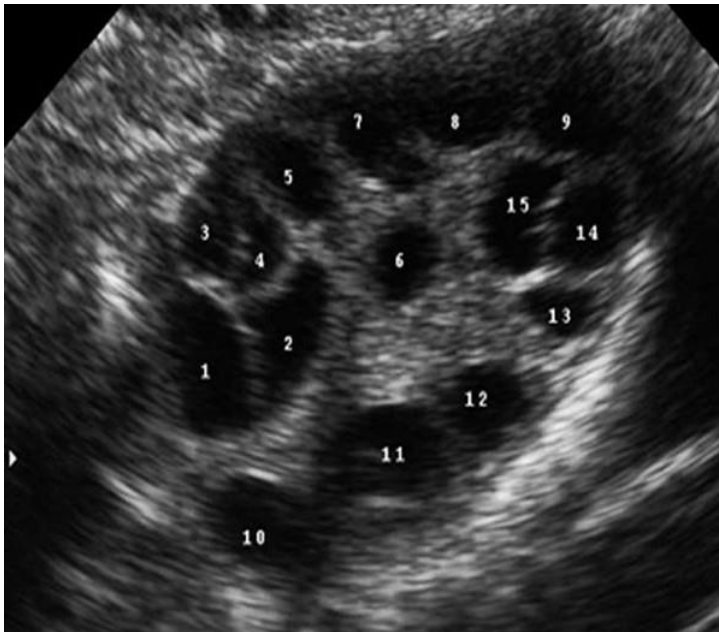


“Aplicación de nuevos criterios diagnósticos para el síndrome del ovario poliquístico”



Tesis doctoral

Iván Giménez Peralta

Director: Prof. Nicolás Mendoza Ladrón de Guevar

Codirectora: Dra. Marina Mazheika



FACULTAD DE MEDICINA
PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA CLINICA
Y SALUD PUBLICA

TESIS DOCTORAL

**“Aplicación de nuevos criterios diagnósticos para el
síndrome del ovario poliquístico”**

Presentada por:

Iván Giménez Peralta

Director: Prof. Nicolás Mendoza Ladrón de Guevara
Codirectora: Dra. Marina Mazheika

Almería, noviembre de 2022

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Iván Giménez Peralta
ISBN: 978-84-1117-667-5
URI: <https://hdl.handle.net/10481/79671>

Agradecimientos:

Me gustaría en primer lugar agradecer al Profesor Nicolás Mendoza ladrón de Guevara por su inestimable ayuda e infinita paciencia ejercida para la realización y finalización de esta tesis, sin las cuales este proyecto no hubiera podido llevarse a cabo.

A todos los colaboradores en el reclutamiento de pacientes y obtención de datos para este trabajo, a la Dra. Mazheika por tener a bien ser codirectora de esta tesis.

Y por supuesto a mi familia, mi mujer María del Mar, mi madre M.^a Lola y mis hijos Pablo, Jaime, Blanca y Victoria.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	6
1.1. Introducción histórica.....	6
1.2. Prevalencia.....	7
2. GENÉTICA Y FISIOPATOLOGIA.....	9
2.1. Genética.....	9
2.2. Fisiopatología.....	11
2.2.1. Resistencia a la insulina y Síndrome de Ovarios Poliquísticos..	13
2.2.2. Hiperinsulinismo y Síndrome de Ovarios Poliquísticos.....	14
2.2.3. Hiperandrogenismo y Síndrome de Ovarios Poliquísticos.....	15
2.3. Hormona Antimülleriana (AMH) Y Síndrome de Ovarios Poliquísticos.....	20
2.4. Ciclo menstrual y Síndrome de Ovarios Poliquísticos.....	21
3. ESPECTRO CLÍNICO.....	23
4. DIAGNOSTICO.....	26
4.1. Ecografía y Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP).....	30
5. HIPÓTESIS.....	33

5.1. Hipótesis principal.....	33
5.2. Hipótesis secundaria.....	33
6. OBJETIVOS.....	34
6.1. Objetivos específicos.....	34
7. METODOLOGIA.....	36
7.1. Diseño del estudio.....	36
7.2. Participantes.....	36
7.2.1. Criterios de inclusión.....	36
7.2.2. Criterios de exclusión.....	38
7.3. Lugar de reclutamiento y tiempo de estudio.....	38
7.4. Constitución de los grupos de estudio.....	37
7.5. Estudio clínico.....	37
7.6. Consideraciones éticas.....	38
7.7. Definición de variables.....	39
7.8. Métodos estadísticos.....	40
8. RESULTADOS.....	41
9. DISCUSIÓN.....	47
10. CONCLUSIÓN.....	51
11. BIBLIOGRAFÍA.....	52

1. INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) es la endocrinopatía más frecuente en la mujer, pudiendo afectar alrededor del 5 al 7% de mujeres y a un 15% de mujeres en edad fértil. No obstante, es muy difícil determinar su prevalencia exacta, puesto que muchas mujeres portadoras de este síndrome no consultan por no verse afectas o no advertir sus efectos potenciales; por otro lado, es un síndrome cuya presencia varía enormemente en función de la edad pudiendo a su vez autolimitarse y corregirse espontáneamente con el tiempo o tras determinados eventos como los embarazos o tratamientos hormonales prolongados.

En edades tempranas adolescentes, su presencia puede darse hasta en el 30% de la población según algunos trabajos, mientras que en edades fértiles más próximas a la menopausia, su presencia se reduce notablemente.

Los efectos de este síndrome son muy variados, desde la ausencia de clínica hasta la irregularidad menstrual, oligomenorrea, amenorrea, infertilidad, hirsutismo, obesidad, virilización, desordenes metabólicos como la diabetes o la resistencia a la insulina. La relación entre este síndrome y algunos de estos efectos serán contemplados posteriormente.

1.1. Introducción histórica

Históricamente fue Chereau¹ en 1844 el primero en describir un aspecto característico de los ovarios en 1844, describiendo un aspecto esclerótico de éstos, pero fue realmente el trabajo de Stein y Leventhal² el punto de partida para reconocer el SOP como una entidad fisiopatológica, incluyendo la presencia de oligomenorrea, obesidad e hirsutismo en las mujeres afectas.

Rebar³ en 1976 describió la presencia de niveles elevados de LH (hormona luteinizante) asociados a niveles alterados de gonadotropinas. Posteriormente se describió la asociación del SOP a la resistencia a la insulina, de lo cual Burghen fue el artífice⁴.

Swansom en 1981 introdujo por primera vez el ultrasonido en el diagnóstico del SOP⁵, pero fue Adams en 1985 el que promulgó unos criterios ecográficos para el diagnóstico del SOP^{6,7}. En Bethesda, en 1990, el National Institute of Health estableció como criterios diagnósticos para el SOP la oligomenorrea o anovulación, el hiperandrogenismo clínico o hipersecreción de andrógenos en sangre, este consenso tuvo lugar sin aplicar al ultrasonido la entidad que hoy en día se le reconoce⁸.

En 2003 tuvo lugar la reunión de consenso de Rotterdam, que supuso el punto de inflexión para establecer los criterios diagnósticos que hoy consideramos para el diagnóstico del SOP, teniendo en cuenta criterios ecográficos, clínicos y/o bioquímicos y que son los actualmente aceptados⁹:

- oligo o anovulación
- signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo
- ovarios de apariencia poliquística: presencia de 12 o más

foliculos entre 2 y 9 mm o volumen ovárico superior a 10 ml.

1.2. Prevalencia

Aunque en líneas generales se considera que su prevalencia está en torno al 15% en edades fértiles, su prevalencia real es difícil de estimar, y más aún teniendo en cuenta su dificultad diagnóstica. Atendiendo al aspecto ecográfico, hasta un 30% de mujeres presentan ovarios cuyo aspecto podría considerarse como poliquístico, y más aún en la adolescencia o juventud temprana. Si seguimos criterios clínicos, la variabilidad étnica e interindividual complica esta labor^{10,11}.

Incluso se ha publicado un estudio que muestra una mayor prevalencia de SOP en la mujeres homosexuales¹².

Esta falta de rigor que acompaña al diagnóstico de este síndrome, hace que fácilmente se caiga en el sobrediagnóstico.

No obstante las cifras de prevalencia de alteraciones endocrino-metabólicas y ecográficas (presencia de ovarios multifoliculares o de aspecto poliquístico) relacionadas con el SOP difieren enormemente en función de la valoración de un posible hiperandrogenismo en estas mujeres¹³.

La presencia de características o criterios diagnósticos es muy variable también, puesto que con frecuencia observamos la presencia de ovarios de aspecto poliquístico en mujeres que no podrían ser incluidas dentro de este síndrome según los criterios diagnósticos actuales, provocando de este modo que pacientes que no cumplen los criterios actualmente considerados como diagnósticos, entren a ser catalogadas como mujeres afectas por el SOP.

Respecto al diagnóstico clínico, la predisposición genética y étnica juega también un importante papel a la hora de aportar heterogeneidad a este síndrome, así pues, a la hora de detectar SOP por hirsutismo, hemos de considerar que la densidad capilar corporal es muy variable entre etnias e incluso

entre mujeres de una misma etnia y esta variabilidad dificulta la detección y diagnóstico de este síndrome; la valoración por medio de la escala de Ferriman - Gallway (escala de hirsutismo por excelencia y que veremos más adelante) no aporta la rigurosidad que sería precisa en ciertos casos más leves de hirsutismo, pudiendo cabalgar estos casos entre el hirsutismo leve y la normalidad. Igualmente las alteraciones menstruales, que pueden ser un criterio para el diagnóstico de SOP, pueden ser por muy diversas causas^{14,15}.

2. GENÉTICA Y FISIOPATOLOGIA

2.1. Genética

El posible origen genético o asociación familiar del SOP ha sido ampliamente estudiado tras observar su aumentada incidencia en grupos familiares. Se han postulado distintos patrones de transmisión: desde un patrón de herencia dominante hasta un patrón ligado al cromosoma X; pero teniendo en cuenta su polimorfismo y complejidad, se ha incluido dentro del grupo de enfermedades de herencia compleja, con necesaria influencia ambiental externa^{16,17}.

Se han estudiado genes relacionados con el androgenismo, metabolismo glucídico e insulínico, procesos inflamatorios y protrombóticos, lo cual hizo pensar en un gen responsable de un patrón hereditario monogénico¹⁸. Las conclusiones obtenidas hasta ahora nos dicen que se trata de un cuadro complejo multifactorial con gran polimorfismo y cuyo patrón de herencia es probablemente muy complejo, puesto que su presentación y desarrollo se ve muy influenciado por factores externos y epigenéticos^{19,20}.

La transmisión familiar del SOP se ha sugerido desde la concepción de este trastorno, tratando de explicarse siempre con modelos de herencia monogénica, aunque en ningún caso se haya podido mostrar una claro patrón mendeliano.

Distinguido desde la primera descripción de Stein y Leventhal como un proceso de hiperandrogenismo heterogéneo, abarca alteraciones en el resto de las funciones endocrinas, particularmente en las sexuales y las del metabolismo hidrocarbonado, de tal manera que por sus rasgos clínicos y por los riesgos que comporta padecerla, se trata de una enfermedad comparable a la diabetes del adulto y a la obesidad²¹.

En consecuencia, el entendimiento genético del SOP ha evolucionado desde un modelo mendeliano simple a uno multifactorial. En rigor, actualmente se acepta un modelo mixto entre los dos anteriores, donde existen estudios que postulan un modo de transmisión autosómico dominante con una elevada penetrancia, pero donde deben coexistir e interaccionar factores de susceptibilidades genéticos y ambientales que conducen a la aparición del fenotipo. Según esta hipótesis interaccionista, la mujer con una mutación concreta tendría un riesgo teórico de presentar algún rasgo del SOP, aunque necesitaría de la interacción de otros factores para concretar su presentación clínica y su gravedad. Con este modelo se pueden explicar también las formas subclínicas del SOP, donde sólo existe el hallazgo ecográfico sin sintomatología clínica ni repercusiones futuras²².

