la misma manera, este síndrome se ha relacionado a acantosis nigricans, hidradenitis supurativa, psoriasis, pioderma gangrenoso, acrocordones, Demodex folliculorum, estrías, xantoma y síndrome de *Peutz-Jegher* con menor frecuencia.<sup>8</sup>

Los desajustes metabólicos que favorecen la aparición de signos cutáneos de (SOP) son consecuencia de interacciones hormonales, genéticas, epigenéticas e inflamatorias. Por

esta razón, estas manifestaciones cutáneas son clave para el diagnóstico temprano del síndrome, previniendo así sus consecuencias sistémicas a largo plazo.<sup>8</sup>

### 3.2.1 Hirsutismo

Se le llama hirsutismo al exceso de vello terminal en regiones de localización típicamente masculina debido a la sensibilidad a los andrógenos que se produce en estas áreas. Dichas regiones incluyen: labio superior, mentón, tórax, abdomen, pelvis, brazos, muslos, espalda y zona lumbar.<sup>55</sup> Este trastorno se encuentra presente hasta en un 65 – 70 % de las pacientes con (SOP)<sup>5</sup> y constituye la principal manifestación clínica de este síndrome.<sup>4</sup>

El tipo de vello de las pacientes con este trastorno hiperandrogénico es grueso, engrosado, pigmentado y largo, recibiendo el nombre de vello terminal. Se diferencia del cabello normal en que este último es fino, suave, no pigmentado y se presenta en áreas en donde su crecimiento no depende de los andrógenos.<sup>56</sup>

Dentro del contexto de (SOP), la aparición del hirsutismo es posterior a la menarquia, pero en algunas mujeres esta manifestación se presenta más temprano. Asimismo, el hirsutismo tiene un desarrollo gradual y puede intensificarse con la ganancia de peso corporal en la paciente.<sup>56</sup>

La principal hormona relacionada a esta manifestación dermatológica es la dihidrotestosterona (DHT), la cual resulta de la conversión de testosterona a través de la enzima  $5\alpha$  reductasa, localizada en la unidad pilosebácea. Esta enzima es encontrada con mayor actividad en las mujeres con diagnóstico de (SOP). La (DHT) actúa como un mediador de la acción de los andrógenos en la unidad pilosebácea.<sup>55</sup>

El hirsutismo se evalúa a través de la escala de *Ferriman Gallwey*, tomando en cuenta parámetros de localización y cantidad de vello. En esta escala, a cada una de las zonas sensibles a los andrógenos se le asigna un valor de 0 a 4 puntos, comprendidos de la siguiente manera: 0 puntos (no existe vello terminal), 1 punto (mínima presencia), 2 puntos (superior a lo habitual, pero menor que en hombres), 3 puntos (similar al hombre), 4 puntos (superior a lo habitual para un hombre).<sup>2</sup> Cada uno de los puntos obtenidos son sumados al final de la evaluación para obtener un puntaje final, si se obtiene 8 o más es considerado anormal.<sup>17</sup>

Para interpretar esta puntuación debe considerarse también distintos factores como la raza y etnia de la persona, ya que un puntaje bajo puede ser apropiado para una mujer de

ascendencia asiática oriental; por lo contrario, un puntaje más alto puede ser apropiado para mujeres de ascendencia hispánica, mediterránea o del medio oriente.<sup>17</sup> Estas diferencias se deben principalmente al número de folículos capilares y a la sensibilidad que presenta la unidad pilosebácea ante los andrógenos.<sup>56</sup>

### **3.2.2 Acné**

El acné es una manifestación dermatológica presente en un 53 % de las pacientes con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico.<sup>5</sup> Este trastorno cutáneo se presenta en cara, cuello, tórax y espalda superior, y es debido a los niveles elevados de andrógenos que presentan estas pacientes.<sup>2</sup>

La diferencia del acné por hiperandrogenismo al puberal consiste en que el hiperandrogénico suele presentarse en más cantidad, con lesiones inflamatorias, suele persistir en la edad adulta y generalmente es refractario a terapias convencionales. De hecho, existe evidencia que demuestra que las adolescentes con acné severo o resistente al tratamiento tanto oral como tópico, tienen un 40 % de probabilidad de presentar (SOP).<sup>4</sup>

La presencia de acné en el síndrome de ovario poliquístico está causada por los andrógenos ováricos y suprarrenales (testosterona, (DHT), deshidroepiandrosterona (DHEA), sulfato de deshidroepiandrosterona (SDHEA), y androstenodiona), ya que éstos se enlazan al receptor de andrógenos localizado en la unidad pilosebácea, provocando que la glándula aumente de tamaño, produciendo más sebo. Esto hace que exista una interferencia entre el recambio y la queratinización epitelial normal, facilitando la proliferación de *Propionibacterium acnes*, lo que se traduce en la manifestación clínica de comedones y acné inflamatorio.<sup>2</sup>

Sin embargo, es importante mencionar que los niveles séricos de los andrógenos pueden no estar asociados con la gravedad de éste y otros cuadros dermatológicos, sino que se cree que la sensibilización aumentada del receptor de andrógenos es la responsable de generar estos trastornos, explicando así a las pacientes que no presentan ningún tipo de endocrinopatía.<sup>2</sup>

### **3.2.3 Seborrea**

Se le conoce como seborrea al aspecto grasoso y brillante que se presenta en la piel de la frente, pliegues nasolabiales, detrás de las orejas e incluso, del cuero cabelludo.<sup>57</sup> Esta manifestación cutánea también se relaciona con el síndrome de ovario poliquístico,

encontrándose una prevalencia del 35 % en estas pacientes<sup>5</sup> y es debida al aumento de producción de sebo provocado por el hiperandrogenismo presentado por las pacientes.<sup>2</sup>

### **3.2.4 Alopecia androgénica**

Definida como la pérdida o adelgazamiento progresivo del cabello,<sup>4</sup> es un signo clínico presentado en el 33 % de las pacientes con diagnóstico de (SOP).<sup>5</sup> La alopecia en este trastorno es de tipo no cicatricial y está relacionada a los andrógenos, especialmente la dihidrotestosterona, obtenida de la testosterona mediante la acción de la enzima 5 $\alpha$  reductasa.<sup>2</sup> Estas hormonas producen un adelgazamiento folicular progresivo en regiones andrógeno dependientes, así como la disminución del anágeno.<sup>58</sup>

En las mujeres con diagnóstico de (SOP), este trastorno dermatológico suele manifestarse en la región coronal del cuero cabelludo, con preservación de la línea frontal. Sin embargo, puede presentarse con un patrón masculino, tanto en región frontotemporal como en el vertex.<sup>4</sup>

Para evaluar este signo clínico, se debe analizar la distribución del patrón de cabello. Se hace uso de la escala propuesta por Ludwig, clasificándose en los grados leve, moderado y severo.<sup>58</sup> Asimismo, debe realizarse la prueba de extracción de cabello, para la que se debe instruir previamente a la paciente sobre no cepillarse, ni lavarse el cabello por mínimo 48 horas previas a la realización del test.<sup>59</sup>

Debe tomarse en cuenta que, para realizar el diagnóstico de esta manifestación dermatológica, es necesario descartar otras causas de alopecia femenina, tales como anemia ferropénica, alopecia areata, alteraciones tiroideas,<sup>2</sup> hongos, infecciones o trastornos autoinmunes.<sup>60</sup>

### **3.2.5 Acantosis nigricans**

Definida como una dermatosis caracterizada por hiperqueratosis, papilomatosis e hiperpigmentación que aparecen de forma simétrica en pliegues. Es un signo clínico frecuente presentado en pacientes con resistencia a la insulina, hiperinsulinismo, obesidad y, en menor medida, en trastornos genéticos o malignos.<sup>61</sup>

Esta manifestación dermatológica se presenta hasta en un 50 % de pacientes obesas, con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico y se debe a la hiperandrogenemia con resistencia a insulina desarrollada en este trastorno.<sup>6</sup>

Suele localizarse en la base del cuello, las axilas, la fosa antecubital, ingles<sup>2</sup> y superficie inferior de los senos.<sup>62</sup> Esta alteración cutánea se caracteriza por una pigmentación de la piel en tonos oscuros (café, gris o negro), así como una apariencia de terciopelo, resequedad, aspereza, engrosamiento palpable y elevaciones papilomatosas.<sup>61</sup>

### **3.2.6 Hidradenitis supurativa**

La hidradenitis supurativa es una patología inflamatoria crónica<sup>62</sup> cuya patogenia aún no se encuentra establecida, pero se cree que es debida a un taponamiento folicular, desarrollando hiperqueratosis en el folículo pilosebáceo, dilatación y ruptura; aumentando así la actividad de células inflamatorias, lo que resulta en formación de quistes, fístulas y abscesos cutáneos.<sup>63</sup> Esta afección se ha relacionado a obesidad, resistencia insulínica, tabaquismo e hiperandrogenismo.<sup>62</sup>

Esta enfermedad se manifiesta a través de pápulas, pústulas, nódulos subcutáneos recurrentes y, en sus maneras más graves, pueden desarrollarse abscesos profundos con fibrosis, úlceras y fístulas con exudado purulento. Las cicatrices de estas manifestaciones clínicas se han relacionado a casos de carcinomas espinocelulares. Las lesiones suelen ubicarse en pliegues como axilas, parte inferior de las mamas, ingles, área perianal y genital.<sup>62</sup>

En un estudio realizado en los Estados Unidos, en donde se analiza el caso de 22,990 pacientes con diagnóstico de hidradenitis supurativa se evidencia una prevalencia de síndrome de ovario poliquístico en un 9 %.<sup>64</sup> También, existe otro estudio en Australia en donde se analizan las comorbilidades de 105 pacientes con hidradenitis supurativa encontrándose síndrome de ovario poliquístico en un 30 % de los casos.<sup>63</sup> Lo anterior demuestra una relación existente entre la hidradenitis supurativa y el síndrome de ovario poliquístico, aunque los conocimientos con los que se cuenta en la actualidad son limitados para establecerla.<sup>64</sup> Sin embargo, se ha demostrado eficacia con el manejo de esta patología al introducir terapia antiandrogénica.<sup>63</sup>

El diagnóstico de esta enfermedad se lleva a cabo a través de la evaluación clínica, utilizando el *score de Hurley* que clasifica la gravedad de la la misma en los grados I, II y III.<sup>62</sup>

### **3.2.7 Psoriasis**

Consiste en una enfermedad sistémica inflamatoria crónica, con una etiología multifactorial en donde intervienen componentes inmunitarios, genéticos, psicosomáticos, ambientales y bacterianos. Dermatológicamente, esta enfermedad es distinguida por placas

eritematoescamosas localizadas en codos, rodillas, sacro y cuero cabelludo; no obstante, puede llegar a impactar toda la superficie cutánea, incluyendo articulaciones y uñas.<sup>65</sup>

La psoriasis es conocida como una enfermedad sistémica, ya que está relacionada a resistencia insulínica, diabetes mellitus tipo 2, obesidad y un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Todas las anteriores, son manifestaciones vinculadas también al síndrome de ovario poliquístico. De hecho, se cree que (SOP) afecta aproximadamente a la mitad de las pacientes que presentan diagnóstico de psoriasis.<sup>66</sup>

Asimismo, se concluye que las mujeres con diagnóstico de (SOP) y psoriasis tienen más probabilidades de presentar manifestaciones dermatológicas severas, que aquellas pacientes que solo presentan diagnóstico de psoriasis. A pesar de que el mecanismo para establecer la relación entre estas dos patologías es aún incierto, se cree que esta asociación puede estar condicionada por el estado de inflamación crónica, presentado en ambos grupos de pacientes.<sup>66</sup>

### **3.2.8 Demodex folliculorum**

Demodex folliculorum es un tipo de ácaro que se encuentra comúnmente colonizando la piel humana, en especial la unidad pilosebácea. A pesar de que son microorganismos considerados parte de la flora normal de la piel, se ven relacionados a distintas patologías dermatológicas, dentro de las que se incluyen acné vulgaris y piel grasa, ambas características de (SOP).