Epidemiológicamente, su herencia compleja puede justificar que el SOP no tenga una distribución poblacional determinada ni esté restringida a ninguna zona del planeta, de ahí su alta prevalencia. De forma análoga, esta necesidad de conjunción de múltiples factores puede explicar la falta de correspondencia con un fenotipo masculino concreto o la diversidad entre miembros de una misma familia.

Cada vez tenemos más evidencias de que el SOP predispone a alteraciones metabólicas como la diabetes gestacional o la diabetes del adulto. El que compartan genes predisponentes también habla de un origen común²³. Lo más interesante de ambos procesos es que hayan sobrevivido a la selección natural de nuestra especie siendo claramente fenotipos patológicos. A esta “paradoja evolutiva” debemos además la alta prevalencia de estos procesos en todo el mundo. Probablemente los genotipos que ahora predisponen al SOP o la diabetes ofrecieron una ventaja en el pasado de nuestra especie, en un escenario donde el hambre, las infecciones, los traumatismos y las hemorragias se cobraban un importante número de víctimas y seleccionaban a los mejores individuos como los más propensos al anabolismo y la inflamación. Las mujeres con anovulación crónica se evitarían además del embarazo, de por sí también un factor de riesgo en esa época.

En el SOP se unen varios atributos que seleccionarían a estas mujeres en la antigüedad: el hiperandrogenismo y el hiperinsulinismo. El hiperandrogenismo de las mujeres con SOP permitiría un mayor desarrollo muscular y agresividad, además de evitar, por la anovulación, el embarazo. El hiperinsulinismo favorecería la acumulación de nutrientes preparándola para periodos de ayuno prolongado. El aumento de factores proinflamatorios las protegería de los efectos de los traumatismos, las infecciones y las hemorragias²⁴.

Sin embargo, estas variantes genéticas que se han mantenido hasta nuestros días no habitan con un ambiente donde muestren la misma ventaja que en el pasado. En efecto, en el mundo occidentalizado el acceso al alimento es mucho más fácil y las consecuencias de los traumatismos o las infecciones menos graves, lo que favorece el sobrepeso, el SOP, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares.

2.2. Fisiopatología

Paralelamente a su presentación, su fisiopatología puede ser también muy heterogénea y puede estar asociada a diversas alteraciones clínicas, hormonales y metabólicas. Las alteraciones de este síndrome radican en alteraciones del funcionamiento ovárico afectado esto por factores externos como la hiperinsulinemia, alteraciones del eje hipófisis-hipotálamo-gónadas o factores ambientales como veremos más adelante.

Entre las alteraciones hormonales, según los estudios, se ha observado un aumento en la secreción de LH y también de su pulsatilidad o un aumento del cociente LH/FSH (hormona foliculo-estimulante), manteniéndose los niveles de FSH en la normalidad o límite bajo de la normalidad. Este cociente ha sido utilizado como criterio diagnóstico bioquímico del SOP, pero debido a la pulsatilidad y variabilidad individual de estas hormonas, no se han podido determinar unos valores concretos que aporten rigor a este criterio²⁵.

La FSH promueve la actividad de la aromatasa en las células de la granulosa por la que se convierten andrógenos en estrógenos; por otro lado, la

LH induce la producción de andrógenos en las células de la teca. En mujeres con SOP se ha observado un aumento en la pulsatilidad de la secreción de LH (amplitud y frecuencia). Algunos trabajos han asociado estos niveles suprafisiológicos de LH con maduración prematura del ovocito. Esta hiperpulsatilidad de la LH podría tener su origen en una hiperpulsatilidad de la GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas), la cual puede generar hiposecreción de FSH²⁶.

No se ha podido determinar la causa concreta de la posible hiperpulsatilidad de la GnRH, aunque en distintos estudios se ha visto vinculada a anomalías en neurotransmisores del sistema nervioso central. El hecho de que en un porcentaje importante de pacientes aparezca hiperprolactinemia apoya el papel del sistema nervioso central en este proceso.

Esta hiperpulsatilidad podría deberse a:

- hiperestrogenismo, el estradiol parece modular la liberación de GnRH en el eje hipotálamo-hipófisis.
- hiposensibilidad hipofisaria al retrocontrol de esteroides ováricos
- alteración de neuromediadores
- alteración de la retroalimentación hipofisaria por moléculas no esteroideas como la insulina

Ninguna de estas hipótesis ha podido ser refrendada.

Respecto a lo que sucede en el ovario, es crucial el papel de la aromatasas, si su actividad es insuficiente, se originarán menos estrógenos y los andrógenos activos se reducirán, inhibiendo la conversión de andrógenos en estrógenos por la aromatasas y activando los receptores androgénicos de la granulosa, dando así lugar a la consecuente atresia folicular. En el SOP se da un reclutamiento aumentado de folículos con deficiente maduración, evolucionando hacia la atresia antes de su maduración. La falta de maduración podría deberse a

hiposensibilidad de los receptores de FSH por acción de distintos mecanismos reguladores, entre ellos, la hormona antimülleriana (AMH) y la inhibina B se han correlacionado con un alto número de folículos antrales y niveles de andrógenos altos.

Todo este proceso da lugar a una hiperplasia del estroma y esclerosamiento de la corteza ovárica, lo que aporta al ovario su aspecto característico.

2.2.1. Resistencia a la insulina y Síndrome de Ovarios Poliquísticos

Dentro de la gran variabilidad que ofrece el SOP, resulta relevante el enlace con la insulina y sus desórdenes metabólicos, que no sólo nos exige concretar su diagnóstico, sino que también nos anima al uso de medidas terapéuticas precisas.

Cuando existe una disminución en la capacidad de la insulina para ejercer sus acciones biológicas en sus principales tejidos diana hablamos de resistencia a la insulina (RI). Tan trascendente es este concepto, que actualmente se considera un rasgo común a enfermedades como la diabetes, la dislipemia o la hipertensión, formando parte, junto a alguno de estos procesos del llamado síndrome de resistencia a la insulina o síndrome metabólico, conceptos usados indistintamente pero no sinónimos, pues hasta en su definición o diagnóstico existe falta de consenso.

Una notable proporción de mujeres con SOP manifiestan RI.

Desconocemos los mecanismos responsables de esta insensibilidad, pero se ha postulado un defecto genético post-receptor, independiente del que se da en la obesidad, en donde la RI procede de una alterada captación de la glucosa por las células adiposas y musculares. En las pacientes con SOP se ha observado una mayor presencia de resistencia a la insulina al compararlas con individuos con el mismo índice de masa corporal (IMC). En el ovario hay receptores para la insulina y para el IGF-1²⁷. Los niveles elevados de estas dos moléculas podrían dar lugar a una hiperestimulación de la secreción de LH y andrógenos. Todo esta compleja cascada hormonal, podría verse potenciada por una reducción en la afinidad de la insulina por sus receptores, reduciéndose así

el efecto de la insulina y promoviendo su hipersecreción a modo compensatorio²⁸. Aunque la RI no es exclusividad de las obesas con SOP, es más frecuente en ellas, por cuanto puede aportarse una fuente adicional de resistencia insulínica (de corrección relativamente fácil con la restricción calórica o la práctica habitual de ejercicio físico). La posible predisposición genética, además, nos avisa de la potencia afectación de los familiares directos de la paciente, a quienes hay que advertir de este riesgo.

Paralelamente, encontramos con frecuencia una asociación entre RI e hiper-androgenismo, en una relación causa-efecto insuficientemente explicada. Sobre este aspecto, no puede detectarse a largo plazo un efecto de los andrógenos sobre la fisiología del adipocito y la homeostasis de la glucosa, aunque las pruebas nos orientan a que el hiperinsulinismo es más origen que consecuencia del exceso de andrógenos. La insulina, el IGF-1 y la LH promueven la secreción de andrógenos, dando lugar al estado de hiperandrogenismo propio de este síndrome. Podrían también ser la causa de la hiposecreción de SHBG (globulina transportadora de hormonas sexuales) en el hígado; esto hace que aumenten los niveles de andrógenos libres circulantes; es característico de este síndrome el nivel alto de 17hidroxiprogesterona²⁹. Por otro lado, el hiperinsulinismo contribuye a reducir la concentración de la proteína transportadora de testosterona o TeBG (testosterone binding globuline), traduciéndose en una mayor concentración de testosterona libre y activa. Otros estudios sugieren que la insulina en niveles altos, promueve la secreción de LH, tan frecuente en estas pacientes³⁰.

En términos prácticos, vemos que resulta importante el reconocimiento de la RI entre las mujeres con SOP. Diversos estudios intentan demostrar, además, que las pacientes anovuladoras con algún grado de RI, presentan más dificultad para el desarrollo folicular con FSH exógena que las mujeres normoovuladoras o sin RI. El beneficio a corto plazo de la disminución de la insulina en la anovulación se ha demostrado de forma repetida tanto en mujeres con una dieta adecuada como en mujeres que fueron tratadas con fármacos, hasta el punto de que algunos clínicos prefieren retrasar los tratamientos de

fertilidad hasta que las pacientes hayan alcanzado un peso adecuado o nivelado sus cifras de insulina.

Por otra parte, en algunas publicaciones se ha mostrado la preocupación por la posibilidad de que una mujer con SOP (sobre todo si tiene RI) pueda presentar mayor riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular o una diabetes del adulto. En este sentido, sería deseable disponer de estudios donde estos efectos se hayan marcado como objetivo principal, pero aún con este vacío, tenemos una evidencia de tipo medio de su relación con ellos: nivel de evidencia tipo 2 para la diabetes del adulto y la enfermedad arterial precoz, y nivel de evidencia tipo 3 para la hipertensión o las dislipemias³¹.

En consecuencia, la RI y el hiperinsulinismo resultante, son importantes medidas relacionadas con el SOP, ya sea por su implicación etiológica, o porque ante estos marcadores se deba mantener una estrategia terapéutica diferente. Debemos tenerlos en mente en determinadas pacientes que consultan por anovulación, advertir a sus familiares y mantener un seguimiento a largo plazo, por el riesgo especial que tienen de padecer diabetes o arteriosclerosis.

2.2.2. Hiperinsulinismo y Síndrome de Ovarios Poliquísticos

Por lo tanto, como se ha podido demostrar en numerosas publicaciones y es universalmente aceptado, existe una estrecha relación entre hiperinsulinismo, resistencia a la insulina y androgenismo, y en definitiva también el SOP.

Esta resistencia a la insulina se asocia a intolerancia a la glucosa, lo cual origina hiperglucemia, que a su vez conlleva un aumento del consumo y producción de insulina y un posterior agotamiento de las células pancreáticas, desembocando en Diabetes Mellitus tipo 2.

Clínicamente se puede sospechar la presencia de insulinoresistencia (RI) por antecedentes personales (diabetes gestacional) o familiares, o por fenotipo (obesidad androide). Para un diagnóstico más certero de resistencia a la insulina se recurre a las pruebas bioquímicas como el índice glucosa/insulina (que debe ser superior a 4,5), la sobrecarga oral de glucosa con 75g y medición

de glucemia a las dos horas (debe ser inferior a 140 mg/dl), la insulinemia basal (inferior a 15mU/ml) o el HOMA-IR (homeostatic model assessment), este último test consiste en el producto de la glucemia basal por la insulinemia basal y dividido por 405, debe ser inferior a 2,4.

El diagnóstico de esta patología se confirma por glucemias superiores a 200 mg/dl con o sin sobrecarga de glucosa o glucemias basales superiores a 126 mg/dl.

Existe una interrelación estrecha pues entre las alteraciones del metabolismo glucídico y el SOP, de modo que las alteraciones de uno aumentan el riesgo de padecer la otra patología y viceversa.

Una consecuencia que va más allá de todo esto es el síndrome metabólico o síndrome X, que se caracteriza por la presencia de resistencia a la insulina, hiperinsulinismo, alteraciones del metabolismo de los glúcidos, hiperlipidemia con descenso de la fracción HDL, hipertensión y obesidad, con toda la patología que puede derivarse de estas alteraciones como es el riesgo de patología cardiovascular y coronaria; manteniéndose este riesgo tras la menopausia. Este síndrome X se encuentra presente en mujeres con SOP en una proporción mayor que en el resto de la población. Es por esto de la importancia del correcto diagnóstico del SOP para un correcto seguimiento de las mujeres realmente expuestas a este riesgo de enfermedad cardiovascular.

Las mujeres que sufren de SOP tienen además un riesgo aumentado de cáncer de endometrio por la exposición prolongada y acíclica de estrógenos sobre el endometrio sin el antagonismo de la progesterona, así como una mayor conversión de andrógenos en estrógenos por aromatización en el tejido adiposo.

La posible presencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial y obesidad puede aumentar el riesgo de hiperplasia endometrial y posterior cáncer de endometrio. También se asocia el PCOS a un mayor riesgo de cáncer de ovario³².

2.2.3. Hiperandrogenismo y Síndrome de Ovarios Poliquísticos

El hiperandrogenismo es una característica intrínseca al SOP, bien como criterio diagnóstico por valoración bioquímica de metabolitos androgénicos o como criterio clínico por evaluación fenotípica. La presencia de niveles elevados de andrógenos es uno de los rasgos que caracterizan este síndrome, cuya alteración y elevada producción, es compleja y desarrollaremos a continuación.

Las hormonas que rigen el ovario esencialmente son las gonadotropinas, la FSH actúan sobre las células de la granulosa, facilitando el desarrollo folicular y producción de estrógenos, y la LH sobre las células de la teca, facilitando la producción de andrógenos. La FSH también estimula la actividad aromataza que convierte los andrógenos procedentes de la teca en estrógenos y a su vez su producción /de FSH) es estimulada por los niveles de estrógenos. Si existe un déficit de aromatización de andrógenos, aparecerá un fenómeno de atresia folicular, y este proceso aparece con frecuencia en mujeres con el síndrome que nos ocupa.

En el SOP, se da un fenómeno de reclutamiento folicular sin maduración y con atresia previa a la aparición de un folículo dominante.

El déficit de aromatización previamente mencionado conlleva un exceso de andrógenos por no poder éstos convertirse a estrógenos, dándose así en el ovario un ambiente androgénico.

También se ha propuesto el aumento del umbral de la células de la granulosa a la FSH, por diversos factores paracrinos y hormonas sexuales esteroideas; igualmente, la inhibina B y la hormona antimulleriana (AMH), ambas segregadas por la granulosa, inhiben la FSH, ambas elevadas en mujeres con SOP^{33,34}.

A nivel suprarrenal no está clara la contribución de estas glándulas, aunque un porcentaje de pacientes con SOP presentan niveles altos de dehidroepiandrosterona-sulfato (DHEA-S) con actividad de la hormona adreno-corticotropa (ACTH) y cortisol normal.

Las pacientes con SOP presentan niveles elevados de 17 hidroxiprogesterona, $\Delta 4$ -androstenediona, testosterona y estrona al ser estimuladas con análogos de GnRH, lo cual sugiere un aumento de actividad 17-hidroxilasa y liasa ovárica, inducida por el citocromo p-450; esto hace pensar en una posible disregulación del citocromo p-450 en la fisiopatología del SOP.

Las células teca tienen en las mujeres con SOP, una respuesta alterada a la LH, hiperrespuesta que contrasta con la alta sensibilidad de las células teca a la inhibición por feed-back negativo fomentada por la LH en mujeres sin SOP³⁵.

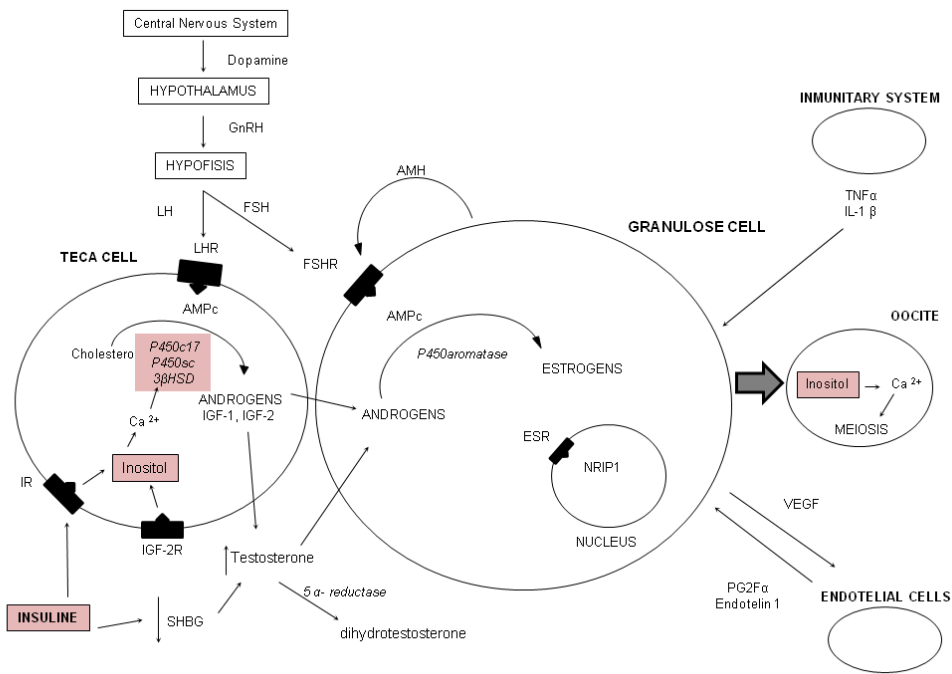


Figura 1. Vías metabólicas de los esteroides sexuales

El aumento en definitiva de producción de andrógenos, se debe probablemente a la acción de la LH y la contribución sinérgica de la insulina y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF)-1³⁶ como se describió previamente.

El signo clínico por excelencia del hiperandrogenismo y en definitiva del SOP es el hirsutismo. Los signos más frecuentes cuando está presente es el aumento de vello facial, en el espacio intermamario y en el área abdominal. Su valoración es muy subjetiva, con gran variabilidad interobservador. A pesar de esto, tenemos la escala de Ferriman-Gallway, que aunque su interpretación y aplicación deja lugar a la subjetividad, puede ser una herramienta útil. Esta escala valora de 0 a 4 hasta 11 áreas corporales que responden a la influencia de los andrógenos sobre el vello considerándose patológico cuando se supera la puntuación de 8. No obstante, algunos estudios han demostrado la presencia de SOP en mujeres con puntuaciones por debajo de 6³⁷.

Otros autores han tratado de definir otros criterios para evaluar y catalogar el hirsutismo, tratando de simplificar la metodología³⁸, pero es la escala Ferriman-Gallway la más comúnmente usada.

Otros datos como la presencia de seborrea o acné, pueden complementar y ayudar al asesoramiento del hirsutismo.

Debemos diferenciar el hirsutismo (crecimiento excesivo de vello en zonas hormonodependientes) de la hipertrichosis (crecimiento excesivo generalizado); cuando además se asocia a signos de “masculinización”, se denomina virilización, y puede conllevar cambios importantes en el tono de voz, desarrollo muscular, redistribución de la grasa corporal en sentido centripeto o hipertrofia del clítoris; la virilización suele estar relacionada con casos graves de androgenismo.

1	2	3	4

Figura 2. Escala de Ferriman-Gallway

La calvicie es otro signo que puede estar presente en el SOP, frecuentemente infradiagnosticado por no prestársele atención a la densidad capilar. El acné puede estar presente en hasta el 25% de mujeres con SOP, por aumento de la secreción sebácea y colonización bacteriana del folículo sebáceo.

La obesidad se encuentra elevada en incidencia en mujeres con PCOS con distribución grasa especialmente evidente en tronco. Esta obesidad está relacionada con la hiperinsulinemia y aumento de los niveles de estrógenos.

Hasta un 50% de mujeres con SOP pueden ser obesas³⁹. Según la OMS (Organización Mundial de la Salud), podemos definir obesidad cuando el índice

de masa corporal es superior a 25 kg/m^2 , esta cifra se obtiene de dividir el peso en kilogramos entre el cuadrado de la altura en metros, en la práctica, se considera el límite hasta 30 en nuestro medio⁴⁰.

Respecto a la presencia de hirsutismo, alopecia o calvicie y presencia de obesidad, estos criterios pueden verse afectados por factores de índole racial o étnica, sobre todo en lo que respecta al hirsutismo, pues el factor genético es determinante en este aspecto.

2.3. Hormona Antimülleriana (AMH) Y Síndrome de Ovarios Poliquísticos

La AMH es una hormona secretada por las células de la granulosa, por folículos pequeños y preantrales. Esta glicoproteína está vinculada con la diferenciación gonadal y sexual, así como la función gonadal⁴¹. Esta hormona es responsable de la regresión de los conductos de Müller en varones cuando es secretada por el testículo, pero en la mujer es secretada por la células de la granulosa entre las últimas semanas de la vida fetal y la perimenopausia y aumenta proporcionalmente a la reserva ovárica. La AMH se produce en los folículos pequeños del ovario, desde el periodo fetal, liberándola al torrente sanguíneo. Inicialmente fue utilizada como marcador para tumores de células de la granulosa del ovario, pero al descubrirse sus reducidos niveles al irnos alejando del periodo fértil de la mujer, se pensó en ella como marcador de reserva ovárica.

Esta hormona juega un papel importante en la regulación del reclutamiento y desarrollo folicular y es un buen marcador de reserva ovárica, estando elevada en mujeres con buena reserva ovárica y disminuida en mujeres con baja reserva ovárica, se correlaciona mejor que la FSH con la reserva ovárica. En mujeres con SOP, suele estar elevada.

La AMH está relacionada con la regulación de la actividad aromatasa y el número de receptores de LH en las células de la granulosa, reduciendo dichos receptores. También regula la secreción de testosterona, por esto es un buen marcador de la proporción de folículos preantrales y primordiales.

La AMH muestra el número de folículos que han progresado de primordiales a antrales⁴². Por lo tanto, los niveles de AMH sérica se correlaciona con el número de folículos en el ovario, que a su vez es uno de los criterios diagnósticos para el SOP⁴³. En el SOP, muchos folículos se atresian en estadio preantral, la AMH inhibe la actividad aromatasa en los folículos, evitando su progresión a folículos antrales y esto podría explicar sus elevados niveles en estas mujeres⁴⁴.

Respecto a los distintos fenotipos SOP y la AMH, ésta está más elevada en los fenotipos con anovulación, igual ocurre con el HA, las mujeres con SOP y fenotipo con HA muestran niveles más altos de AMH que aquellas que no sufren HA.

Probándose así la asociación entre AMH, anovulación y actividad aromatasa^{45,46}.

La AMH goza de la ventaja que no presenta variaciones a lo largo del ciclo menstrual, o estas son mínimas y además es fiable como marcador de reserva ovárica, mejor que la FSH, Inhibina B o el recuento de folículos antrales mediante ultrasonidos^{47,48,49}. Esta mínima o inexistente variabilidad durante el ciclo menstrual, hace que la AMH sea además especialmente útil en mujeres con alteraciones menstruales, como es frecuente en mujeres con SOP.

La AMH podría por lo tanto ser una herramienta útil para el diagnóstico de SOP.

A la hora de establecer puntos de corte o niveles diagnósticos de SOP, se han propuesto distintos valores según autores, entre 3,5 ng/ml y 5 ng/ml, según el autor^{50,51,52,53}. Los valores de la AMH pueden variar en función de la edad, posiblemente por el descenso de la dotación folicular que se da conforme aumenta la edad.

2.4. Ciclo menstrual y Síndrome de Ovarios Poliquísticos

Otro aspecto sobre el que incide la presencia del SOP y es a su vez uno de los criterios diagnósticos a considerar, es la alteración del ciclo menstrual, que habitualmente presenta tendencia a la oligomenorrea o incluso amenorrea, también puede acompañarse de sangrados irregulares sin signos de ovulación o premenstruales postovulatorios.

En edades tempranas, estas irregularidades pueden confundirse con las propias de los ovarios inmaduros en los primeros años tras la menarquia, coincidiendo esto con una mayor incidencia del síndrome en edades tempranas, así, y como se ha indicado antes, la edad es también un factor fundamental para la incidencia y diagnóstico del SOP⁵⁴. Por otro lado, un patrón menstrual irregular no es indicativo exclusivamente de SOP, ya que este puede presentarse en mujeres sin tal síndrome, pero que presentan una ovulación irregular; tampoco un patrón regular excluye la presencia de un SOP.