Existe un estudio de caso y control realizado con 41 pacientes con diagnóstico de (SOP) y 47 sujetos control sin (SOP), pertenecientes al mismo rango de edad e índice de masa corporal; cuyo objetivo es evidenciar, a través de toma de biopsias estandarizadas de la superficie de la piel, la presencia de D. folliculorum. Considerándose como positivo más de 5 ácaros por cm<sup>2</sup>. En este estudio se reporta una prevalencia significativamente mayor de D. folliculorum en pacientes con diagnóstico de (SOP) a aquellas que no presentan dicho síndrome; determinando la relación con las manifestaciones dermatológicas de acné y piel grasa. Sin embargo, es necesaria la realización de más estudios para determinar la relación existente de D. folliculorum con la patología de (SOP) propiamente.<sup>67</sup>

Para asegurar el manejo correcto de (SOP), en el siguiente capítulo se discuten las técnicas diagnósticas necesarias y complementarias; así como el tratamiento adecuado que debe destinarse a cada paciente.

## CAPÍTULO 4. DIANÓSTICO Y TRATAMIENTO

### SUMARIO

- Diagnóstico
- Tratamiento

El abordaje clínico de una patología como el síndrome de ovario poliquístico es una tarea difícil para el profesional de salud debido a la complejidad que ésta representa desde su identificación hasta su manejo. Sin embargo, se hace uso de distintos criterios para el diagnóstico de (SOP); como los criterios de Rotterdam, en donde se correlacionan características de hiperandrogenismo clínico o bioquímico, disfunción ovulatoria y la morfología de ovario poliquístico visualizado por ecografía, excluyendo siempre otras causas. Los cuales han demostrado ser provechosos para lograr identificar más variables fenotípicas de la patología. El tratamiento de esta enfermedad debe tener siempre un enfoque individualizado, tomando en cuenta las necesidades reproductivas de cada paciente. En este capítulo se describen las bases diagnósticas y terapéuticas del síndrome de ovario poliquístico y de sus manifestaciones, tanto sistémicas como dermatológicas.

### 4.1 Diagnóstico

Alrededor del mundo se ha logrado evidenciar que el diagnóstico oportuno de (SOP) es complejo, lo cual ha contribuido en el retraso de cribado de enfermedades concomitantes a esta patología, así como su prevención y manejo temprano. Por su diversidad de factores contribuyentes, se debe llevar a cabo una correcta anamnesis y correlación clínica con la adecuada práctica del examen físico, desde la primera visita al consultorio.

A pesar de la prevalencia elevada que se ha logrado evidenciar a nivel mundial de (SOP), existen pocos estudios fiables que revelen información abundante y específica sobre los factores que deben ser evaluados. Según un estudio realizado en 2017, se enfatiza que el diagnóstico temprano es muy raro y frecuentemente es retrasado hasta la edad adulta ya que se requiere de la evaluación por varios profesionales de la salud, múltiples citas y realización de exámenes complementarios, no siempre accesibles.<sup>68</sup>

A lo largo de los años se han llevado a cabo tres conferencias que establecen los criterios diagnósticos utilizados para (SOP) a nivel mundial. Los *criterios de la conferencia de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) (1990)*, los *criterios de consenso de Rotterdam (2003)*

*(Grupo de Taller de Consenso de (SOP) 2004 patrocinado por ESHRE / ASRM de Rotterdam) y los criterios de consenso de la Sociedad de Exceso Androgénico y (SOP) (2006).<sup>16</sup>*

Cada grupo de criterios engloba distintas combinaciones que sostienen la presencia de hiperandrogenismo (clínico y/o bioquímico), disfunción ovulatoria y alteraciones morfológicas en ovarios, que cumplan con características de ovarios poliquísticos.<sup>17</sup>

Los criterios de *(NIH)* para establecer el diagnóstico de *(SOP)* indican que es requerida la existencia de hiperandrogenismo y disfunción ovulatoria, sin ser aplicable la morfología de ovarios poliquísticos como un requisito. *Rotterdam* dispone necesaria la evidencia de por lo menos dos de tres características para diagnosticar: hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico, oligo/anovulación y quistes ováricos por ecografía. *Según la Sociedad de Exceso Androgénico y (SOP)* se requiere esencialmente de hiperandrogenismo en combinación de disfunción ovulatoria con o sin, la presencia de características de morfología ovárica poliquística.<sup>69</sup>

La clínica suele iniciar en edad perimenarquica y se identifican primariamente alteraciones notables en los ciclos sexuales menstruales e hiperandrogenismo; sin embargo, una de las dificultades se basa en diferenciar los cambios puberales normales. La Sociedad de Endocrinología indica que los criterios diagnósticos en adolescentes son inciertos<sup>16</sup> y se ha establecido que para instaurar su diagnóstico se debe de cumplir con los 3 criterios postulados por el consenso de *Rotterdam 2003*.<sup>69</sup>

Ya que esta patología es considerada un diagnóstico de exclusión,<sup>17</sup> es debido descartar ciertas entidades que pueden provocar la sintomatología por la que se consulta, además de instaurar un tratamiento para las comorbilidades crónicas que puedan ser detectadas. Dentro de los diagnósticos más frecuentes que deben ser descartados, cabe mencionar tanto trastornos endocrinológicos como malignos.<sup>69</sup>

Las pacientes con *(SOP)*, manifiestan una presentación clínica diversa, siendo posible tanto la ausencia de síntomas como la acentuación de alguna sintomatología ginecológica, metabólica y/o de la piel. Es vital una adecuada historia clínica, dentro de la cual se identifican alteraciones ovulatorias, impacto de los síntomas relacionados con *(SOP)*, ansiedad, estrés y, en el examen físico el cálculo de *(IMC)*, medición del diámetro abdominal y reconocimiento de hallazgos dermatológicos asociados. No se debe olvidar que se han indicado laboratorios necesarios para correlacionar el diagnóstico y evidenciar la posibilidad de diagnósticos diferenciales.<sup>69</sup>

Constantemente la principal causa de consulta médica suele ser alguna manifestación hiperandrogénica.<sup>69</sup>

Dependiendo de la edad de la consultante, se ha probado mayor preocupación por alteraciones en los ciclos sexuales menstruales y evidencia de quistes ováricos en el grupo que abarca las edades entre 18 - 25 años. En mujeres mayores de 35 años, pero menores de 45, se han logrado revelar mayores inquietudes y consultas por hirsutismo, resistencia a la insulina, ganancia de peso y riesgos metabólicos asociados a (SOP), con una disminución en preocupación sobre el tema reproductivo. En mayores de 45 años es común que se establezcan inquietudes respecto complicaciones por resistencia insulínica y por incompetencia metabólica, sin percibir mayor perturbación por manifestaciones como seborrea, acné e infertilidad.<sup>68</sup>

Clínicamente es posible reconocer el hiperandrogenismo por manifestaciones que lo caracterizan, entre las cuales cabe mencionar acné, seborrea, hirsutismo, alopecia androgénica, acantosis nigricans o virilización. Y haciendo referencia a la hiperandrogenemia (hiperandrogenismo bioquímico), requiere del aumento en niveles de testosterona total, testosterona libre o dehidroandrosterona para registrarse.<sup>23</sup>

Siendo (SOP) la principal causa de hirsutismo en mujeres,<sup>59</sup> al considerar su diagnóstico se debe descartar el frecuente hallazgo en adolescentes de hipertrichosis, ocasionando distribución de cabello en áreas no andrógeno dependientes.<sup>70</sup>

Diagnosticando mediante la utilización de los criterios reseñados en la escala de *Ferriman-Gallwey* modificada, descrita con anterioridad en este texto. Al realizar la suma, se les considera con hirsutismo a las mujeres en edad reproductiva que consigan un resultado igual o superior a 8 puntos; asimismo podría definirse utilizando límites inferiores en caso de adolescentes, haciendo uso de un rango de referencia por debajo o igual a 6, en estos casos.<sup>53</sup>

En un estudio realizado en India en 2017, se resalta que al menos el 50 % de las pacientes con un puntaje inferior a 5 en la escala de *Ferriman-Gallwey* y que refieren estrés por exceso de vello terminal, también pueden presentar (SOP).<sup>25</sup>

Es de suma importancia para valorar la presencia de acné, identificar que sea por causa hiperandrogénica.<sup>59</sup> Durante su evaluación se puede hacer uso de los *Criterios de Academia Americana de Dermatología de 1990*.<sup>25</sup> Identificando la presencia de comedones, pápulas, pústulas, abscesos,<sup>59</sup> nódulos, quistes y cicatrices.<sup>25</sup>

Usualmente la seborrea caracteriza a las pacientes con (SOP), elevando la producción de sebo sobre piel.<sup>59</sup> Entre otro de los signos clínicos de se encuentra la alopecia androgénica, la cual respeta las zonas frontal y occipital y acantosis nigricans.<sup>59</sup>

Es primordial que, durante la evaluación al reconocer características de masculinización, se recuerde completarla mediante la exploración en búsqueda de virilización como clitoromegalia, hipotrofia de las mamas e hipertrofia de vulva.<sup>59</sup>

Es posible que de este grupo, las mujeres que consultan por irregularidades menstruales, refieran ciclos sexuales mensuales menores de 21 días ó mayores de 35 días.<sup>72</sup> Se han relacionado manifestaciones como amenorrea, cuando se presentan 3 o más meses sin menstruación y oligomenorrea al referir menos de nueve menstruaciones en un año.<sup>2</sup>

Asimismo, la opsomenorrea, dismenorrea, y menometrorragia pueden ser frecuentes en (SOP). Sin embargo, cabe destacar que por lo menos un 22 % a 30 % de estas pacientes suelen simular ciclos normales. En caso de las adolescentes, se debe considerar significativas este tipo de alteraciones cuando persisten por un periodo mayor a 2 años.<sup>59</sup>

Cabe destacar la importancia de la incidencia aumentada tres veces, por encima de la población general, de abortos en pacientes que presentan *Síndrome de Stein-Leventhal*. De igual modo, la infertilidad puede ser el motivo de consulta de quienes buscan la maternidad, siendo esta compleja patología la principal causa en ellas.<sup>59</sup>

Lo anterior recalca la necesidad de obtener cada detalle de información durante la interacción con la paciente para lograr identificar sistémicamente la manera por la cual (SOP) ha provocado alteraciones.