Si en edades tempranas son las manifestaciones estéticas junto con las irregularidades menstruales las principales causas de consulta relacionadas con este síndrome, es más avanzada la edad cuando uno de los principales motivos de preocupación y consulta es la infertilidad⁵⁵.

3. ESPECTRO CLÍNICO

Como brevemente hemos indicado con anterioridad, la clínica es muy heterogénea. Es de reseñar la dificultad que añade que un síndrome con tan alta prevalencia en la población femenina, no tenga una fisiopatología claramente definida, esto dificulta enormemente su diagnóstico en numerosas ocasiones.

Tras la reunión de Rotterdam de 2003 previamente citada, se intentaron encontrar criterios que pudieran identificar a las mujeres que padecen este síndrome, salvando en lo posible la variabilidad y heterogeneidad de este síndrome. Dentro de los criterios diagnósticos ya mencionados que fueron consensuados en esta reunión:

- oligo o anovulación
- signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo
- ovarios de apariencia poliquística: presencia de 12 o más folículos entre 2 y 9 mm o volumen ovárico superior a 10 ml.

En esta reunión se definieron cuatro fenotipos posibles⁵⁶:

- A. Oligo/amenorrea o anovulación + Signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo + Ovarios de aspecto poliquístico por ecografía.
- B. Signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo + Oligo/amenorrea o anovulación.
- C. Signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo + Ovarios de aspecto poliquístico por ecografía.
- D. Oligo/amenorrea o anovulación + Ovarios de aspecto poliquístico por ecografía.

El fenotipo A es el más frecuente de los cuatro, y comprende casi el 60% de casos.

El SOP constituye un cuarto de las causas de amenorrea en mujeres en edad fértil. Hasta un 50% de mujeres con este síndrome pueden presentar problemas de infertilidad. Como hemos descrito previamente, la falta de regulación del eje ovárico da lugar a alteraciones de ovulación y maduración folicular, asociándose esto a ciclos anovulatorio y por tanto a una tasa de fertilidad y embarazo inferior a la población general⁵⁷.

Por otro lado, también existe una asociación firme entre la hiperprolactinemia y el SOP. La hiperprolactinemia se asocia con amenorrea y anovulación, seguramente porque los niveles altos de prolactina reducen la sensibilidad a la insulina generando un estado de hiperinsulinismo por resistencia a la insulina, si bien pocas veces se hallan niveles de prolactina que justifiquen la amenorrea o anovulación, por lo que es probable que la anovulación se de en el SOP independientemente de la hiperprolactinemia⁵⁸.

Aparte de la dificultad para concebir, la tasa de aborto, pérdidas fetales y complicaciones obstétricas podrían estar aumentadas en estas mujeres. No está clara esta asociación con la tasa de aborto y aborto recurrente, aunque algunos trabajos si la apoyan⁵⁹. Sí está demostrada la mayor asociación con la Diabetes gestacional, seguramente por la mayor demanda de insulina del embarazo y

consecuente mayor exigencia de producción y liberación de insulina sobre el páncreas, tal y como hemos desarrollado previamente. Con frecuencia el embarazo supone el debut de la Diabetes Mellitus tipo 2, cuya relación con el SOP ha sido descrita previamente.

También es controvertida su relación con la preeclampsia como factor independiente de la obesidad, aunque como hemos visto, la obesidad y el SOP puede estar íntimamente relacionado⁶⁰.

La patología reproductiva relacionada con el SOP tiene gran relevancia además en cuanto a la carga asistencial que supone, pues es una de las causas más frecuentes por la que se consulta en las unidades de Reproducción asistida. Con frecuencia el tratamiento médico o variación de hábitos puede corregir el estado de anovulación crónica, pero con frecuencia se necesita recurrir a técnicas de Reproducción asistida⁶¹.

Por otro lado, una vez dentro de las técnicas de Reproducción asistida, la paciente con SOP tiene una serie de riesgos inherentes más frecuentes en su caso, así, tenemos un riesgo mayor de ovulación múltiple (y el consiguiente riesgo de embarazo múltiple y sus complicaciones) en tratamientos de inducción de la ovulación como el clomifeno o la gonadotropinas; también presenta un riesgo mayor de hiperestimulación ovárica y sus complicaciones, en las cuales no entraremos⁶².

Aparte de las manifestaciones clínicas propias del SOP que acabamos de describir, son muy a tener en cuenta otras manifestaciones secundarias a consecuencia de este síndrome y que pueden jugar un papel decisivo en la salud de la mujer como riesgo elevado de patología cardiovascular y de neoplasia de endometrio, en forma de hiperplasia y de adenocarcinoma, de ahí su importancia: por su prevalencia y por sus posibles consecuencias⁶³.

4. DIAGNOSTICO

El diagnóstico del SOP es el motivo de este trabajo y es tan complejo como controvertido, en virtud de la variabilidad y heterogeneidad que presenta y que se ha mencionado en este trabajo en repetidas ocasiones, esto hace que no haya pruebas patognomónicas ni definitorias per se de SOP.

Mientras inicialmente se recurría a los aspectos clínicos y fenotípicos, progresivamente hemos ido pudiendo contar con tests de laboratorio que se han ido incluyendo entre las técnicas diagnósticas del SOP. Igualmente se ha pasado

de la observación directa del ovario mediante técnicas quirúrgicas a su estudio por imagen.

Desde el citado trabajo de Stein y Leventhal, en el que se asociaba hirsutismo, oligomenorrea y obesidad al aspecto característico de los ovarios, han surgido numerosos trabajos en los que se ha ido incidiendo progresivamente en las complicaciones e implicaciones asociadas al SOP. Tras el trabajo de Stein y Leventhal, se observó la presencia de otras características clínicas asociadas a este síndrome, así como la ausencia de algunos de los criterios diagnósticos propuestos por Stein y Leventhal, paralelamente, se fue observando variabilidad y cambios en cuanto a los parámetros bioquímicos y hormonales que se han ido relacionando con este síndrome.

Inicialmente, la descripción de los ovarios poliquísticos por Stein y Leventhal respecto a su apariencia, tuvo como origen la observación directa y estudio anátomo-patológico de éstos. Hemos de considerar que aunque ya desde el siglo XIX se tenía constancia del fenómeno de los ultrasonidos, no fue hasta 1949 que se introdujo su uso en Medicina⁵.

Las conclusiones del consenso de Rotterdam de 2003, ya mencionado, introdujeron los criterios diagnósticos que actualmente son más usados para el SOP. Hoy en día debemos considerar este evento como clave en el diagnóstico del síndrome que nos ocupa. Una reunión de expertos se reunieron en Rotterdam para definir los criterios que son hoy en día el pilar sobre el que se define el SOP:

- oligo o anovulación,
- signos clínicos y/o bioquímicos de androgenismo
- ovarios de aspecto característico con un mínimo de 12 folículos por ovario;

de modo que la presencia de dos de estos 3 criterios serían suficiente para catalogar a una mujer como portadora del SOP.

Respecto a la valoración clínica, como se ha señalado anteriormente, hemos de hacer hincapié en su alto valor, puesto que admitir la presencia de ciertas alteraciones como alteraciones menstruales, asociadas por ejemplo a hirsutismo u obesidad, pueden encaminar y dirigir el diagnóstico en la dirección correcta; es también una manera de descartar otras causas o trastornos con otro origen. Por otro lado, para poder otorgar a la clínica el valor que merece, es fundamental establecer criterios objetivos que no dependan de la subjetividad del observador^{64,65}. Así pues, disponemos de criterios clínicos y ecográficos que desarrollaremos más adelante.

La historia clínica y exploración son de vital importancia: la historia clínica nos indica la presencia de signos de anovulación como la amenorrea o la oligomenorrea, así como la presencia de androgenismo porque la paciente haya advertido un aumento de vello corporal o facial, seborrea, calvicie, aumento de peso o algún dato que nos oriente hacia signos de hiperandrogenismo^{66,67}. También es interesante interrogar a la paciente acerca de tratamientos hormonales o métodos cosméticos que haya podido utilizar y que hayan podido interferir en la manifestación del síndrome, como puede ser el uso de anovulatorios cíclicos o el uso de depilación. Un caso particular y poco frecuente es la presencia de acantosis nigricans como signo de resistencia a la insulina⁶⁸.

Son numerosas las pruebas de laboratorio utilizadas para diagnosticar el SOP o alguna de las alteraciones bioquímicas presentes o asociadas. Una gran proporción de estas pruebas son difícil de interpretar por su gran variabilidad entre individuos, incluso entre la población no afectada por este síndrome. La variación cíclica de algunos de los metabolitos estudiados es una dificultad añadida, así como la posibles variabilidad en función de la edad y el índice de masa corporal (IMC). Esto podría sin duda ser una explicación de por qué algunas mujeres afectas presentan alteraciones bioquímicas y otras no⁶⁹.

No existe consenso en cuanto a los parámetros bioquímicos que mejor definen el androgenismo, pero la testosterona total o la testosterona libre parecen

ser los mejor situados. La DHEA-S puede ser de gran ayuda, pero es en un bajo porcentaje de casos que está aumentada, por lo que su rentabilidad se puede ver reducida. La androstenediona puede verse elevada también, pero por lo general su elevación se acompaña de elevación de la testosterona libre, por lo que también es dudosa su rentabilidad diagnóstica. Es quizás el cociente entre la testosterona total y la proteína transportadora de esteroides sexuales (SHBG), es decir la testosterona libre, el indicador o marcador más fiable y con mayor presencia en casos de SOP²⁰.

Como se describió previamente, el PCOS se caracteriza por una hipersecreción de LH clásicamente sin beneficio de la FSH, por lo que un aumento en el cociente LH/FSH se consideraba un criterio diagnóstico, pero este criterio ha caído en desuso tras comprobarse su pobre poder predictivo y que un valor de cociente de 2 a 3, que era el considerado como diagnóstico, se da en mujeres delgadas con SOP, pero no en las obesas con SOP, igualmente, mujeres que cumplen criterios de SOP no presentan estos valores en el cociente LH/FSH²¹.

La importancia del posible estado de resistencia a la insulina (RI), como se ha indicado anteriormente, se encuentra en aumento, entre otros motivos porque además es útil para el estudio de repercusiones metabólicas; también su relación con la anovulación y el hiperandrogenismo es estrecha. La duda se origina a la hora de decidir qué estrategia es superior para la detección de la RI. El test que ofrece más fiabilidad es el clamp euglicémico hiperinsulinémico, pero es complejo y costoso.

En la práctica se utilizan las determinaciones basales de insulina y glucosa y los tests de tolerancia oral a la glucosa (TTOG). Tanto el TTOG como el cociente glucosa /insulina (G/I), pueden detectar la RI, pero mientras el TTOG es útil detectando la Diabetes mellitus y la intolerancia a la glucosa, puede no ser tan fiable a la hora de diagnosticar simplemente la RI. El cociente G/I puede verse alterado por situaciones extremas de intolerancia a la glucosa, pudiendo aparecer como normal por aumento del valor de la glucosa⁷⁰.

El test HOMA (homeostatic model assessment) es el cálculo de la glucemia en mmol/l multiplicado por la insulinemia en micro U/ml y todo dividido por 22,5; considerándose normal un valor inferior a 3,2. Este es uno de los parámetros o criterios que hemos tomado para nuestro estudio por ser uno de los más fiables a la hora de medir insulinoresistencia. No obstante, hay una variedad de métodos de medir la sensibilidad a la insulina que describimos en el cuadro 1.

Las pacientes que presentan alguna de las siguientes características tienen un riesgo mayor de SOP y de RI:

1. Anovulación
2. Hiperandrogenismo
3. Antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo IR
4. Antecedentes personales de diabetes gestacional
5. Obesidad ($\text{IMC} > 29,9 \text{ Kg/m}^2$)
6. Distribución grasa tipo androide (perímetro de cintura $> 88 \text{ cm}$)
7. Intolerancia a la glucosa o glucemia anormal en ayunas
8. Hipertrigliceridemia ($>150 \text{ mg/dl}$)
9. Hipertensión arterial ($>140/90 \text{ mm Hg}$)
10. Adolescentes con anovulación persistente.

◆	Relación Glucosa/ Insulina en ayunas $< 4,5$
◆	Nivel de insulina en ayunas $> 16 \text{ mU/l}$
◆	Test de sobrecarga oral de glucosa
◆	Índice de resistencia (HOMA)= $\text{Insulina basal (mU/ml)} \times \text{Glucosa basal (mg)} / 22,5 = 2-3$ (rango de normalidad)
◆	Índice de sensibilidad= $\text{Insulina basal} / 91 \times 0.05551 = 1$ (por debajo indica

RI)

- ◆ Reserva funcional de células beta ($\text{HOMA-}\beta \text{ cell}$) = $360 \times \text{Insulina basal} / \text{Glucosa basal (mg)} - 63 = 100\%$ en condiciones normales

Cuadro 1. Métodos de diagnóstico de sensibilidad a la insulina

Siempre hay que tener en cuenta no obstante los posibles diagnósticos diferenciales de patologías que originen una clínica o resultados de laboratorio que puedan confundirse con el SOP.

Los casos de amenorrea u oligomenorrea pueden deberse a hiperprolactinemia, ser de origen hipotalámico o corresponder a un fallo ovárico prematuro; el estudio bioquímico suele ser suficiente para aclarar la causa.

En los casos de hiperandrogenismo, la principal causa a descartar es un tumor virilizante y en definitiva es crucial descartar la causa adrenal. Cuando el origen es adrenal, la elevación de la 17-hidroxiprogesterona es mayor (generalmente mayor de 11 nmol/l), y si es ovárico, suele ser inferior a 6 nmol/l).

4.1. Ecografía y Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP)

El núcleo de esta tesis es la ecografía como método diagnóstico y criterio para el diagnóstico del SOP.

La ecografía había sido cuestionada durante mucho tiempo, siendo la base del diagnóstico del SOP el estudio bioquímico y la clínica, hasta que en la reunión de Rotterdam se acordó incluirlo como criterio diagnóstico. El motivo

de su rechazo era las altas tasas de falsos positivos y falsos negativos, pero esto era debido a los criterios ecográficos seguidos⁷¹.

A la hora de llevar a cabo el estudio ecográfico del ovario poliquístico, se ha prestado atención a:

- tamaño del ovario
- número, tamaño y distribución de los folículos
- ecogenicidad del estroma

La definición de clásica de Frank catalogaba un ovario como poliquístico si presentaba más de 10 folículos de menos de 10 mm de diámetro localizados periféricamente y asociado todo esto a aumento del estroma⁶.

Actualmente estos criterios ecográficos han sido reemplazados por los de Rotterdam:

- ◆ 12 o más folículos de hasta 9 mm de diámetro
- ◆ volumen ovárico superior a 10 ml.

La presencia de uno solo de estos dos criterios es suficiente para que sea un criterio válido de SOP. Sólo es preciso que se den estas características en un ovario y se deben cumplir una serie de condiciones:

- no son válidos en mujeres que toman anovulatorios o presentan un folículo dominante (mayor de 10 mm).
- la exploración debe realizarse con un equipo de suficiente resolución y por vía transvaginal preferiblemente.
- la exploración debe realizarse preferentemente en fase folicular precoz si no hay amenorrea

- el volumen ovárico se calcula mediante el producto de los diámetros en los tres planos espaciales y multiplicado por 0,5
- el recuento de folículos debe hacerse estudiando los planos longitudinal y transversal
- el tamaño de los folículos debe ser la media de los dos diámetros (longitudinal y transversal)

Un riguroso cumplimiento de estas reglas hacen que la variabilidad interobservador sea menor y sea una prueba con mayor fiabilidad⁷². Algunos autores proclaman que los criterios ecográficos del consenso de Rotterdam han quedado obsoletos, en parte por la mayor y más avanzada tecnología que disponemos en las máquinas de ultrasonidos .

Igualmente y como se ha indicado previamente, el aspecto de los ovarios e incluso la clínica varía en función de la edad, por lo tanto, hemos de suponer que el criterio de Rotterdam de 12 folículos no tenga un valor absoluto y así varíe en función de la edad⁷³.

Lo que sí es evidente es el valor primordial de la ecografía en la determinación del diagnóstico de SOP aunque no haya un consenso total en cuanto a los criterios definitorios. Incluso se han introducido nuevas técnicas ecográficas como la ecografía tridimensional, sin que por ahora parezca aportar más que la bidimensional⁷⁴; también se ha intentado introducir el doppler en color sin que éste haya demostrado aportar un valor adicional⁷⁵ o la resonancia magnética nuclear como método útil en adolescentes⁷⁶.

No obstante y una vez descritos los actuales criterios diagnósticos, algunos trabajos han demostrado la insuficiente especificidad de estos criterios ecográficos y la frecuente disociación con la clínica y las alteraciones bioquímicas hormonales y metabólicas.

El papel fundamental que juega la ecografía en el diagnóstico del SOP, radica en su accesibilidad, inmediatez y el hecho que no sea precisa una especial

habilidad para su detección, esto hace que se preste más a su uso que las pruebas bioquímicas⁷⁷.

Por otro lado, es importante detectar no sólo qué mujeres tienen ovarios de aspecto o morfología propia del SOP, sino poder detectar qué mujeres son mas susceptibles de sufrir las consecuencias metabólicas y clínicas de dicho síndrome⁷⁸.

Varios algoritmos han sido propuestos para el diagnóstico definitivo del PCOS. Como he expuesto, el uso de tests bioquímicos es de gran utilidad, pero la ecografía es muy accesible y en manos familiarizadas con dicha técnica, fácil de interpretar a la hora de diagnosticar PCOS.

Es por ello que en este trabajo proponemos unos criterios ecográficos que se asocien más íntimamente con la clínica del PCOS y sean así más específicos para la patología que nos ocupa.

Dentro de los tests bioquímicos, la hormona antimulleriana (AMH), ha alcanzado gran protagonismo para medir la reserva ovárica, como hemos indicado anteriormente⁷⁹, y aunque no está aceptada universalmente como parte del estudio y diagnóstico del PCOS. Se sabe que en los casos de PCOS está aumentada con frecuencia.

5. HIPÓTESIS

5.1. Hipótesis principal

Considerando estudios previos de otros autores, postulamos como **hipótesis principal** que un umbral de folículos superior a 20 folículos al menos en uno de los dos ovarios, éste podría ser un criterio que cumpliera los requisitos exigidos y ser superior al actual de 12 folículos en rendimiento. El número exacto de folículos que marquen este umbral será motivo de estudio en esta Tesis Doctoral

5.2. Hipótesis secundaria

Como **hipótesis secundaria**, queremos comprobar que un nivel de alto de AMH pueda superar al criterio ecográfico vigente para la detección de HA y RI en mujeres diagnosticadas de SOP e incluso al nuevo criterio ecográfico que de esta tesis se proponga, de modo que ciertos umbrales de AMH puedan ser útiles para discriminar mujeres con SOP afectas de HA y RI evitando en lo posible el sobrediagnóstico.

6. OBJETIVOS

El objetivo primario de este trabajo será descubrir si existe un criterio diagnóstico para el SOP que superen a los actualmente establecidos y más ampliamente aceptados (criterios de Rotterdam).

De este modo pretendemos determinar si un nuevo criterio ecográfico, aporta mayor especificidad y puede así reducir el diagnóstico por exceso del SOP. Principalmente si se puede adoptar un número de folículos superior a 20 como criterio ecográfico de mayor potencia diagnóstica y pronóstica para mujeres con PCOS.

Como objetivo secundario nos proponemos comprobar si el nivel de la AMH puede también ser una herramienta útil para el diagnóstico del PCOS cuando ésta se encuentra elevada y si niveles altos se asocian a alteraciones endocrino-metabólicas relacionadas con el PCOS.

La hipótesis de este trabajo plantea que el uso de dos nuevos criterios para el diagnóstico del SOP podría ganar en especificidad sin perder sensibilidad en la detección de problemas menstruales, endocrinos o metabólicos relacionados con el SOP, y así facilitar la detección de pacientes con SOP proclives a este tipo de trastornos. La justificación principal del estudio es evitar el exceso de sobrediagnósticos de SOP que se produce con los criterios clásicos de Rotterdam, sobre todo con el criterio ecográfico vigente.

En nuestro estudio queremos establecer un criterio ecográfico diferente que pueda superar al vigente en especificidad sin por ello perder sensibilidad, para así evitar el sobrediagnóstico del PCOS.

Especificando lo expuesto previamente, un mejor diagnóstico reducirá el número de falsos positivos de PCOS, pudiendo así dirigir el esfuerzo terapéutico hacia los casos que lo requieran verdaderamente y evitando el innecesario sobretratamiento. Igualmente, el alto conteo folicular y los niveles altos de AMH pueden estar más asociados a hiperandrogenismo y/o resistencia a la insulina que el criterio ecográfico clásico de PCOS descrito en los criterios de Rotterdam.

6.1. Objetivos específicos:

- ◆ la correlación entre niveles de AMH y recuento folicular en pacientes con SOP
- ◆ la correlación entre AMH y grado de hiperandrogenismo químico
- ◆ si el nuevo criterio ecográfico se acompaña de mayor hiperandrogenismo
- ◆ si el nuevo criterio ecográfico se acompaña de mayor hiperinsulinismo o resistencia a la insulina
- ◆ si el mayor nivel de AMH se acompaña de mayor hiperandrogenismo
- ◆ si el mayor nivel de AMH se acompaña de mayor hiperinsulinismo o resistencia a la insulina
- ◆ calcular la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del nuevo criterio ecográfico
- ◆ calcular la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del nivel de AMH

7. METODOLOGIA

7.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio multicéntrico de casos y controles con mujeres diagnosticadas de SOP. El trabajo fue llevado a cabo siguiendo las directrices de la Declaración de Helsinki y las guías de Buena Práctica Clínica.

7.2. Participantes

7.2.1. Criterios de inclusión

En el estudio se incluyeron mujeres diagnosticadas de SOP según criterios diagnósticos convencionales (criterios de Rotterdam) con edad comprendida entre los 18 y los 40 años que voluntariamente accedieran a ser incluidas. Las participantes acudieron espontáneamente por algún problema ginecológico o para revisión rutinaria, sin estar relacionado necesariamente al síndrome que nos ocupa (SOP).

7.2.2. Criterios de exclusión

- mujeres embarazadas
- mujeres con patología endocrina, hepática, oncológica u otra patología que pueda afectar al estatus hormonal de la mujer.
- mujeres que reciban algún tipo de tratamiento farmacológico que repercuta sobre el ciclo ovárico o hayan tomado esteroides sexuales

(anticonceptivos, estrógenos, agonistas de la GnRH, etc) en los últimos tres meses.

- mujeres que reciban algún tipo de tratamiento que pueda afectar al perfil bioquímico relacionado con el estudio.
- mujeres sometidas a cirugía que pudiera comprometer la integridad del ovario

7.3. Lugar de reclutamiento y tiempo de estudio

Las voluntarias fueron reclutadas, atendidas y diagnosticadas en tres centros diferentes: Clínica Margen de Granada; Hospital Mediterráneo de Almería ; Instituto Palacios de Madrid.

Se inició el estudio en noviembre de 2017 y finalizó en noviembre de 2020.

7.4. Constitución de los grupos de estudio

a) *Grupo experimental*: mujeres que presenten más de 23 folículos de cualquier tamaño por debajo de 18 mm y sin signos de luteinización en al menos uno de sus ovarios a partir de una exploración ecográfica, este criterio supuso incluir 82 mujeres.

b) *Grupo control SOP*: mujeres que cumplan el criterio ecográfico clásico de Rotterdam de SOP: ovarios con más de 12 folículos de menos de 10 mm o con un volumen ovárico superior a 10 mL, según este criterio, se incluyeron 118 mujeres.

c) *Grupo normal*: grupo de mujeres con ecografía normal, sin diagnóstico de SOP, sin hiperandrogenismo, sin diagnóstico de anovulación por causas ajenas al síndrome, o patologías que cumplieran los criterios de exclusión, 111 mujeres fueron incluidas en este grupo.