Cabe manifestar que las pruebas radiológicas no son indispensables para realizar el diagnóstico de *Síndrome de Stein-Leventhal*, principalmente en adolescentes ya que suelen manifestar cambios morfológicos en los ovarios, típicos de la edad, que pueden ser considerados normales.<sup>2</sup>

Sin embargo, también en caso de mujeres quienes no presenten alteraciones menstruales, pero sí hiperandrogenismo se debe realizar un ultrasonido pélvico para poder confirmar el diagnóstico de (SOP); de igual forma, si únicamente presenta alteraciones menstruales. Si se presenta una situación en la que la sintomatología es exagerada, es posible valorar el uso de ecografía transvaginal para poder descartar la presencia de neoplasias secretoras de andrógenos.<sup>2</sup>

Se considera diagnóstico de ovarios poliquísticos, al utilizar un equipo de ultrasonido con tecnología tradicional en cualquiera de los dos ovarios y se identifique, ya sea 12 o más folículos antrales con diámetro entre 2mm a 9mm ó un volumen por encima de 10mL.<sup>69</sup> Es permitido la búsqueda de una mayor especificidad, con un incremento por encima de 25 folículos pre-antrales.<sup>17</sup>

Para correlacionar adecuadamente el cuadro clínico con las evidencias radiológicas, se destaca el requisito de un radiólogo experimentado.<sup>17</sup>

#### **4.1.1 Laboratorios**

Para cualquier paciente que cumpla con clínica que oriente a (SOP), la Sociedad de Endocrinología recomienda descartar la posibilidad de embarazo, alteraciones tiroideas, hiperprolactinemia, hiperplasia congénita adrenal no clásica, amenorrea hipotalámica e insuficiencia ovárica primaria.<sup>69</sup>

También se resalta en caso de identificar un comienzo abrupto, rápido y progresivamente severo de hiperandrogenismo, la importancia de eliminar la posibilidad de existencia de un tumor secretor de andrógenos,<sup>17</sup> además de ser necesario el descarte de la enfermedad de Cushing y acromegalia, cuando la paciente refiere antecedentes de hipertensión y visión borrosa.<sup>69</sup>

En un estudio publicado en 2016, en el cual se destaca que posterior a identificar un caso sospechoso, se postula como paso 1) descartar la probabilidad de embarazo y 2) llevar a cabo pruebas serológicas de TSH, prolactina, y 17- hidroxiprogesterona, para así con el resultado descartar la presencia de hipotiroidismo, hiperprolactinemia e hiperplasia adrenal congénita no clásica.<sup>69</sup>

Es recomendable la valoración de la probabilidad de ciertas enfermedades poco prevalentes, ya que se conoce que los exámenes especiales tienen un coste monetario, algunas veces alto.<sup>2</sup>

Múltiples estudios destacan que el ordenar laboratorios debe basarse en la necesidad de documentar o correlacionar la cantidad de andrógenos presentes. En caso se realicen por completar el cuadro clínico o por destacar el hiperandrogenismo, se debe reconocer que es posible encontrar rangos dentro de la normalidad y, sin embargo, esto no excluye el diagnóstico.<sup>53</sup>

Es importante recordar que está indicado llevar a cabo las pruebas hormonales, durante el primero a séptimo día del ciclo y en ayunas,<sup>59</sup> entre los que cabe mencionar testosterona total, androstenodiona, globulina fijadora de hormonas sexuales y dehidroepiandrosterona.<sup>16</sup>

La testosterona libre es el marcador más sensible para diagnosticar el hiperandrogenismo, sin embargo, si esta medición no es segura, puede ser suficiente el cálculo de la testosterona total.<sup>2</sup> Esta hormona se ha encontrado elevada hasta en dos tercios de las mujeres con esta patología y dicho hallazgo está relacionado con mayor morbilidad metabólica y reproductiva.<sup>48</sup> Generalmente, las mujeres con (SOP) presentan niveles entre 30 y 150 ng/dl, y los niveles superiores a 200 ng/dl, orientan a la presencia de otras causas de hiperandrogenismo, como por ejemplo un tumor secretor de andrógenos. También, puede ser de gran utilidad la medición de niveles de LH, FSH,<sup>2</sup> y AMH (se correlaciona con la reserva de folículos en crecimiento, reportándose elevada en pacientes con la patología en cuestión, sin importar su (IMC)).<sup>16</sup>

Es detectable en mujeres con (SOP) una leve inflamación crónica. Por lo tanto, múltiples sociedades científicas indican documentar la elevación en niveles séricos de proteína c reactiva, homocisteína, IL-6, IL-18 Y TNF- $\alpha$ .<sup>59</sup>

La medición de cortisol debe realizarse si la paciente a tratar presenta obesidad o hipertensión, ya que sirve para descartar síndrome de Cushing, en caso de sospecha de acromegalia, es necesario la determinación del factor de crecimiento insulinoide de tipo 1 (IGF-1) para su diagnóstico.<sup>2</sup>

#### **4.1.2 Cribado**

Por la relación que se guarda con (SOP), muchas guías indican la necesidad de llevar a cabo el rastreo de intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2. Dependiendo los factores encontrados en la paciente, que puedan indicar un riesgo aumentado, se repetirán las pruebas cada 1 a 5 años; asimismo, se tomará en cuenta la variabilidad de (IMC) en cada consulta.<sup>17</sup>

Es importante controlar si la paciente es fumadora, presenta problemas de apnea obstructiva del sueño, depresión y/o ansiedad; ya que han sido asociados con (SOP), asimismo brindar la atención necesaria con el objeto de reducir los riesgos.<sup>17</sup>

En caso de identificar alteraciones ginecológicas alarmantes, en una mujer que refiera sangrado uterino anormal o amenorrea de larga duración, se aconseja que la conducta sea referir a especialista en ginecología.<sup>17</sup>

## **4.2 Tratamiento**

Un aspecto importante para considerar en el abordaje terapéutico de (SOP) es que éste debe tener siempre un enfoque individualizado, adaptándose a las necesidades de cada paciente.<sup>34</sup> Otro de los aspectos primordiales que debe ser tomado en cuenta es si la paciente tiene el deseo de quedar embarazada, pues esto también influye en el enfoque de la terapia y los medicamentos a utilizar.<sup>17</sup>

Para el tratamiento de las manifestaciones dermatológicas generadas por (SOP) en muchas ocasiones es indispensable la combinación de terapias tanto locales como sistémicas.<sup>34</sup>

Como se ha mencionado anteriormente, este síndrome es multifacético en su presentación clínica, por lo que además de tratar las manifestaciones dermatológicas con la utilización de terapias locales y sistémicas, deben abordarse también las complicaciones metabólicas, para lo que es conveniente realizar un monitoreo de la presión arterial, perfil lipídico y prueba de tolerancia a la glucosa.<sup>2</sup>

### **4.2.1 Cambios en el estilo de vida**

La modificación del estilo de vida es considerada la primera línea del tratamiento de (SOP). Esto se lleva a cabo a través de la restricción en la ingesta calórica, ejercicio, reducción del (IMC) a un rango de normalidad, dejar de fumar y de consumir bebidas alcohólicas. Con la realización de estos cambios se pretende que las pacientes mejoren su resistencia a la insulina, disminuyan los niveles de testosterona séricos, se regularice el ciclo menstrual e incluso, mejorar la sintomatología dermatológica presentada por las pacientes.<sup>19</sup>

Es aconsejable que las pacientes con sobrepeso y obesidad disminuyan hasta un 5 a 10 % de su masa corporal, para lo que se necesita el consumo de 1,200 a 1,500 kcal/día.<sup>19</sup> Asimismo, se recomienda a las pacientes con normopeso el seguimiento de una dieta balanceada para evitar la ganancia de peso.<sup>2</sup>

La implementación de la actividad física es necesaria en las pacientes con (SOP) por lo que se sugiere realizar al menos 30 minutos al día de ejercicio, 5 veces a la semana.<sup>71</sup> El

ejercicio físico es beneficioso para disminuir el (IMC) y la circunferencia abdominal, por consiguiente, mejora la resistencia a la insulina, el consumo de oxígeno y el perfil lipídico de las pacientes.<sup>2</sup>

Además, se cuenta con evidencia que indica que la disminución del (IMC) en las pacientes con diagnóstico de (SOP), disminuye trastornos relacionados con la obesidad, tales como diabetes, hipertensión arterial alta, enfermedad cardiovascular y cáncer endometrial.<sup>71</sup>

#### **4.2.2 Medidas terapéuticas locales**

Existen diversos medicamentos tópicos que pueden utilizarse para el tratamiento de las manifestaciones dermatológicas causadas por el exceso de andrógenos en las pacientes con diagnóstico de (SOP).<sup>34</sup> Dentro de estas drogas destaca el hidrocloreto de eflornitina, cuyo uso está limitado únicamente para el tratamiento del hirsutismo facial por sus posibles efectos teratogénicos; este medicamento es un inhibidor de la enzima ornitina descarboxilasa, la cual es la encargada del crecimiento y diferenciación de las células del folículo piloso.<sup>2</sup>

Para la terapia de la alopecia androgénica destaca la aplicación tópica de minoxidil, en su presentación al 2 o al 5 %, encontrándose que al utilizar minoxidil al 5 % puede presentarse un leve incremento de los efectos secundarios como la hipertricosis facial. Este fármaco actúa promoviendo el crecimiento del cabello y constituye uno de los pilares del tratamiento de la alopecia en estas pacientes.<sup>2</sup>

En el tratamiento tópico del acné destaca el uso de retinoides, antibióticos y peróxido de benzoilo.<sup>71</sup>

Además de estos fármacos, también se conoce el uso de distintas terapias cosméticas dentro de las que cabe destacar la eliminación del vello de corta duración a través del afeitado o sustancias químicas, o de larga duración a través de electrólisis, láser o luz pulsada de alta intensidad. La implementación de estas terapias, sobre todo las de larga duración, ayuda a disminuir las repercusiones psicológicas del hirsutismo.<sup>2</sup>

Entre las terapias cosméticas para tratar el acné se incluyen dermabrasión, láser e incluso, cirugía estética para las cicatrices severas.<sup>34</sup>

Las consecuencias de la alopecia androgénica pueden ser contrarrestadas con el peinado, adiciones y sustituciones del cabello, y trasplante capilar. Recientemente se están implementando nuevos tratamientos para la alopecia como factores de crecimiento a partir de plaquetas y células madre.<sup>34</sup>

### **4.2.3 Medidas terapéuticas sistémicas**

A pesar de las muchas terapias locales mencionadas anteriormente, casi siempre es recomendable asociar a éstas medicamentos orales para lograr una mejor efectividad en el tratamiento, siempre y cuando no haya contraindicación para su implementación. Asimismo, debe considerarse si la paciente tiene deseos de concebir, en tal caso debe limitarse la utilización de ciertas drogas.<sup>34</sup>

#### **4.2.3.1 Anovulación e infertilidad**

Además de los cambios en el estilo de vida comentados anteriormente, *La Sociedad Endocrina* recomienda la utilización de algunos fármacos para inducir la ovulación, en las pacientes con diagnóstico de (SOP) que desean mejorar la fertilidad. Entre estos medicamentos cabe resaltar el uso de citrato de clomifeno y letrozol.<sup>68</sup>

El citrato de clomifeno actúa como un modulador selectivo del receptor de estrógenos. Su dosis inicial es de 50 mg/día durante 5 días, comenzando su ingesta en el 2 – 5 día del ciclo menstrual. Con estas indicaciones, se espera que la paciente presente la ovulación después de 5 – 10 días de haber finalizado el tratamiento; si esto no sucede, se debe aumentar de forma gradual la dosis a 250 mg/día. Si, a pesar de las indicaciones anteriores, la paciente no presenta su ovulación, se debe considerar como un caso de resistencia al medicamento; esto suele ocurrir en aproximadamente el 15 % de los casos de pacientes con diagnóstico de SOP.<sup>19</sup>

El letrozol es un inhibidor de la aromatasas que actúa bloqueando la conversión de andrógenos a estrógenos en los folículos ováricos, tejidos periféricos y cerebro, desarrollando así una retroalimentación positiva en el eje hipotálamo-hipófiso-ovárico, que a su vez desencadena una liberación de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), estimula la secreción de hormona folículo estimulante (FSH) y el crecimiento folicular. La dosis de este medicamento es de 2.5 – 5 mg/día durante 5 días, comenzando su ingesta en el 3 – 7 día del ciclo menstrual.<sup>19</sup>

Estudios recientes han demostrado que el letrozol posee ventaja en inducir la ovulación en pacientes obesas con (SOP). Además, se ha demostrado que este fármaco ayuda en la prevención de la hiperestimulación ovárica y embarazo múltiple.<sup>19</sup>

Sin embargo, el citrato de clomifeno sigue siendo utilizado como tratamiento de primera línea, evidenciándose que el 75 % de los embarazos se conciben en los primeros 3 meses de tratamiento.<sup>72</sup>

Otro medicamento utilizado para mejorar la fertilidad en pacientes con diagnóstico de (SOP) es la metformina,<sup>72</sup> un sensibilizador de insulina del cual se hablará más adelante.