7.5. Estudio clínico

A todas las voluntarias se les confeccionó una historia clínica completa, destacando aquellos aspectos ginecológicos que pudieran estar relacionados con el problema en cuestión (SOP), así mismo se interrogó acerca de hábitos tóxicos, actividad física y ejercicio. A todas ellas se les aplicó el test de Ferriman-

Gallway y se les realizó una exploración ginecológica. También se les practicó una ecografía transvaginal de órganos genitales internos con ecógrafos de alta resolución (Voluson de GE y Toshiba Applio) con sonda endocavitaria de 6,5 Mhz; esta ecografía fue llevada a cabo por especialistas en Ginecología y Obstetricia familiarizados con la técnica: durante la exploración ecográfica, se recogió el número de folículos menores de 10 mm en cada ovario y se descartó patología anexial que pudiera afectar al estudio, también se recogió el número de folículos menores de 18 mm sin signos de luteinización, ante la posibilidad de ser incluida una mujer en los dos grupos de SOP (el control y el experimental), era incluida en el experimental. El recuento folicular se determinó visualmente, sin un software específico y por un solo operador en cada centro, mediante barrido de planos de los ovarios.

Sistemáticamente se les realizó un estudio bioquímico en sangre donde se midieron los niveles de:

- ◆ hormona antimulleriana (AMH) en ng/ml,
- ◆ testosterona total en ng/ml
- ◆ proteína transportadora de hormonas sexuales (SHBG) en mmol/l
- ◆ glucemia basal en mg/dl
- ◆ insulina libre en pmol/l
- ◆ 17 hidroxiprogestero en ng/ml
- ◆ hormona tirotrópica (TSH) en microU/ml
- ◆ hormona folículo estimulante (FSH) en pg/ml
- ◆ estradiol en pg/ml
- ◆ prolactina en ng/ml

De estos valores se calcularon el índice de resistencia a la insulina mediante el índice HOMA-IR (*Glucemia x insulina*) /405 considerándose insulinoresistencia un HOMA-IR ≥ 3 o superior y el índice de andrógenos libres (FAI) mediante la fórmula *testosterona total/SHBG x 100*, considerándose hiperandrogenismo por encima de 10.

También se les calculó el índice de masa corporal (IMC), *peso en kilogramos/cuadrado de la estatura en metros (kg/m²)*.

Para aquellas pacientes que precisaron otro tipo de pruebas o tratamiento no contemplados en el estudio, se siguieron los protocolos clínicos establecidos para su manejo en cada centro.

7.6. Consideraciones éticas

Dentro del proyecto no se ofreció compensación ni seguro adicional para las participantes. Todas y cada una de las técnicas propuestas (ecografía, examen clínico y análisis de sangre) se realizaron como parte habitual del diagnóstico del SOP.

Tanto la recolección de datos como el material de estudio siguieron las normas de la Declaración de Helsinki en 2000. A todos los pacientes se les informó en detalle del estudio y se les pidió que firmaran un consentimiento. Cada participante contó con una información detallada del proyecto, de sus objetivos, de los procedimientos en la recopilación de datos y muestras, los riesgos y beneficios, así como también posibilidad de negarse a participar o a retraerse en cualquier momento que lo deseen. Tuvieron claro la confidencialidad, el anonimato y el almacenamiento de los datos. También fueron informadas de la posible manipulación de las muestras, de la protección de datos y cómo se utilizarán estos. Cada participante dispuso de la información necesaria para contactar con el investigador responsable en caso de que le surgieran cualquier tipo de dudas.

No hubo conflicto de intereses entre los autores del trabajo que originó esta tesis.

7.7. Definición de variables

- **Edad:** edad en años de la mujer a fecha de inclusión en el estudio.
- **IMC:** índice de masa corporal (previamente descrito).
- **Tabaquismo:** se interrogó a las pacientes sobre el número de cigarrillos que fumaban diariamente.
- **Actividad física:** debido a la dificultad de medir esta variable, se les pidió que definieran si hacían algo de actividad física o ninguna, para poder determinarla.
- **Embarazos previos:** número total de embarazos, independientemente del resultado final.
- **Abortos:** pérdidas gestacionales por debajo de las 22 semanas de gestación.
- **Tiempo de infertilidad previo:** tiempo transcurrido entre el abandono de métodos anticonceptivos y el momento de inclusión en caso de deseo gestacional y haber transcurrido más de un año.
- **Hiperandrogenismo (HA):** mujeres con signos clínicos de hiperandrogenismo y Free Androgen Index (FAI) superior a 4,4, teniendo en cuenta rangos aportados y sugeridos por la literatura (80).
- **Resistencia a la insulina (RI):** hemos adoptado el test Homeostatic Assessment HOMA-IR como método para definir la presencia de RI cuando el valor de éste es igual o superior a 3.
- **Folículos por ovario:** en esta variable medimos el número de folículos entre 2 y 9 mm presentes en un ovario, siempre teniendo en cuenta las consideraciones descrita previamente para el grupo control (CG). Para el grupo experimental, medimos todos los folículos por debajo de 18 mm sin signos de luteinización.

7.8. Métodos estadísticos

Los datos fueron recogidos en tablas Excel® y una vez completado el reclutamiento y recopilados todos los datos, éstos fueron volcados al programa estadístico SPSS 23.0®.

Los intervalos de confianza en que se describieron los resultados son al 95%, alcanzándose la significación estadística para una $p < 0,05$.

Para la elección del umbral para el número de folículos, se realizó una Curva ROC, eligiendo así el que presentaba una mejor sensibilidad y especificidad.

El test de significación estadística empleado para la comparación de las medias de las variables cuantitativas entre los tres grupos fue el test de Kruskal-Wallis, test no paramétrico, dada la no normalidad demostrada de las variables a estudiar.

Para las variables que arrojaron un resultado significativo, se aplicó el test U de Mann Whitney con la corrección de Bonferroni para ejecutar una comparación por pares, precisando así dónde se encontraban las diferencias.

Para el análisis de las variables cualitativas se ha aplicado el test de Chi-Cuadrado de Pearson, y la prueba Z con la corrección de Bonferroni para comparar proporciones, junto con las medidas de frecuencia por categoría.

Para el estudio de la correlación entre los valores de hormona antimülleriana y la presencia o no de hiperandrogenismo o resistencia a la insulina, se calculó el área bajo la curva ROC en ambos casos

8. RESULTADOS

El estudio comprendió 200 mujeres con SOP y 111 sin criterios de SOP según el consenso de Rotterdam

Primero, el análisis del área bajo la curva ROC (ver figura3) mostró que el recuento de 23 folículos ó más por ovario (FPO) de cualquier tamaño inferior a 18 mm y/o sin signos de luteinización, era el criterio con mejor coeficiente de sensibilidad y especificidad para diagnosticar SOP.

El IMC, el nivel educativo y la actividad física de las mujeres participantes se muestran en la Tabla 1. Esta tabla muestra diferencias significativas entre la mujeres con SOP (grupo normal) y las mujeres sin SOP, pero no entre los dos grupos de mujeres con SOP.

Respecto al nivel de testosterona total, se observaron diferencias significativas entre las mujeres del grupo experimental (con FPO igual o mayor de 23) y las mujeres de los otros dos grupos, y también entre los grupos control (FPO entre 12 y 23) y normal (mujeres sin SOP) entre sí (tabla2).

Se hallaron diferencias significativas en el porcentaje de hiperandrogenismo clínico (HA) entre el grupo experimental y los otros dos grupos, igualmente ocurrió entre el grupo control y el normal (tabla 2).

En cuanto al test HOMA-IR y los niveles de insulina, se observaron diferencias significativas entre el grupo experimental y los otros dos grupos, el normal y el control, pero no se hallaron diferencias significativas entre los grupos normal y control (tabla 2).

La edad se correlaciona en modo inverso con el número de folículos presentes en el ovario, pero en las mujeres con SOP de este trabajo, este no es un factor influyente o modificador del efecto: a la hora de calcular la OR (odds ratio) para cada variable, estratificando por grupos de edad establecidos, la OR ajustada y la OR cruda difieren mínimamente al aplicarle el test de Woolf de homogeneidad. Tabla 3.

Respecto a la determinación de AMH, se observaron amplias diferencias entre los valores medios de los grupos:

- ◆ Grupo normal, NG = 2,495 ng / ml
- ◆ Grupo control, CG = 4,846 ng / ml
- ◆ Grupo experimental, EG = 7.07 ng / ml,

Para una $p < 0.0001$.

Sin embargo, estas diferencias sí están influenciadas por la edad:

- ◆ $OR=0,33$ para mujeres por debajo de 26 años de edad
- ◆ $OR=0,64$ para mujeres entre 26 y 35 años de edad
- ◆ $OR=0,74$ para mujeres de más de 35 años de edad

De modo que a mayor edad, mayor diferencia entre grupos.

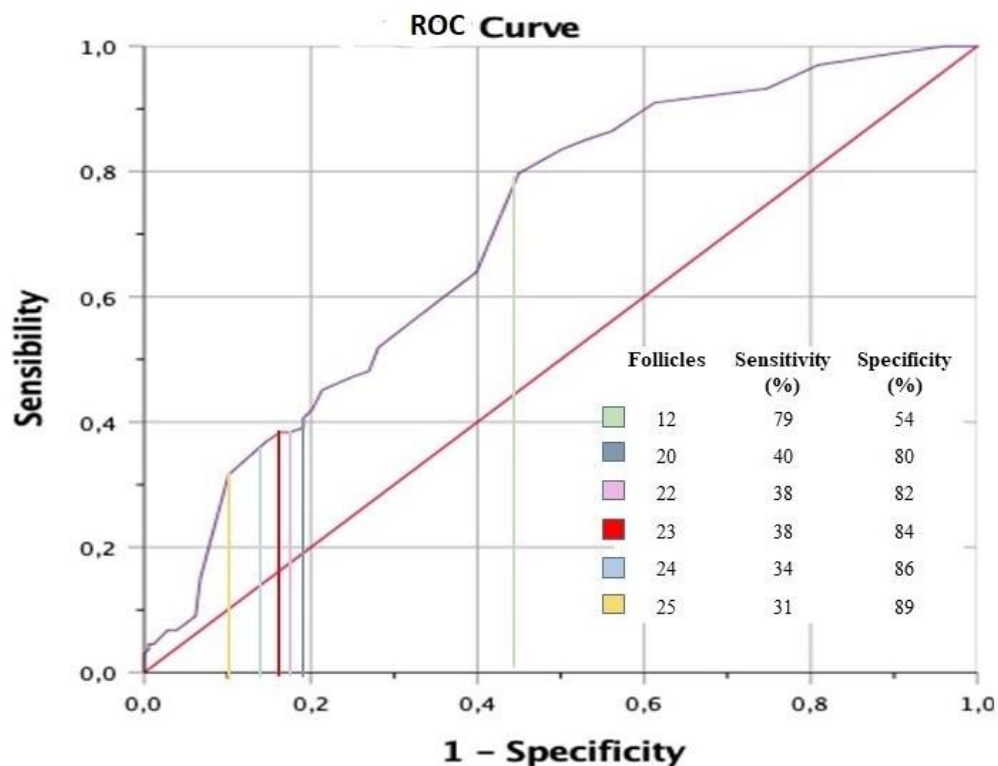


Figura 3. Curva ROC para FPO. La tabla muestra que 23 es el mejor límite para diagnosticar SOP por recuento folicular (FPO).

		Grupo experimental	Grupo Control	Grupo Normal	Valor P
Edad (años)		26.56 ± 0.772	28.44 ± 0.51	31.6 ± 0.59	<0.0001
IMC (kg/m ²)		24.00 ± 0.67	23.3 ± 0.43	22.9 ± 0.55	0.189
Actividad física	Ninguna	63.8%	55.6%	37.5%	0.183
	Alguna	36.2%	44.4%	62.5%	
Nivel educativo	Sin titulación	2.6%%	1.9%	0%	0.923
	Estudios primarios o secundarios	71.1%	72.2%%	71.4%%	
	Estudios medios o universitarios	26.3%	25.9%	28.6%	

Tabla 1. IMC (índice de masa corporal, actividad física y nivel educativo.

		Grupo experimental	Grupo Control	Grupo Normal	Valor P
Testosterona total (nmol/L)		2.24± 0.298	1.42 ± 1.530	1.11 ± 0.201	0.0001
Índice de Andrógenos libres (FAI)		4.85 ± 0.83	2.12 ± 1.93	0.77 ± 1.24	<0.0001
Escala de Ferriman-Gallway		6.08 ± 3.54	4.44 ± 3.75	2.21 ± 2.66	<0.0001
Signos de Hiperandrogenismo (HA)	Sí	41.5%	24.6%	3.6%	<0.0001
	No	58.5%	75.4%	96.4%	
Resistencia a Insulina (RI)	Sí	15.9%	6.8%	3.6%	0.0094
	No	84.1%	93.2%	96.4%	
Niveles de Insulina (µUI/mL)		8.24 ± 0.888	6.28 ± 0.990	5.54 ± 0.416	0.0006
HOMA-IR Índice		1.74 ± 0.182	1.504 ± 0.230	1.15 ± 0.952	0.001
AMH (ng/ml)		7.07 ± 3.94	4.85 ± 2.34	2.49 ± 2	<0.0001

Abreviaturas: AMH: hormona antimülleriana; FAI: índice de andrógenos libres; HA: hiperandrogenismo; HOMA: test Homeostatic Model Assessment;

Tabla 2. Datos clínicos y hormonales

	ORc	ORa=exp(lnORw)	IC 95%
Hiperandrogenismo (Ferriman-Gallway)	2,19	1,80	1,65-3,21 p<0,001
HOMA-IR	2,68	2,37	1,66-3,29 p<0,001
FAI	3,38	3,09	1,67-4,09 p<0,001

Tabla 3. Interpretación de OR: OR_c: OR cruda. . Or_a: OR ajustada.

La OR se interpreta en el caso del HA como un incremento del riesgo de 119%

En HOMA –IR el riesgo se incrementa en 168%

En FAI se incrementa en 238%

9. DISCUSIÓN

El principal hallazgo en este estudio apunta hacia un criterio ecográfico distinto para el diagnóstico de SOP: 23 ó más folículos de cualquier tamaño en uno ó dos ovarios, que se postula como alternativa al criterio clásico del consenso de Rotterdam (más de 12 folículos entre 2 y 10 mm de tamaño en al menos uno de los ovarios).

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio comparativo que haya sido realizado usando este criterio. Aunque hay discrepancias en cuanto a la aceptación de los criterios acordados en Rotterdam, actualmente no hay consenso internacional para modificarlos, excepto para adolescentes y mujeres jóvenes, en quien se ha propuesto ampliar el recuento folicular a 20^{81,82,83}.

Un estudio exhaustivo llevado a cabo por Tedee y colaboradores, sugiere que la evidencia sobre la que se asientan muchos estudios y criterios diagnósticos, es débil y por este motivo, la agudeza y exactitud de estos criterios debería ser refinada⁸⁴.

El presente estudio y motivo de esta tesis se propuso con el ánimo de buscar un nuevo criterio ecográfico que pudiera evitar el sobrediagnóstico y definir más finamente el pronóstico endocrino y metabólico de mujeres que padecen SOP. De hecho, numerosos estudios han demostrado que la sola presencia de ovarios de aspecto poliquístico acorde al consenso de Rotterdam, no predispone a SOP en mujeres con ciclos menstruales regulares, de hecho, el SOP puede ser excluido como diagnóstico en la mitad de mujeres con ovarios de apariencia poliquística⁸⁵.

La figura 4 muestra la apariencia típica de un ovario poliquístico en ecografía bidimensional.

El SOP es un trastorno heterogéneo y su manejo depende del motivo por el que la mujer consulte y de qué especialista trate cada caso y el contexto; el motivo de consulta puede ser por infertilidad, trastornos del ciclo menstrual, hirsutismo, obesidad u otro motivo, pudiendo abordarse cada caso desde un punto de vista diferente. En este sentido, se le da mucha importancia a la apariencia del ovario al consultar la mujer con el especialista en Ginecología.

Las mujeres reclutadas para este trabajo provenían de consultas de Ginecología, probablemente el lugar donde más comúnmente se trata con este síndrome, por lo que a priori no pensamos que esto pueda fluir sobre los resultados observados.

Otra limitación que consideramos, es que un estudio prospectivo de posibles acontecimientos endocrino-metabólicos asociados a SOP no puede hacerse por la naturaleza transversal del estudio.

El análisis del área bajo la curva mostró que 23 folículos ó más de cualquier tamaño en uno al menos de los ovarios, era el mejor predictor para diagnosticar SOP. Con este valor, evaluamos la OR cruda para cada variable independiente y entonces ajustamos la OR de padecer HA según la escala de Ferriman-Gallway (escala de hirsutismo), el valor del índice de andrógenos libres (FAI) y resistencia a la insulina (RI), hallando un aumento de riesgo de más del 100% para cada variable cuando se observaban más de 22 folículos, concretamente del 119% de presentar HA, del 238% de presentar un FAI elevado y del 168% de padecer RI (tabla 3).

Las mujeres con SOP incluidas en el grupo experimental (EG) mostraron también niveles más elevados de testosterona total e insulina.

Por otro lado, no se hallaron diferencias significativas en cuanto a niveles de insulina y los valores del test HOMA-IR entre las mujeres con SOP y menos de 23 folículos (grupo control, CG) y las mujeres sin SOP (grupo normal, NG).

Merece la pena destacar estos datos, porque la mayor prevalencia de procesos endocrino-metabólicos en mujeres con SOP no está incluida en la definición de SOP, ya que no se conoce la relación directa entre estos procesos y el síndrome. Sin embargo, en el presente estudio, se ha observado que el valor del test HOMA-IR está relacionado con un número superior de folículos y el criterio ecográfico que proponemos puede redefinir mujeres con SOP con un

mayor riesgo de RI o Diabetes Mellitus.

Varios estudios han comparado diversas metodologías utilizadas, y el recuento folicular (FPO) mostró ser superior⁸⁶⁻⁸⁸.

En cuanto a la comparación FPO frente a la AMH, el recuento FPO es superior en mujeres por debajo de 30 años, pero no por encima, esto es cuando el límite es 12 para FPO^{89,90}. Igualmente, la vía transvaginal ha mostrado ser la mejor vía disponible para el estudio y valoración del ovario^{91,92}.

Respecto a los valores de AMH, una amplia bibliografía ha sugerido que es una posible alternativa a la ecografía para el diagnóstico del SOP, debido a la relación directa entre los valores plasmáticos de AMH y el recuento folicular antral^{93,94}.

Sin embargo su uso no se ha extendido por el hecho que se observa gran variabilidad en sus niveles, en parte debido a la gran heterogeneidad de este síndrome que nos ocupa y también por la variabilidad propia en función del método de determinación utilizado; tampoco se ha establecido un valor de corte para el diagnóstico de SOP según los valores de la AMH⁹⁵.

En nuestro estudio, la determinación de AMH muestra que sus valores difieren entre grupos, siendo superiores en las mujeres con el criterio ecográfico que se propone (más de 22 folículos, EG), pero influenciado por la edad, por lo que no pensamos que la AMH informe adecuadamente qué mujeres con SOP tienen un riesgo endocrino o metabólico aumentado.



Figura 4. Apariencia típica de un ovario poliquístico en ecografía bidimensional.

10. CONCLUSIÓN

Como conclusión de este trabajo, extraemos que el SOP es un trastorno de gran prevalencia que puede que sea diagnosticado por exceso con los actuales criterios diagnósticos.

El estudio ecográfico de los ovarios marcando como criterio la presencia de más de 22 folículos de cualquier tamaño según lo expuesto en al menos uno de los ovarios, constituye una herramienta útil para el diagnóstico fino del SOP y para estudiar la asociación del SOP con el riesgo de desarrollar trastornos endocrinos y metabólicos tales como RI y HA.

Este criterio podría ser útil para evitar el sobrediagnóstico del SOP y para identificar con más exactitud las mujeres con SOP que tienen un mayor riesgo de padecer trastornos endocrinos y metabólicos a consecuencia de SOP.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Chéreau A. *Memoires pour servir á l'etude des maladies des ovaires*. Fortin: Masson;1884.
2. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol*. 1935;29:181-91.
3. Rebar R, Judd H, Yen S, Vandenberg G, Naftolin F. Characterization of the inappropriate gonadotrophin secretion in polycystic ovarian syndrome. *J Clin Invest*. 1976;57:1320-9.
4. Burghen G, Givens J, Kitabchi A. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980; 50: 113-6.
5. Swansom M, Sauerbrie E, Cooperberg P. Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries. *J Clin Ultrasound*. 1981;9:219-22.
6. Adams J, Franks S, Polson D, Mason H, Abdulwahid N, Jacobs H. Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotrophin releasing hormone. *Lancet*. 1985; ii: 1375-8.
7. Prada Reyes R. Historia del diagnóstico por ultrasonido. Aplicaciones en el Hospital San Juan de Dios. *Rev Fac Med [Internet]*. 1995 [citado 24 Nov 2016];43(4):204-206.
8. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1992
9. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004;19:41-7.
10. E S Knochenhauer, T J Key, M Kahsar-Miller, W Waggoner, L R Boots, R Azziz. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Sep;83(9):3078-82.

11. Bridges N, Cooke A, Healy M, Hindmarsh P, Brook C. Standards for ovarian volume in childhood and puberty. *Fertil Steril*. 1993;60:456-60.
 12. Agrawal R , Sharma S, Bekir J, Conway G, Bailey J, Balen A, Prelevic G. Prevalence of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome in lesbian women compared with heterosexual women. *Fertil Steril*. 2004 Nov;82(5):1352-7.
 13. Adams JM, Taylor AE, Crowley WF Jr, Hall JE. Polycystic ovarian morphology with regular ovulatory cycles: insights into the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Sep;89(9):4343-50.
 14. Rebar R, Judd H, Yen S., et al. Characterization of inappropriate gonadotrophin secretion in polycystic ovarian syndrome. *J Clin Invest*. 1976; 57:1320-9.
 15. Yen SS, Vela P, Rankin J. Inappropriate secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1970 Apr;30(4):435-42.
 16. Cooper H, Spellacy W, Prem K, Cohen W. Hereditary factors in the Stein-Leventhal syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1968;100:371-387.
 17. Givens J. Familial polycystic ovarian disease and a possible relationship to premature balding. *Clin Endocrinol (oxf)*. 1979;11:291-300.
 18. Carey A, Chan K, Short F, White D, Williamson R, Franks S. Evidence for a single gene defect causing polycystic ovaries and male pattern baldness. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993;38:653-8.
 19. Franks S, Gharani N, Mc Carthy M. Candidate genes in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2001;7:405-10.
 20. Escobar-Morreale H, Luque-Ramirez M, San Millán J. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev*. 2005;26:251-82.
 21. Ehrman D, Sturis J, Byrne M, Karrison T, Rosenfield R, Polonsky K. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin
- 58 Aplicación de nuevos criterios diagnósticos para el síndrome del ovario poliquístico

sensitivity and family history of non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1995;96:520-7.

22. Bell G, Selby M, Rutter W. The highly polymorphic region near the insulin gene is composed of simple tandemly repeated sequences. *Nature.* 1982; 295:31-5.

23. Ehrman D, Tang X, Yoshiuchi I, Cox N, Bell G. Relationship of Insulin receptor substrate-1 and 2 genotypes to phenotypic features of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4297-300.

24. Azziz R, Dumesic D, Goodarzi M. Polycystic Ovary Syndrome: An Ancient Disorder? *Fertil Steril* ,2011; 95(5):1544-1548.

25. Fauser BC, Pache TD, Lamberts SW, Hop WC, de Jong FH, Dahl KD. Serum bioactive and immunoreactive luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone levels in women with cycle abnormalities, with or without polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991 Oct;73(4):811-7.

26. Franks S, Mason HD, Polson DW. Mechanism and management of ovulatory failure in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 1988;3:531-4.