Las gonadotropinas también son una opción para restaurar la ovulación en las pacientes con diagnóstico de (SOP). Por último, la cirugía laparoscópica se utiliza en pacientes que no respondan a terapia farmacológica.<sup>72</sup>

#### **4.2.3.2 Sensibilizadores de insulina**

El 50 – 90 % de las pacientes con diagnóstico de (SOP) presentan resistencia insulínica,<sup>51</sup> en estos casos es necesaria la utilización de sensibilizadores de insulina dentro tratamiento del síndrome.<sup>71</sup>

La metformina es un fármaco que presenta muchos beneficios ya que mejora la sensibilidad a la insulina, reduce la producción de glucógeno<sup>71</sup> y disminuye la producción de andrógenos por la teca ovárica, en aproximadamente 20 – 25 % de las pacientes con diagnóstico de (SOP).<sup>17</sup> De igual manera, este medicamento mejora las alteraciones menstruales, ayudando a la fertilidad de las pacientes. Por último, ayuda a reducir el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 y mejora el perfil lipídico de las pacientes.<sup>2</sup>

La metformina está recomendada para aquellas mujeres con diagnóstico de (SOP) e intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo 2, que no responda a los cambios en el estilo de vida. Se han encontrado efectos positivos en el hirsutismo al usar metformina, sin embargo, los estudios no son concluyentes.<sup>17</sup>

#### **4.2.3.3 Anticonceptivos orales combinados (ACOS)**

Estos fármacos constituyen una base fundamental en el tratamiento de (SOP), ya que su acción corrige las alteraciones del ciclo menstrual y mejora las manifestaciones

dermatológicas causadas por este síndrome.<sup>2</sup> Además, hay evidencia que demuestra que los (ACOS) ayudan a disminuir el riesgo de hiperplasia endometrial.<sup>17</sup>

Existe una gran variedad de estos medicamentos, dentro de los que destacan en primer lugar aquellos conformados por estrógenos y gestágenos que, al actuar de forma combinada, logran estimular la síntesis de la globulina fijadora de hormonas sexuales, disminuir la secreción de la hormona luteinizante y, a su vez disminuyen la síntesis de andrógenos por la teca ovárica. Asimismo, compiten con la testosterona por el receptor de andrógenos y trabajan a nivel de la enzima 5 $\alpha$ -reductasa.<sup>2</sup>

Para lograr esta combinación se utiliza el etinilestradiol como estrógeno, más un gestágeno derivado de la 19-nortestosterona como desogestrel, norgestimato, gestodeno, levonogestrel o norgestrel.<sup>2</sup>

Estos medicamentos pueden mejorar el hirsutismo<sup>2</sup> ya que reduce el crecimiento de vello terminal,<sup>17</sup> logrando hasta una puntuación alrededor de 8 puntos en la escala de Ferriman-Gallwey; su efecto máximo se alcanza a los 6-9 meses de la terapia.<sup>2</sup>

*Cochrane*, en el 2012 realiza un estudio en donde se demuestra que la implementación de (ACOS) en el tratamiento de (SOP) disminuye las lesiones faciales y la gravedad del acné presentado por las pacientes.<sup>2</sup> De hecho, los (ACOS) constituyen el tratamiento de primera línea para tratar el acné en estas pacientes.<sup>68</sup>

En segundo lugar, se encuentran aquellos medicamentos cuya combinación es integrada por el etinilestradiol como estrógeno y, como gestágeno se incluyen aquellos con perfil antiandrogénico, tales como el acetato de ciproterona y/o la drospirenona.<sup>2</sup>

Se cree que el usar (ACOS) combinados con acetato de ciproterona es más exitoso para tratar el hirsutismo, acné y alopecia androgénica comparado con sus alternativas; la espironolactona, ketoconazol, flutamida o finasterida. También cabe resaltar su beneficio al impedir la ganancia de peso y la retención de líquidos.<sup>2</sup>

Es importante mencionar el riesgo trombogénico venoso y/o pulmonar de los (ACOS) que están conformados por acetato de ciproterona o drospirenona, ya que éste es mayor que aquellos conformados por levonogestrel.<sup>2</sup>

#### **4.2.3.4 Fármacos antiandrogénicos**

El uso de medicamentos antiandrogénicos se asocia a una mejoría del hirsutismo, encontrándose hasta una puntuación de 3.9 puntos en la escala de *Ferriman-Gallwey* modificada.<sup>60</sup> También ayudan a mejorar el acné y la alopecia en estas pacientes.<sup>2</sup>

Los medicamentos más utilizados dentro de este grupo para el tratamiento de las pacientes con (SOP) son la espironolactona y flutamida, ambos antagonistas de los receptores androgénicos. Y por último el finasterida, un inhibidor de la 5 $\alpha$ -reductasa;<sup>60</sup> todos éstos pueden causar efectos teratogénicos en las pacientes, por lo que al utilizarlos en la terapia del (SOP) se debe garantizar la anticoncepción de la paciente.<sup>2</sup>

##### **4.2.3.4.1 Espironolactona**

La espironolactona es un diurético ahorrador de potasio que actúa como antagonista de los receptores de andrógenos e inhibe la 5 $\alpha$ -reductasa.<sup>2</sup> Se utiliza en combinación con (ACOS) para lograr un mayor beneficio en el tratamiento del hirsutismo, ya que reduce el crecimiento de vello terminal. También se utiliza en el tratamiento de acné en pacientes con diagnóstico de (SOP),<sup>17</sup> a una dosis de 50 – 200 mg/día.<sup>68</sup>

Sin embargo, este medicamento se ve relacionado a ciertos efectos adversos, tales como hiperpotasemia,<sup>2</sup> hiponatremia, hipercalcemia, insuficiencia suprarrenal primaria, insuficiencia renal y hepática, falla renal aguda,<sup>72</sup> ginecomastia e incluso, en algunos estudios, se ve relacionado a un incremento del riesgo de cáncer de mama. Por lo anterior, se sugiere que al iniciar su uso sea a una dosis baja y al momento de incrementarla, realizar pruebas de laboratorio.<sup>2</sup>

##### **4.2.3.4.2 Flutamida**

La flutamida es un medicamento antiandrogénico no esteroideo utilizado generalmente en el tratamiento para el cáncer de próstata.<sup>68</sup> Este fármaco es utilizado en el tratamiento del hirsutismo en pacientes con diagnóstico de (SOP)<sup>2</sup> a una dosis de 250 mg dos veces al día;<sup>68</sup> aunque su uso no es recomendable debido a su alto costo y sus efectos adversos como la hepatotoxicidad.<sup>2</sup>

#### **4.2.3.4.3 Finasterida**

La finasterida es un inhibidor de la 5 $\alpha$ -reductasa que actúa interfiriendo en la conversión de testosterona a (DHT). Este medicamento es utilizado en el tratamiento del hirsutismo en pacientes con diagnóstico de (SOP), en dosis de 2.5 – 5 mg/día.<sup>2</sup>

#### **4.2.3.5 Otros fármacos con perfil antiandrogénico**

Existen estudios en donde se evidencia la eficacia de la isotretinoína en el tratamiento de acné de pacientes con diagnóstico de (SOP), pues este medicamento disminuye la actividad de la 5 $\alpha$ -reductasa.<sup>22</sup>

El ketoconazol es un antifúngico con perfil antiandrogénico y es utilizado en dosis de 400 mg/día. Sin embargo, se ha encontrado que el 5 – 10 % de las pacientes presentan hipertransaminasemia, como efecto secundario a la terapia con este medicamento.<sup>22</sup>

El acetato de ciproterona es eficaz en el tratamiento de acné y del hirsutismo, sin embargo, no es eficiente en el tratamiento de la alopecia.<sup>22</sup>

Por último, se ha demostrado que la leuprorelina, un análogo de la (GnRH), al comienzo de su utilización produce una estimulación neuronal transitoria pero, posteriormente, produce una regulación a nivel hipofisiario, reduciendo la síntesis de (LH) y (FSH), lo que a su vez conlleva a una disminución de los niveles de andrógenos.<sup>2</sup>

Por su característica heterogénea, (SOP), ha demostrado ser una patología compleja, Por esta razón, en el próximo capítulo se plantea un análisis global de la enfermedad, interpretando los hechos recabados en la literatura y la experiencia compartida por especialistas guatemaltecos.

## CAPÍTULO 5. ANÁLISIS

En el capítulo a continuación se decide describir una visualización amplia de los conocimientos adquiridos durante la realización de la presente monografía. Con el objeto de correlacionar los factores que influyen en el desencadenamiento de (SOP); identificados desde los primeros estudios realizados en la historia, de la etiología, fisiopatología, y presentación tanto clínica como sistémica de (SOP), así como su diagnóstico y manejo terapéutico. Ésto aunado a información complementaria brindada por médicos expertos en Guatemala, sobre el manejo sistémico y dermatológico de la patología.

A pesar de los múltiples intentos a lo largo de la historia para definir el síndrome de ovario poliquístico (SOP), no fue hasta 1,935 que los científicos ginecólogos Stein y Leventhal, después de estudiar a 7 mujeres con hallazgos similares de alteraciones menstruales, hirsutismo, obesidad e infertilidad; logran analizar rasgos semejantes para orientar la descripción de (SOP). Tomando como base los hallazgos principales de dicha patología: presencia de ovarios poliquísticos, hiperandrogenismo clínico y oligo/amenorrea.<sup>19</sup>

Desde entonces, se han realizado varias reuniones de expertos quienes, con base en su experiencia clínica, desean establecer criterios diagnósticos específicos de (SOP). Sin embargo, esta tarea ha sido complicada por las cualidades heterogéneas de la patología.<sup>19</sup> Se ha descrito la relevancia de hacer uso de los criterios diagnósticos de *Rotterdam* para valorar (SOP), los cuales se establecen en el año 2003, tomando en cuenta las características de: 1) signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo, 2) disfunción ovulatoria crónica y 3) morfología característica de ovarios poliquístico a través de ultrasonido; excluyendo siempre otras causas.<sup>24</sup>

Es llevada a cabo una primera *conferencia de (NIH) en 1990*, en la cual se utiliza el hiperandrogenismo y las alteraciones menstruales para diagnóstico. También, se fomenta minimizar la importancia de la correlación ecográfica del síndrome y priorizar el descarte de otras patologías para identificar (SOP). Lo anterior demuestra que el consenso de Rotterdam no descarta los *criterios de (NIH)*, únicamente promueve su ampliación para poder integrar la morfología poliquística y ampliar el cribado de la patología e identificación precoz.<sup>69</sup> Es por esto que en el año 2012 se realiza una nueva *conferencia de (NIH)*, en la cual se aconseja la utilización de los criterios de *Rotterdam 2003*, describiendo como necesaria la clasificación fenotípica en cada paciente.<sup>20</sup>

Igualmente, La *Sociedad de Exceso de Andrógenos (AES)* en el 2006, dispone favorecer el hiperandrogenismo como un criterio obligatorio y fundamental para poder

diagnosticar (SOP); por lo que se intenta descartar el fenotipo 4 de *Rotterdam* como parte de (SOP), ya que no incluye el hiperandrogenismo dentro de los criterios cumplidos. Esto porque se indica que el riesgo metabólico se vería reducido y por ende sería menos probable presentar complicaciones sistémicas futuras y por ende detectarlas precozmente.<sup>20</sup>

La prevalencia de (SOP) varía tanto en tiempo como en geografía, durante el último año se ha logrado valorar una prevalencia a nivel mundial del 2.2 % – 22.5 % en mujeres en edad reproductiva.<sup>3</sup> Demostrando de esta forma, el impacto tan alto que se produce por dicha patología, independientemente de sus causas.

Según el grupo etario, se ha encontrado una prevalencia aumentada en edades entre 20-24 años,<sup>3</sup> lo cual se asemeja a la población guatemalteca que según la opinión de la Dra. Cristha Isabel Rodas Mazariegos, ginecóloga y obstetra, la mayor cantidad de pacientes que consultan al servicio de ginecología por (SOP), son mujeres en edad fértil en un rango de edades entre 25 a 35 años. Lo anterior ubica a este grupo de población como vulnerable, haciendo conciencia que en el futuro pueden derivarse consecuencias metabólicas y reproductivas, por lo que es de suma importancia su tratamiento precoz.

Asimismo, es importante recordar que la prevalencia varía dependiendo de la ubicación geográfica y, al no contar con estudios guatemaltecos confiables, es posible basarse en la población mexicano-americana que representa un 12.8 %, de pacientes con (SOP).<sup>31</sup>

Son muchos los factores que interfieren en la etiología de (SOP). En todas las bibliografías consultadas se resalta la importancia de los factores ambientales como los responsables de facilitar la aparición de dicha patología e incluso exacerbarla. Dentro de estos encontramos agentes como la dieta, estilos de vida, toxicológicos, geográficos y socioeconómicos.<sup>34</sup>

En la antigüedad, las personas solían practicar estilos de vida más saludables a través de una dieta balanceada y ejercicio físico; sin embargo, estas conductas se han ido perdiendo, incrementado el consumo de dietas altas en contenido de carbohidratos y grasas, así como un estilo de vida sedentario. Todo esto propicia la aparición de ciertos trastornos metabólicos dentro de los que se incluye (SOP).<sup>34</sup>

Adicionalmente, se identifican múltiples cambios tanto genéticos como epigenéticos que alteran ciertas vías neuronales, endocrinas y metabólicas, que se relacionan con el apareamiento de la enfermedad. Estas son heredables y fuertemente vinculadas a daños en

las rutas sistémicas normales. Se ha constatado que los hijos, tanto hombres como mujeres, de madre con (SOP), han demostrado alteraciones dermatológicas de hiperandrogenismo.<sup>39</sup>

Existen además agentes inmunológicos que contribuyen en la patogenia tanto sistémica como dermatológica. Estos provocan un estado pro-inflamatorio, contribuyendo a la elevación de factores inflamatorios en sangre y aparecimiento de las características respectivas histológica y clínicamente.<sup>45</sup>

La literatura destaca múltiples vías que se ven alteradas dentro del cuadro fisiopatológico de (SOP). Comprendiendo el mecanismo por el cual el cerebro coordina impulsos que provocan cambios progresivos y continuos, los cuales contribuyen en el desencadenamiento de problemas endocrinos, metabólicos, y ováricos. Sin embargo, se desconoce una ruta clara, de la vía exacta que desencadena (SOP), pero se valoran los mecanismos GABA-adrenérgicos e hipotalámicos como las bases.<sup>49</sup>

Las manifestaciones cutáneas causadas por el desorden metabólico de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico son un pilar fundamental en el diagnóstico temprano de esta patología, ya que son las principales causas por las que las pacientes consultan. Por esta razón, es de suma importancia conocerlas para evitar consecuencias de alto impacto en la vida de las pacientes.<sup>8</sup>

Conforme a la opinión de la Dra. Liza María Arias Torres, dermatopatóloga, se ha logrado identificar que por lo menos el 70 % de pacientes con (SOP) son diagnosticadas con base en sus manifestaciones dermatológicas, siendo hirsutismo y acné las más frecuentes.

La literatura indica que el hirsutismo se presenta con una frecuencia del 70 % en estas pacientes, seguido del acné inflamatorio en un 53 %, seborrea y alopecia androgénica con rangos similares del 30 %, y acantosis nigricans en un 5 %.<sup>5</sup> Esto demuestra que las patologías de la piel suelen comportarse de manera similar en distintas poblaciones.

Sobre cuáles criterios diagnósticos utilizar al momento de la detección del síndrome, no existe información concreta y específica de los preferibles. Sin embargo, sí se detalla la manera en que estos varían para la detección de comorbilidades y colocan a los criterios de Rotterdam como los más sensibles para la identificación anticipada.<sup>68</sup>

De igual forma, la clínica e historia de evolución de la enfermedad son las bases de la detección temprana de (SOP). Por lo tanto, la historia clínica completa es vital considerando

ausencia de síntomas y al hiperandrogenismo como la principal causa de consulta médica. Asimismo, identificar los trastornos psicológicos asociados.<sup>69</sup>

Estudios han demostrado que en pacientes obstétricas con antecedente de (SOP) se ha notado un riesgo aumentado por tres veces, en comparación a la población general, de sufrir abortos durante el embarazo.<sup>59</sup> En Guatemala, la Dra. Cristha Isabel Rodas Mazariegos, ginecóloga y obstetra, recalca que las pacientes con (SOP) presentan mayor riesgo obstétrico y, por lo tanto, la trascendencia de una evaluación y manejo interdisciplinario, con el apoyo de nutricionistas se debe llevar a cabo en caso sea necesario.

El abordaje terapéutico de (SOP) debe ser completamente individualizado, tomando en cuenta las necesidades de las pacientes, ya que esto regirá los medicamentos a utilizar en la terapia. Una base fundamental del tratamiento es la modificación del estilo de vida, por lo que debe aconsejarse en todas las pacientes que presenten (SOP).<sup>17</sup>

Según la literatura recabada, es recomendable para estas pacientes una dieta baja en contenido calórico y grasas, asociada a un aumento de la actividad física, pues esto conduce a una reducción del (IMC), mejorando así los desbalances hormonales, las alteraciones menstruales y la sintomatología de las pacientes.<sup>2</sup>

Previo a iniciar una terapia, debe de considerarse el deseo de la paciente de concebir para poder valorar la aplicación de medicamentos sistémicos anticonceptivos, así como el riesgo teratogénico probable de su tratamiento.<sup>17</sup> Entre las conductas factibles para el manejo de (SOP), pueden utilizarse tratamientos tópicos, sistémicos y depilación permanente en caso de hirsutismo, con láser de luz pulsada.<sup>2</sup>

La infertilidad, (RI), hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, e hipertensión, son algunas de las consecuencias de mayor preocupación para los médicos tratantes; comprendiendo que se debe pensar en todos los componentes afectados por este síndrome en cada caso.<sup>15</sup>

Por ser una patología heterogénea, además de las manifestaciones dermatológicas debe considerarse dentro del tratamiento las complicaciones metabólicas, trastornos psicológicos; como la ansiedad o depresión y alteraciones ginecológicas. Esto con el fin de brindar a la paciente un tratamiento integral; refiriendo en caso de complicaciones a subespecialidades específicas para así brindar una mejor calidad de vida y aminorar los riesgos futuros.<sup>17</sup>

Lo descrito demuestra el gran impacto que produce (SOP), en las mujeres perjudicadas alrededor del mundo, considerando de esta forma la gran pérdida monetaria que dicha patología conlleva para los humanos en riesgo; principalmente cuando se presentan comorbilidades que pueden ser prevenibles si se valoran con anticipación.<sup>18</sup>

## CONCLUSIONES

Las manifestaciones dermatológicas relacionadas al síndrome de ovario poliquístico, se ven originadas por la fisiopatología heterogénea y multisistémica, propia de la condición patológica. Lo cual le ha conferido su dificultad diagnóstica y terapéutica. Por primera ocasión se describe en 1,935 por los médicos Stein y Leventhal, quienes originalmente nombran las características del trastorno y resaltan los tres pilares diagnósticos de (SOP) utilizados en la actualidad: 1) signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo, 2) disfunción ovulatoria crónica y 3) morfología de ovarios poliquísticos vistos por ultrasonido. Por lo que se han realizado múltiples estudios y conferencias a lo largo de los años para describir el curso de la enfermedad, posicionando los criterios postulados en el consenso de *Rotterdam 2003* como los más sensibles en el momento del diagnóstico, así como las bases para la clasificación fenotípica de la patología en cuestión.

Se logra demostrar que (SOP) evidencia una alta prevalencia a nivel mundial (2.2 % – 22.5 %), describiéndose a las mujeres en edad reproductiva como las más vulnerables. Sin embargo, los datos epidemiológicos encontrados son variables ya que se ven influenciados por factores como edad, raza, etnia, geografía y antecedentes familiares. Lo anterior demuestra que son muchos los elementos que interfieren en la etiología de (SOP), dentro de los que destacan los factores genéticos, epigenéticos, inmunológicos y ambientales (dieta, estilos de vida, toxicológicos, geográficos y socioeconómicos), considerando al ambiente como el responsable de facilitar la aparición del síndrome e incluso, exacerbarlo.

Las revisiones recientes indican que las alteraciones dermatológicas presentes con mayor frecuencia, en pacientes con (SOP) son; el hirsutismo, acné, piel seborreica, alopecia, acantosis nigricans e hidradenitis supurativa. En Guatemala, según la opinión de la Dra. Liza María Arias Torres, Dermatologa, indica que el 70 % de los casos de (SOP), son identificados por dermatólogos, haciendo uso de escalas de valoración para cada manifestación. Por lo tanto, se ha descrito la necesidad de realizar pruebas complementarias específicas para identificar y descartar patologías endocrinológicas y malignas.

Son múltiples los sistemas afectados por (SOP), los cuales se encuentran relacionados entre sí por diversas vías, iniciando por una disfunción neuroendocrina que ocasiona una cascada de acontecimientos que desencadenan trastornos metabólicos, foliculares y de la producción esteroidea adecuada. Estas alteraciones se manifiestan de distintas maneras en las pacientes y, dependiendo la edad, se correlacionan con el impacto psicológico, por lo que se recomienda un control estrecho de las patologías concomitantes.

El abordaje terapéutico del Síndrome de ovario poliquístico debe tener un enfoque individualizado e interdisciplinario, tomando en cuenta las necesidades de las pacientes. Colocando los estilos de vida como factores manejables, así como las bases del tratamiento y la prevención de la patología. Las terapias utilizadas en las pacientes con manifestaciones dermatológicas pueden ser tanto locales como sistémicas, encontrándose una mayor efectividad en la combinación de ambas, siempre y cuando no haya contraindicación en su uso.

A pesar de los intentos de los médicos tratantes por reducir las complicaciones asociadas a la patología, la información sigue siendo insuficiente y de acceso limitado. Todo el personal de salud, por el contacto constante que tiene con la población femenina, debe de conocer el curso de la patología en cuestión, para evitar el retraso de su diagnóstico. Asimismo todo esto se ve vinculado a altos costos tanto para el sistema de salud como para la población general, demostrando el alto impacto del Síndrome de ovario poliquístico en la sociedad.

## RECOMENDACIONES

Se recomienda al personal de salud que el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico sea a través del método de descarte, considerando siempre los diagnósticos diferenciales acordes a los factores de riesgo presentados por las pacientes.

Es necesaria la realización de investigaciones por parte de la comunidad científica en Guatemala, con el objetivo de generar datos de relevancia para la gestión de salud pública en el país. Estos estudios deben ser principalmente longitudinales, analizando los distintos fenotipos de (SOP).

Para realizar el diagnóstico y tratamiento del síndrome de ovario poliquístico de forma oportuna se aconseja que el personal de salud utilice los criterios de Rotterdam 2003, puesto a que esta estrategia, basada en fenotipos, logra identificar a un mayor grupo de pacientes evitando así las consecuencias crónicas del síndrome.

Se recomienda a las autoridades de la Universidad de San Carlos de Guatemala capacitar a los médicos de pregrado sobre las manifestaciones dermatológicas presentadas por las pacientes con (SOP), puesto a que está descrito que estas alteraciones constituyen un pilar fundamental en la detección de dicha patología.

Para prevenir la enfermedad, se sugiere la promoción de un plan educacional dirigido a mujeres en edad reproductiva con el fin de que puedan identificar los factores de riesgo de (SOP) y acudir al profesional de salud de forma temprana. De igual manera, debe fomentarse un estilo de vida saludable como estrategia de prevención, principalmente en pacientes con riesgo de desarrollar la enfermedad identificadas por el personal de salud.

Por último, se aconseja un enfoque de trabajo individualizado para el manejo de (SOP), regido por el rango de edad al que pertenece la paciente. Dentro del tratamiento se debe incluir la valoración psicológica, ya que está descrito que este síndrome causa un impacto emocional en las pacientes que lo padecen.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arenas Guzmán R. Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento. 7ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2019. Capítulo 1. La piel; p.1–25.
2. Jiménez J S, Olloqui A, Díez A. El ovario poliquístico y las enfermedades dermatológicas. *Más Dermatol* [en línea]. 2017 [citado 15 Mayo 2020]; (28): 4–14. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/316607954\\_El\\_ovario\\_poliquistico\\_y\\_las\\_enfermedades\\_dermatologicas](https://www.researchgate.net/publication/316607954_El_ovario_poliquistico_y_las_enfermedades_dermatologicas)
3. Ganie MA, Rashid A, Sahu D, Nisar S, Wani IA, Khan J. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) among reproductive age women from Kashmir valley: a cross-sectional study. *Int J Gynecol Obstet* [en línea]. 2020 [citado 15 Mayo 2020]; 149(2): 231–236. doi: <https://doi.org/10.1002/ijgo.13125>
4. Molina M, Carvajal D, Fernández J. Actualización del Síndrome de Ovario Poliquístico y su importancia en dermatología. *Rev. chil. dermatol* [en línea]. 2015 [citado 15 Mayo 2020]; 31(4): 401–409. Disponible en: <https://www.rcderm.org/index.php/rcderm/article/view/21/21>
5. Kamangar F, Okhovat JP, Schmidt T, Beshay A, Pasch L, Cedars MI, et al. Polycystic Ovary Syndrome: special diagnostic and therapeutic considerations for children. *Pediatr Dermatol* [en línea]. 2015 [citado 16 Mayo 2020]; 32(5): 571–578. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.12566>
6. Pal L, Pathy S. Polycystic ovarian syndrome. En: Norwitz E, Miller D, Zelop C, Keefe D, editores. *Evidence-based Obstetrics and Gynecology* [en línea]. Willey Online Library; 2019. [citado 16 Mayo 2020]; 117–129. doi: [10.1002/9781119072980.ch12](https://doi.org/10.1002/9781119072980.ch12)
7. Arenas Guzmán R. Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento. 7ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2019. Capítulo 116. Acantosis nigricans; p.649–653.
8. Sekhon AK, Zergham AS, Tserenpil G, Mebasher A, Malik BH. The association between polycystic ovary syndrome and its dermatological manifestations. *Cureus* [en línea]. 2020 Feb [citado 16 Mayo 2020]; 12(2): e6855. doi: [10.7759/cureus.6855](https://doi.org/10.7759/cureus.6855)
9. Suarez BH, Borja PE, Vela MA, Ontaneda CF. Diagnóstico y manejo del síndrome de ovario poliquístico. *Recimundo* [en línea]. 2019 Sep [citado 17 Mayo 2020]; 3(3): 970–1004. doi: [10.26820/recimundo/3.\(3\).septiembre.2019.970-1004](https://doi.org/10.26820/recimundo/3.(3).septiembre.2019.970-1004)
10. Feng JG, Guo Y, Ma LA, Xing J, Sun RF, Zhu W. Prevalence of dermatologic manifestations and metabolic biomarkers in women with polycystic ovary syndrome in north China. *J Cosmet Dermatol* [en línea]. 2017 Jul [citado 17 Mayo 2020]; 17(3): 511–517. doi: <https://doi.org/10.1111/jocd.12387>

11. Leal Canosa L, Rojas Torrijos M. Síndrome del ovario poliquístico y piel. *Piel* [en línea]. 2016 [citado 18 Mayo 2020]; 31(7): 485–495. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-piel-formacion-continuada-dermatologia-21-estadisticas-S0213925116300636>
12. Jácome, A. Stein, Leventhal y el síndrome de ovarios poliquísticos. *Rev Colomb Endocrinol Diabetes y Metab* [en línea]. 2018 Nov [citado 18 Mayo 2020]; 5(4): 46–47. Disponible en: <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/view/454>
13. Charifson MA, Trumble BC. Evolutionary origins of polycystic ovary syndrome: An environmental mismatch disorder. *Evol Med Public Health* [en línea]. 2019 [citado 18 Mayo 2020]; 1: 50–63. doi: [10.1093/emph/eoz011](https://doi.org/10.1093/emph/eoz011)
14. Ilaria S, Tommaso O, Chiara A, Roberto M, Donatella C. Environmental toxins exposure in PCOS women and possible ovarian neoplastic repercussion. *Curr Med Res Opin* [en línea]. 2020 Feb [citado 19 Mayo 2020]; 36(4): 693–703. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2020.1729108>
15. Macut D, Bjekić-Macut J, Rahelić D, Doknić M. Insulin and the polycystic ovary syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* [en línea]. 2017 Aug [citado 19 Mayo 2020]; 130: 163–170. doi: [10.1016/j.diabres.2017.06.011](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.06.011)
16. Feldman Witchel SF, Oberfield SE, Peña AS. Polycystic Ovary Syndrome: pathophysiology, presentation, and treatment with emphasis on adolescent girls. *J Endocr Soc* [en línea]. 2019 Agos [citado 19 Mayo 2020] ;3(8): 1545–73. doi: <https://doi.org/10.1210/js.2019-00078>
17. McCartney, C. Marshall, J. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med* [en línea]. 2016 Jul [citado 20 Mayo 2020]; 375(1): 54–64. doi: [10.1056/NEJMcp1514916](https://doi.org/10.1056/NEJMcp1514916)
18. Ding T, Hardiman PJ, Petersen I, Baio G. Incidence and prevalence of diabetes and cost of illness analysis of polycystic ovary syndrome: a Bayesian modelling study. *Hum Reprod* [en línea]. 2018 July [citado 20 Mayo 2020]; 33(7): 1299–1306. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dey093>
19. Azziz R, Adashi EY. Stein and Leventhal: 80 years on. *Am J Obstet Gynecol* [en línea]. 2015 Dic [citado 20 Mayo 2020]; 214(2): 247.e1-247.e11. Disponible en: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(15\)02513-2/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(15)02513-2/fulltext)
20. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* [en línea]. 2016 July [citado 20 Mayo 2020]; 106(1): 6–15. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.05.003>
21. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocr Rev* [en línea]. 2016 Oct [citado 20 Mayo 2020]; 37(5): 467–520. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5045492/>

22. Ortiz-Flores AE, Luque-Ramírez M, Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome in adult women. *Med Clin (Barc)* [en línea]. 2019 Jun [citado 21 Mayo 2020]; 152(11): 450–457. doi: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.11.019>
23. Leerasiri P, Wongwananuruk T, Indhavivadhana S, Techatraisak K, Rattanachaiyanont M, Angsuwathana S. Correlation of clinical and biochemical hyperandrogenism in Thai women with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Res* [en línea]. 2016 Jun [citado 21 Mayo 2020]; 42(6): 678–683. doi: [10.1111/jog.12945](https://doi.org/10.1111/jog.12945)
24. Mumusoglu S, Yildiz BO. Polycystic ovary syndrome phenotypes and prevalence: differential impact of diagnostic criteria and clinical versus unselected population. *Curr Opin Endocr Metab Res* [en línea]. 2020 Jun [citado 21 Mayo 2020]; 12: 66–71. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coemr.2020.03.004>
25. Gainer S, Sharma B. Update on management of polycystic ovarian syndrome for dermatologists. *Indian Dermatol Online J* [en línea]. 2019 Abr [citado 21 Mayo 2020]; 10(2): 97–105. doi: [10.4103/idoj.IDOJ\\_249\\_17](https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_249_17)
26. Schmidt T H, Shinkai K. Evidence-based approach to cutaneous hyperandrogenism in women. *J Am Acad Dermatol* [en línea]. 2015 Jun [citado 22 May 2020]; 73(4): 672–690. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.05.026>
27. Alejandra M, Corrales M. Revisión bibliográfica acné de causas endocrinológicas. *Med Leg Costa Rica* [en línea]. 2016 Mar [citado 22 Mayo 2020]; 33(1). Disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/mlcr/v33n1/2215-5287-mlcr-33-01-00211.pdf>
28. Carvalho LML, Dos Reis FM, Candido AL, Nunes FFC, Ferreira CN, Gomes KB. Polycystic ovary syndrome as a systemic disease with multiple molecular pathways: a narrative review. *Endocr Regul* [en línea]. 2018 [citado 22 Mayo 2020]; 52(4): 208–221. doi: [10.2478/enr-2018-0026](https://doi.org/10.2478/enr-2018-0026)
29. Schmidt TH, Khanijow K, Cedars MI, Huddleston H, Pasch L, Wang ET, et al. Cutaneous findings and systemic associations in women with polycystic ovary syndrome. *JAMA Dermatol* [en línea]. 2016 [citado 22 Mayo 2020]; 152(4): 391–398. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2475013>
30. Vázquez J, Calero J, Carías J, Monteagudo G. Correspondencia clínica, hormonal y ecográfica en el diagnóstico del síndrome de ovarios poliquísticos. *Rev Cubana Endocrinol* [en línea]. 2016 Abr [citado 23 Mayo 2020]; 27(1): 4–17. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-29532016000100002&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532016000100002&lng=es).
31. Carmona-Ruiz IO, Saucedo-de la Llata E, Moraga-Sánchez MR, Romeu-Sarrió A. Síndrome de ovario poliquístico: ¿Ha aumentado su prevalencia? *Ginecol Obstet Mex* [en línea]. 2015 Dic [citado 23 Mayo 2020]; 83(12): 750–759. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2015/gom1512c.pdf>

32. Balen A. Polycystic ovary syndrome (PCOS). *Obstet Gynaecol* [en línea]. 2017 Apr [citado 23 Mayo 2020]; 19 (2): 119–129. doi: <https://doi.org/10.1111/tog.12345>
33. Merkin SS, Phy JL, Sites CK, Yang D. Environmental determinants of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. [en línea]; 2016 July [citado 23 Mayo 2020]; 106(1): 16–24. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.05.011>
34. Escobar-Morreale H. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* [en línea]. 2018 Mar [citado 23 Mayo 2020]; 14(5): 270–284. doi: [10.1038/nrendo.2018.24](https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.24).
35. Eslamian G, Baghestani A, Eghtesad S, Hekmatdoost A. Dietary carbohydrate composition is associated with polycystic ovary syndrome: a case - control study. *J Hum Nutr Diet* [en línea]. 2017 Feb [citado 26 Mayo 2020]; 30 (1): 90–97. doi: <https://doi.org/10.1111/jhn.12388>
36. Rutkowska AZ, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome and environmental toxins. *Fertil Steril* [en línea]. 2016 Ago [citado 26 Mayo 2020]; 106(4): 948–958. doi: [10.1016/j.fertnstert.2016.08.031](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.08.031)
37. Li J, Wu Q, Wu X, Zhou Z, Fu P, Chen H, et al. Effect of exposure to second-hand smoke from husbands on biochemical hyperandrogenism, metabolic syndrome and conception rates in women with polycystic ovary syndrome undergoing ovulation induction. *Hum Reprod* [en línea]. 2018 Abr [citado 26 Mayo 2020]; 33(4): 617–625. doi: [10.1093/humrep/dey027](https://doi.org/10.1093/humrep/dey027)
38. Livingston M, Holland D, Kalansooriya A, Moreno GYC, Donnahey G, Duff CJ, et al. Polycystic ovarian syndrome: social situation influences outcome. *Int J Clin Pr* [en línea]. 2017 Ago [citado 26 Mayo 2020]; 71(8): 1–3. doi: <https://doi.org/10.1111/ijcp.12981>
39. Hiam D, Moreno-Asso A, Teede H, Laven J, Stepto N, Moran L, et al. The genetics of polycystic ovary syndrome: an overview of candidate gene systematic reviews and genome-wide association studies. *J Clin Med* [en línea]. 2019 Oct [citado 26 Mayo 2020]; 8(10): 1606. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm8101606>
40. Mykhalchenko K, Lizneva D, Trofimova T, Walker W, Suturina L, Diamond MP, et al. Genetics of polycystic ovary syndrome. *Expert Rev Mol Diagn* [en línea]. 2017 Jun [citado 28 Mayo 2020]; 17(7): 723–733. doi: <https://doi.org/10.1080/14737159.2017.1340833>
41. Avila Gamboa D, Karchmer S, Salazar Torres L. Epigenética y programación fetal. *Rev Latin Perinat* [en línea]. 2018 [citado 28 Mayo 2020]; 21(3): 116–126. Disponible en: [http://www.revperinatologia.com/images/1\\_Epigenetica.pdf](http://www.revperinatologia.com/images/1_Epigenetica.pdf)
42. Stener-Victorin E. Epigenetic and transgenerational transmission of polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Endocr Metab Res* [en línea]. 2020 Jun [citado 28 Mayo 2020]; 12: 72–77. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coemr.2020.03.005>

43. Francisca Concha C, Teresa Sir P, Recabarren SE, Francisco Pérez B. Epigenética del síndrome de ovario poliquístico. *Rev Med Chil* [en línea]. 2017 Jul [citado 28 Mayo 2020]; 145(7): 907–915. doi: <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872017000700907>
44. Jacobsen VM, Li S, Wang A, Zhu D, Liu M, Thomassen M, et al. Epigenetic association analysis of clinical sub-phenotypes in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gynecol Endocrinol* [en línea]. 2019 Feb [citado 28 Mayo 2020]; 35(8): 691–694. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1576617>
45. Qin L, Xu W, Li X, Meng W, Hu L, Luo Z, et al. Differential expression profile of immunological cytokines in local ovary in patients with polycystic ovarian syndrome: analysis by flow cytometry. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [en línea]. 2016 Feb [citado 29 Mayo 2020]; 197: 136–141. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.12.003>
46. Song J, Diao F, Ma X, Xu S, Cui Y, Jiang S, et al. Androgen upregulates NR4A1 via the TFAP2A and ETS signaling networks. *Int J Biochem Cell Biol* [en línea]. 2019 Mayo [citado 29 Mayo 2020]; 113(May): 1–7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2019.05.015>
47. Hall JE. Guyton & Hall tratado de fisiología médica. 12 ed. Madrid: Elsevier; 2011. Capítulo 81. Fisiología femenina antes del embarazo y hormonas femeninas; p. 987–1002.
48. Ruddenklau A, Campbell RE. Neuroendocrine impairments of polycystic ovary syndrome. *Endocrinology* [en línea]. 2019 Oct [citado 7 Jun 2020]; 160(10): 2230–2242. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2019-00428>
49. Walters KA, Gilchrist RB, Ledger WL, Teede HJ, Handelsman DJ, Campbell RE. New perspectives on the pathogenesis of pcos: neuroendocrine origins. *Trends Endocrinol Metab* [en línea]. 2018 Dic [citado 7 Jun 2020]; 29(12): 841–852. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.08.005>
50. Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *J Clin Invest* [en línea]. 2016 Jan [citado 7 Jun 2020]; 126(1): 12–22. Disponible en: <https://www.jci.org/articles/view/77812>
51. Barber TM, Dimitriadis GK, Andreou A, Franks S. Polycystic ovary syndrome: insight into pathogenesis and a common association with insulin resistance. *Clin Med J R Coll Physicians London* [en línea]. 2016 [citado 7 Jun 2020]; 16(3): 262–266. doi: <10.7861/clinmedicine.16-3-262>
52. Pozo-gordillo GL, Dressendörfer-garcés LM. Insulinorresistencia en pacientes con acné moderado a severo. *Dermatol Rev Mex* [en línea]. 2018 Mar [citado 10 Jun 2020]; 62(2): 85–91. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=78520>
53. Pfeiffer ML. Polycystic ovary syndrome: diagnosis and management. *Nurse Pract* [en línea]. 2019 Mar [citado 10 Jun 2020]; 44(3): 30–35. Disponible en:

[https://journals.lww.com/tnpj/Fulltext/2019/03000/Polycystic\\_ovary\\_syndrome\\_\\_Diagnosis\\_and.6.aspx](https://journals.lww.com/tnpj/Fulltext/2019/03000/Polycystic_ovary_syndrome__Diagnosis_and.6.aspx)

54. Ablan Candia F. Fisiopatología del síndrome de ovario poliquístico. Rev Obstet Ginecol Venez [en línea]. 2016 Jun [citado 10 Jun 2020]; 76(Supl 1): S17–S24. Disponible en: [http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0048-77322016000300005](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322016000300005)
55. Ehrmann D. Hirsutismo. En: Kasper D, Hausser S, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL editores. Harrison principios de medicina interna. 19 ed. México: McGraw-Hill; 2012: vol.1 p. 331-335.
56. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. American association of clinical endocrinologists, american college of endocrinology, and androgen excess and pcos society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome—Part 1. Endocr Pract [en línea]. 2015 Nov [citado 10 Jun 2020]; 21(11): 1291-1300. doi: [10.4158/EP15748.DSC](https://doi.org/10.4158/EP15748.DSC)
57. Keen M, Shah I, Sheikh G. Cutaneous manifestations of polycystic ovary syndrome: a cross - sectional clinical study. Indian Dermatol Online J [en línea]. 2017 Mar [citado 12 Jun 2020]; 8(2): 104–110. doi: [10.4103/2229-5178.202275](https://doi.org/10.4103/2229-5178.202275)
58. Arenas R. Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento. 7 ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2019. Capítulo 133. Alopecias; p. 721–729.
59. Barba J. Síndrome de ovario poliquístico. Rev Mex Patol Clin Med Lab [en línea]. 2019 [citado 12 Jun 2020]; 66(2): 107–123. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=89321>
60. Lizneva D, Gavrilova-jordan L, Walker W, Azziz R. Androgen excess: investigations and management. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol [en línea]. 2016 Nov [citado 22 Jun 2020] 37: 98–118. doi: <http://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.05.003>
61. Arenas Guzmán R. Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento. 7 ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2019. Capítulo 116. Acanthosis nigricans; p. 649–653.
62. Arenas Guzmán R. Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento. 7 ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2019. Capítulo 159. Enfermedades de la mucosa genital; p. 889–919.
63. Vekik D, Frew J, Cains G. Hidradenitis suppurativa, a review of pathogenesis, associations and management. Part 1. Australas J Dermatol [en línea]. 2018 Nov [citado 25 Jun 2020]; 59(4): 267–277. doi: <https://doi.org/10.1111/ajd.12770>
64. Garg A, Neuren E, Strunk A. Hidradenitis suppurativa is associated with polycystic ovary syndrome: a population based analysis in the United States. J Invest Dermatol [en línea]. 2018 Jun [citado 25 Jun 2020]; 138(6): 1288–1292. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.01.009>

65. Arenas Guzmán R. Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento. 7 ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2019. Capítulo 48. Psoriasis; p. 247–258.
66. Moro F, Tropea A, Scarinci E, Federico A, Simone C De, Caldarola G, et al. Psoriasis and polycystic ovary syndrome: a new link in different phenotypes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio* [en línea]. 2015 Jun [citado 27 Jun 2020]; 191: 101–105. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.06.002>
67. Eser A, Erpolat S, Kaygusuz I, Balci H, Kosus A. Investigation of demodex folliculorum frequency in patients with polycystic ovary syndrome. *An Bras Dermatol* [en línea]. 2017 [citado 27 Jun 2020]; 92(6): 807–810. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20176043>
68. Gibson-Helm M, Teede H, Dunaif A, Dokras A. Delayed diagnosis and a lack of information associated with dissatisfaction in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* [en línea]. 2017 Feb [citado 27 Jun 2020]; 102(2): 604–612. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2963>
69. Williams T, Mortada R, Porter S. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de ovario poliquístico. *Am Fam Physician* [en línea]. 2016 Jul [citado 27 Jun 2020]; 94(2): 106–113. Disponible en: <https://www.aafp.org/afp/2016/0715/p106.html>
70. Gómez Ayala AE. Manifestaciones cutáneas del hiperandrogenismo. *Farm Prof* [en línea] 2015 Nov [citado 1 Jul 2020]; 29(6): 31–33. Disponible en: <https://www.elsevier.es/index.php?p=revista&pRevista=pdf-simple&pii=X0213932415442114>
71. Jin P, Xie Y. Treatment strategies for women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* [en línea]. 2018 [citado 1 Jul 2020]; 34(4): 272–277. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1395841>
72. Bednarska S, Siejka A. The pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome: What' s new? *Adv Clin Exp Med* [en línea]. 2017 Mar [citado 27 Jun 2020]; 26(2): 359–367. doi: [10.17219/acem/59380](https://doi.org/10.17219/acem/59380)

## ANEXOS

### Anexo 1: Tablas

**Tabla 1. Matriz del tipo de artículos utilizados según el nivel de evidencia y tipo de estudio.**

Nivel de Evidencia	Tipo de Estudio	Término Utilizado	Número de Artículos
	Todos los Artículos Revisados	-----	429
	Artículos Utilizados	-----	66
1A	Revisión Sistemática de ensayos clínicos aleatorizados	("Acne"[EBSCO Host] OR "Skin Diseases" [MESH Terms], OR  "neuroendocrinology" [MESH Terms], OR "Genes" [EBSCO Host] OR "Skin Diseases, Metabolic" [MESH Terms]) AND ("Polycystic ovary syndrome" [MESH Terms]).	4
1B	Ensayos clínicos controlados	("hyperandrogenism"[EBSCO Host] OR "skin Abnormalities" [MESH Terms] OR "prevalence"[MESH Terms] OR "smoke" [MESH Terms] OR "immune system" [MESH Terms] OR "epigenomics" [MESH Terms] OR "diagnosis" [MESH Terms]  AND ("Polycystic ovary syndrome" [MESH Terms]).	7
2A	Revisión sistemática de estudios de cohorte	("prevalence" [MESH Terms], OR "skin disease" [MESH Terms] OR "socioeconomic" [EBSCO Host]) AND("polycystic ovary syndrome" [MESH Terms]).	7
2B	Estudios de cohortes individuales con seguimiento inferior a 80%, de baja calidad	("skin diseases, Metabolic"[MESH Terms] OR "Prevalence" [MESH Terms] OR "acne" [EBSCO Host] OR "hirsutism" [MESH Terms] OR "psoriasis" [MESH Terms]) AND ("polycystic ovary syndrome" [MESH Terms])	7

3A	Revisión sistemática de casos y controles	("Dermatology" [MESH Terms] OR "hiperandrogenism" [Google Scholar]) AND ("Polycysti ovary synbrome" [MESH Terms]).	2
3B	Estudio de Casos y Controles	(SAHA syndrome[Medline] OR "Enviromental factors" [Wiley Online Library]) AND ("polycystic ovary syndrome" [MESH Terms]).)	2
4	Series de casos	("epigenetic" [EBSCO Host] OR "cutaneous manifestations" [Medigraphic]) AND ("polycystic ovary syndrome" [MESH Terms]).	2
5D	OPINION DE EXPERTO	manifestaciones dermatológicas,  prevalencia  estudios especiales,  -Dra. Liza María Arias Torres, Dermatología.  -Dra. Cristha Isabel Rodas Mazariegos, Ginecología y Obstetricia.	-----
OTRO	Revisión bibliográfica	("history" [MESH Terms], OR "standards" [MESH Terms], OR "dermatology" [MESH Terms] OR "environmental risk" [Medigraphic] OR "socioeconomic" [EBSCO Host] OR "hormonas" [scielo] OR "metabolic syndrome" [cochrane]OR "obesidad" [google scholar] OR"diagnosis" [MESH Terms] OR"treatment" [MESH Terms]) AND ("polycystic ovary syndrome")	36
OTRO	Literatura gris	("endocrinología femenina",  "hirsutismo", "Hiperandrogenismo", "Alopecia", "hiperandrogenismo", "Acantosis nigricans" E "Hidradenitis Supurativa")	5

Maldonado M, Monroy D. Manifestaciones dermatológicas y su relación con el Síndrome de Ovario Poliquistico. Monografía. [trabajo de grado Médico y cirujano] 2020.

**Tabla 2. Matriz de literatura gris utilizada.**

LIBRO	Total de capítulos utilizados	Total de documentos utilizados
Atlas de Dermatología de Arenas, Diagnóstico y tratamiento	4	1
Tratado de Fisiología Médica	1	1
Maldonado M, Monroy D. Manifestaciones dermatológicas y su relación con el Síndrome de Ovario Poliquístico. Monografía. [trabajo de grado Médico y cirujano] 2020.		

**Tabla 3. Matriz de datos de buscadores y términos utilizados.**

BUSCADOR	TÉRMINOS UTILIZADOS Y OPERADORES LÓGICOS	
	Español	Inglés
PubMed		MESH Term: polycystic ovary syndrome
		Subheading: skin disease
		MESH term: neuroendocrinology
		Subheading: steroids
		MESH Term: skin diseases, metabolic
		Subheading: insulin resistance
		MESH Term: polycystic ovary syndrome
		Subheading: risk factors
		MESH Term: polycystic ovary syndrome
		Subheading: epigenomics

		MESH Term: Dermatology
		Subheading: hiperandrogenism
		MESH Term: polycystic ovary syndrome AND skin disease
		Subheading: prevalence
<b>Google Scholar</b>	Acné AND Endocrinología	Acne AND endocrinology
	Manifestaciones sistèmicas AND síndrome de ovario poliquístico (SOP)	Systematic manifestations AND polycystic ovary syndrome (PCOS)
	Historia AND (SOP)	History AND (PCOS)
	Inmunología AND (SOP)	Immunology AND (PCOS)
<b>EBSCO Host</b>	Epigenética AND (SOP)	Epigenetic AND (PCOS)
	Hiperandrogenismo AND patofisiología AND (SOP)	Hiperandrogenism AND pathophysiology AND (PCOS)
	Ambiente AND (SOP)	Environment AND (PCOS)
<b>Medigraphic</b>	Epidemiología AND (SOP)	Epidemiology AND (PCOS)
<b>Medline</b>	Diagnostico AND (SOP)	Diagnosis AND (PCOS)
<b>Scielo</b>	Cribado AND (SOP)	Screening AND (PCOS)
	Enfermedades metabólicas AND (SOP)	Metabolic diseases AND (PCOS)
	Tratamiento AND (SOP)	Treatment AND (PCOS)
Maldonado M, Monroy D. Manifestaciones dermatológicas y su relación con el Síndrome de Ovario Poliquístico. Monografía. [trabajo de grado Médico y cirujano] 2020.		

**Tabla 4. Polimorfismos genéticos relacionados a (SOP), según su función.**

<u>Metabólica</u>	<u>Hormonal</u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Receptor de Insulina</li> <li>• Adiponectina</li> <li>• TCF7L2 (Factor de Transcripción 7 asociado a 2)</li> <li>• IRS-1 (Receptor de Insulina Sustrato-1)</li> <li>• IRS-2 (Receptor de Insulina Sustrato-2)</li> <li>• Calpain-10</li> <li>• CYP11A1 (Citocromo P450 Familia 11 Subfamilia A Miembro 1)</li> <li>• CYP17A1 (Citocromo P450 Familia 17 Subfamilia A Miembro 1)</li> <li>• PON1 (paraoxonasa-1)</li> <li>• DENND1A (DENN dominio 1<sup>a</sup>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CYP17A1 (Citocromo P450 Familia 17 Subfamilia A Miembro 1)</li> <li>• <u>FSHR</u> (Receptor de Hormona Folículo Estimulante)</li> <li>• AMH (Hormona Anti-mülleriana)</li> <li>• AMHR II (Receptor AMH)</li> <li>• Genes de RA (Receptor de Andrógenos) y su asociación con andrógenos y gonadotropinas.</li> </ul>

Polimorfismos genéticos relacionados a (SOP).<sup>39</sup>

## **Anexo 2: Entrevistas expertos**

Para la continuidad de la presente monografía, también se tiene la oportunidad de contar con la opinión de expertos guatemaltecos, en el ámbito de la medicina, para poder esclarecer ciertos puntos del desarrollo y manejo de (SOP) dentro de la región guatemalteca.

- **Dra. Liza María Arias Torres – Dermatología y Dermatopatología**

Para la realización de esta monografía se logra contar con la asesoría de la Dra. Liza María Arias Torres quien cuenta con una especialidad en dermatología y una subespecialidad en dermatopatología. La Dra. Arias comenta que, en su experiencia como profesional de la salud en Guatemala, al menos un 70% de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico son diagnosticadas a través de sus manifestaciones dermatológicas ya que las pacientes muestran hallazgos como acné inflamatorio nodular mandibular, sobrepeso, hirsutismo, aumento de seborrea en cuero cabelludo y cara, acantosis nigricans, además de sus irregularidades menstruales. Con base en la práctica clínica de la Dra. Arias en Guatemala, las principales manifestaciones dermatológicas relacionadas a SOP encontradas en sus pacientes son acné inflamatorio de difícil manejo e hirsutismo.

La Dra. Arias indica también que para realizar el diagnóstico del síndrome de ovario poliquístico en sus pacientes solicita estudio de ultrasonografía, así como pruebas de laboratorio control de LH, FSH, testosterona total, glucosa preprandial, insulina y hematología. Si el diagnóstico aún está en duda por versatilidad de los signos clínicos se solicitan pruebas de DHEAS, 17 OHP, androstenediona y pruebas tiroideas.

Una de las manifestaciones dermatológicas con mayor prevalencia a nivel mundial es hirsutismo; por lo que, al consultar con la Dra. Arias sobre las medidas terapéuticas locales que según su experiencia son más recomendables para las pacientes, ella indica que la terapia con láser es una excelente opción puesto a que las demás medidas generalmente son temporales y ejercen mucho impacto psicológico en las pacientes. Las terapias láser o con luz pulsada de alta intensidad son las medidas terapéuticas locales más recomendadas.

Por último, con relación a los tratamientos sistémicos más destacados para tratar a las pacientes con manifestaciones dermatológicas relacionadas con SOP, la Dra. Arias señala que ella emplea anticonceptivos orales combinados, metformina, espironolactona, además de la isotretinoína que ha resultado ser bastante eficaz en la terapéutica dermatológica según su práctica clínica como profesional.

- **Dra. Cristha Isabel Rodas Mazariegos – Ginecología y Obstetricia**

Se tiene la posibilidad de contar con el punto de vista de la Dra. Crista Isabel Rodas Mazariegos, médico y cirujana con especialidad en ginecología y obstetricia, con base en su experiencia en el campo médico. La Dra. Rodas indica, que dentro de las manifestaciones sistémicas que se identifican previo al diagnóstico de (SOP), con mayor frecuencia, se encuentran los trastornos del ciclo menstrual.

Siendo esta oligomenorrea (periodos menstruales mayores a 45 días) o bien amenorrea (ausencia del periodo menstrual por más de 3 meses, una vez ya presentada la menarca). De igual forma refiere que en su mayoría las pacientes presentan resistencia a la insulina como característica sistémica y signos de hiperandrogenismo (acné, hirsutismo, alopecia).

De igual forma comenta que los grados leves de acné (microcomedones o menos de 20 comedones mayores de 2mm) son la manifestación dermatológica que dentro de su práctica clínica se manifiestan en la mayoría de las pacientes con (SOP).

El grupo etario constantemente afectado son pacientes en edad fértil, quienes se encuentra en el rango de edades entre 25 a 35 años, según experiencia propia, expresa la Dra. Rodas.

Por la complejidad del síndrome, el tratamiento depende de los deseos de concebir de la paciente. Por lo tanto, la Dra. Rodas hace énfasis en el tratamiento para pacientes sin intenciones de reproducirse, está indicado con anticonceptivos orales, una combinación de estrógenos con progestágeno antiandrogénico (acetato de ciproterona, dienogest o drospirenona), indicando que es posible añadir espironolactona como antiandrogénico con el fin de potenciar los efectos de ambos medicamentos. En caso de que la paciente presentase resistencia a la insulina (comprobar con test de tolerancia a la glucosa) es posible optar por la adición de metformina.

La Dra. Rodas recalca que es de suma importancia el apoyo con nutricionistas, para el control de peso en el caso de la paciente presentase obesidad.

En pacientes con deseos de procrear el manejo se basa en corregir la anovulación, por lo que el tratamiento de elección para inducción de la ovulación es el citratato de clomifeno, añadido a esto evaluar el uso de metformina (pacientes con obesidad y resistencia a la insulina). En segunda línea recalca la posibilidad de hacer uso de gonadotrofinas exógenas.

Para finalizar subraya que, con base en su práctica, dentro de Guatemala las pacientes con SOP al embarazarse presentan más riesgo de diabetes gestacional, hipertensión gestacional o Preeclampsia y parto pretérmino.

# ÍNDICES ACCESORIOS

## Índice de tablas

Tabla 1. Matriz del tipo de artículos utilizados según el nivel de evidencia y tipo de estudio. .....	63
Tabla 2. Matriz de literatura griz utilizada. ....	65
Tabla 3. Matriz de datos de buscadores y términos utilizados. ....	65
Tabla 4. Polimorfismos genéticos relacionados a (SOP). <sup>39</sup> .....	67

## SIGLARIO

<b>SIGLA</b>	<b>SIGNIFICADO</b>
<b>(SOP)</b>	Síndrome de ovario poliquístico
<b>(AE-PCOS)</b>	Sociedad de Síndrome de Ovario Poliquístico y Exceso de Andrógenos
<b>(NIH)</b>	National Institutes of Health
<b>(EDCS)</b>	Endocrine disrupting chemicals
<b>(AGES)</b>	Advanced glycation endotoxins
<b>(TNF-<math>\alpha</math>)</b>	Factor de necrosis tumoral alfa
<b>(ETS-Family)</b>	Eritoblast specific transformation- family
<b>(GNRH)</b>	Hormona liberadora de gonadotropinas
<b>(LH)</b>	Hormona luteinizante
<b>(FSH)</b>	Hormona foliculoestimulante
<b>(HDL)</b>	High density lipoproteins
<b>(LDL)</b>	Low density lipoproteins
<b>(RI)</b>	Resistencia a la insulina
<b>(FCD-9)</b>	Factor de crecimiento y diferenciación-9
<b>(AMH)</b>	Hormona antimulleriana
<b>(SAHA)</b>	Seborrea, acné, hirsutismo, alopecia androgénica
<b>(DHT)</b>	Dihidrotestosterona
<b>(DHEA)</b>	Deshidropiandrosterona
<b>(SDHA)</b>	Sulfato de deshidropiandrosterona
<b>(IMC)</b>	Índice de masa corporal
<b>(IGF-1)</b>	Factor de crecimiento insulinoide tipo-1
<b>(ACOS)</b>	Anticonceptivos orales combinados