27. Cara J, Fan J, Azzarello J, Rosenfield R. Insulin-like growth factor-I enhances luteinizing hormone binding to rat ovarian theca-interstitial cells. *J Clin Invest.* 1990;86:560-5.

32. Rice C et al. Impaired insulin-dependent glucose metabolism in granulosa-lutein cells from anovulatory women with polycystic ovaries. *Hum Reprod.* 2005 Feb;20(2):373-81.

33. Toulis, K.A. *et al*, 2009. Risk of gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and a meta-analysis. *Fertility and Sterility* 92, 667-677.22.

34. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al (2018). Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 89(3):251-268.

59 Aplicación de nuevos criterios diagnósticos para el síndrome del ovario poliquístico

35. A H Balen, G S Conway, G Kaltsas, K Techatrasak, P J Manning, C West, H S Jacobs Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod.* 1995 Aug;10(8):2107-11.
36. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2011 Sep-Oct;20(5):748-58
37. Pigny P, Merlen E, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Decanter C, Jonard S, et al. Elevated serum level of anti-mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Dec;88(12):5957-62.
38. Lockwood G. The role of inhibin in polycystic ovary syndrome. *Hum Fertil (Camb).* 2000;3(2):86-92.
39. Gilling-Smith C, Willis D, Beard R, Frank S. Hypersecretion of androstendione by isolated theca cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 79:1158-65.
40. World Health Organization Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO or a Consultation of Obesity. Geneva: World Health Organization; 1997.
41. Didier Dewailly. Diagnostic criteria for PCOS: Is there a need for a rethink? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016 Nov;37:5-11.
42. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotype of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2016 Jul;106(1):6-15
43. Jin P, Xie Y. Treatment strategies for women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2018 Apr;34(4):272-277.
44. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Frank S. Polycystic ovaries: a common finding in normal women. *Lancet.* 1988;1:870-2.
45. J.H. Kim, M.M. Seibel, D.T. MacLaughlin, P.K. Donahoe, B.J. Ransil, P.A. Hametz. The inhibitory effects of müllerian-inhibiting substance on

epidermal growth factor induced proliferation and progesterone production of human granulosa-luteal cells. *J Clin Endocrinol Metab.*, 75 (1992), pp. 911-917.

46..A. Visser, F.H. de Jong, J.S. Laven, A.P. Themmen. Anti-Müllerian hormone: A new marker for ovarian function. *Reproduction*, 131 (2006), pp. 1-9.

47. 7. B. Wiweko, M. Maidarti, M.D. Priangga, N. Shafira, D. Fernando, K. Sumapraja. Anti-müllerian hormone as a diagnostic and prognostic tool for PCOS patients. *J Assist Reprod Genet*, 31 (2014), pp. 1311-1316.

48. J.G. Wang, G.S. Nakhuda, M.M. Guarnaccia, M.V. Sauer, R.A. Lobo. Müllerian inhibiting substance and disrupted folliculogenesis in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, 196 (2007), pp. 1-5.

49. Y. Li, Y. Ma, X. Chen, W. Wang, Q. Zhang, D. Yang. Different diagnostic power of anti Müllerian hormone in evaluating women with polycystic ovaries with and without hyperandrogenism. *J Assist Reprod Genet.*, 29 (2012), pp. 1147-1151.

50. T. Eldar-Geva, E.J. Margalioth, M. Gal, A. Ben-Chetrit, N. Algur, E. Zylber-Haran. Serum anti-Müllerian hormone levels during controlled ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovaries with and without hyperandrogenism. *Hum Reprod*, 20 (2005), pp. 1814-1819.

51. A. De Vet, J.S. Laven, F.H. de Jong, A.P. Themmen, B.C. Fauser. Antimüllerian hormone serum levels: A putative marker for ovarian ageing. *Fertil Steril*, 77 (2002), pp. 357-362.

52. I.A. van Rooij, F.J. Broekmans, G.J. Scheffer, C.W. Looman, J.D. Habbema, F.H. de Jong. Serum Antimüllerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: A longitudinal study. *Fertil Steril*, 83 (2005), pp. 979-987.

53. A. La Marca, M. Pati, R. Orvieto, G. Stabile, A. Carducci Artenisio, A. Volpe. Serum Antimüllerian hormone levels in women with secondary amenorrhea. *Fertil Steril*, 85 (2006), pp. 1547-1549.

54.. L. Nardo, T. Gelbaya, H. Wilkinson, S. Roberts, A. Yates, P. Pemberton. Circulating basal anti-Müllerian hormone levels as predictor of ovarian response

in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 92 (2009), pp. 1586-1593.

55. L. Casadei, A. Madrigale, F. Puca, C. Manicuti, E. Emidi, E. Piccione. The role of serum anti-Müllerian hormone (AMH) in the hormonal diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*, 29 (2013), pp. 545-550.

56. D. Dewailly, H. Gronier, E. Poncelet, G. Robin, M. Leroy, P. Pigny
Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): Revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Hum Reprod*, 26 (2011), pp. 3123-3129.

57. S. Iliodromiti, T.W. Kelsey, R.A. Anderson, S.M. Nelson
Can anti-Mullerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and meta-analysis of extracted data. *J Clin Endocrinol Metab*, 98 (2013), pp. 3332-3340.

58. Delcour C, Robin G, Young J, Dewailly D. **PCOS** and Hyperprolactinemia: what do we know in 2019? *Clin Med Insights Reprod Health*. 2019 Sep 9;13:11

59.Hart R. PCOS and infertility. *Panminerva Med*. 2008 Dec;50(4):305-14.

60. Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO (2016). The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 31(12):2841-2855.

61. Zimmerman LD, Setton R, Pereira N, Rosenwaks ZEV (2019). Contemporary Management of Polycystic Ovarian Syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 62(2):271-281.

62.Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al (2018). Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 33(9):1602-1618.

63. Nardo L, Gelbaya T. Evidence-based approach for the use of ultrasound in the management of polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol*. 2008 Feb;60(1):83-9.

62 Aplicación de nuevos criterios diagnósticos para el síndrome del ovario poliquístico

64. Battaglia C, Mancini F, Persico N, Zaccaria V, de Aloysio D (2004). Ultrasound Evaluation of PCO, PCOS and OHSS. *Reprod Biomed Online* 9(6):614-9.
65. .Ruo-Yan Zhul, Yee-Chee Wong, Eu-Leong Yong. Sonographic evaluation of polycystic ovaries. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016 Nov;37:25-37.
66. Irene Souter, Luis A Sanchez, Marilda Perez, Alfred A Bartolucci, Ricardo Azziz. The prevalence of androgen excess among patients with minimal unwanted hair growth. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Dec;191(6):1914-20.
67. Sknochenhauer ES, Hines G, Barbara AnnConway-Myers BA, Azziz R.Examination of the chin or lower abdomen only for the prediction of hirsutism. *Fertil Steril.* 2000;74:980-3.
68. Misso ML, TeeedeCostello MF, et al (2018). Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 89(3):251-268.
69. Rodríguez-Rodríguez E, López-Plaza B, López-Sobaler M y Ortega M.Prevalencia de sobrepeso y obesidad en adultos españoles. Overweight and obesity among Spanish adults. *Nutr. Hosp.* 2011. Vol.26 no.2 Madrid. mar./abr.
70. Barbieri RL, Smith S, Ryan KJ. The role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of of ovarian hyperandrogenism. *Fertil Steril.*1988;50: 197-212.
71. Jonard S, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Pigny P, Decanter C, Dewailly D. Ultrasound examination of polycystic ovaries: is it worth counting the follicles? *Hum Reprod.* 2003 Mar;18(3):598-603.
72. Lujan ME, Jarrett, BY. Brooks ED,Reines, Peppin AK, Muhn N, Haider E, Pierson RA, Chizen DR (2013). Updated Ultrasound Criteria for Polycystic Ovary Syndrome: Reliable Thresholds for Elevated Follicle Population and Ovarian Volume. *Hum Reprod* 28(5):13618.
73. Fong SL, Laven JSE, Duhamel A, Dewailly D (2017). Polycystic ovarian morphology and the diagnosis of polycystic ovarian syndrome: redefinig threshold levels for follicle count and serum anti_Müllerian hormone using cluster analysis. *Hum reprod* 32 (8): 1723-1731.

63 Aplicación de nuevos criterios diagnósticos para el síndrome del ovario poliquístico

74. Allemand MC, Tummon IS, Phy JL, Foong SC (2006). Diagnosis of polycystic ovaries by three dimensional ultrasound. *Fert Steril* 85 (1): 214-219.

75. .Ozhan Ozdemir, Mustafa Erkan Sari, Dilek Kalkan, Esra Meltem Koc, Seyda Ozdemir . Comparison of ovarian stromal blood flow measured by color Doppler ultrasonography in polycystic ovary syndrome patients and healthy women with ultrasonographic evidence of polycysticGynecol Endocrinol. 2015 Apr;31(4):322-6.

76. Kamboj MK, Bonny AE. Polycystic ovary syndrome in adolescence: Diagnostic and therapeutic strategies (2017). *Transl Pediatr* 6(4):248-255.

77. Bachanek M, Abdalla N, Cendrowski K, Sawicki W (2015). Value of ultrasonography in the diagnosis of polycystic ovary syndrome – literature review. *J Ultrason* 15(63):410-422.

78. Moschos E, Twickler DM (2015). Prediction of Polycystic Ovarian Syndrome Based on Ultrasound Findings and Clinical Parameters. *J Clin Ultrasound* 43(3):157-63.

79. Fraissinet A, Robin G, Pigny P, Lefebvre T, Catteau-Jonard S, Dewailly D (2017). Use of the serum anti-Müllerian hormone assay as a surrogate for polycystic ovarian morphology: Impact on diagnosis and phenotypic classification of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 32(8):1716-1722.

80. Buil H, Sluss P, Hayes F, Blincko S, Knol D, Blankenstein. Testosterone, free testosterone, and free androgen index in women: Reference intervals, biological variation, and diagnostic value in polycystic ovary syndrome. *Clin Chim Acta*. 2015 Oct 23;450:227-32.

81. González A, Ramírez-Lorca R, Calatayud C, Mendoza N, Ruiz A, Sáez ME, Morón FJ. Association of genetic markers within the BMP15 gene with anovulation and infertility in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* (2008) 2:447-9.

82. Rackow BW, Vanden Brink H, Hammers L, Flannery CA, Lujan ME, Burgert TS . Ovarian Morphology by Transabdominal Ultrasound Correlates

with Reproductive and Metabolic Disturbance in Adolescents with PCOS. *J Adolesc Health* (2018) 2:288-293.

83. Villarroel C, Merino PM, López P, Eyzaguirre FC, Van Velzen A, Iñiguez G, Codner E . Polycystic ovarian morphology in adolescents with regular menstrual cycles is associated with elevated anti-Mullerian hormone. *Hum Reprod* (2011)10:2861-8.

84. Teede, H, Misso, M, Michael. Costello, M. Dokras, A. Laven, J. Moran, L, Piltonen, T, Norman, R. International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* (2018) 3:364-379.

85. Murphy MK, Hall JE, Adams JM, .Polycystic Ovarian Morphology in normal women does not predict the development of Polycystic Ovary Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab* (2006) 10:3878-3884.

86. Codner E, Villarroel C, Eyzaguirre FC, López P, Merino PM, Pérez-Bravo F, Iñiguez G, .Polycystic ovarian morphology in postmenarchal adolescents. *Fertil Steril* (2011) 2:702-6.

87. Lujan ME, Jarrett, BY, Brooks ED, Reines, JK,Peppin AK, Muhn N, Haider E, Pierson RA, Chizen DR . Updated Ultrasound Criteria for Polycystic Ovary Syndrome: Reliable Thresholds for Elevated Follicle Population and Ovarian Volume. *Hum Reprod* (2013) 5:13618.

88. Allemand MC, Tummon IS, Phy JL, Foong SC . Diagnosis of polycystic ovaries by three dimensional ultrasound. *Fertil Steril* (2006) 85: 214-219.

89 Ahmad AK, Quinn M, Chia-Ning kao, Greenwood E, Cedars MI, Huddleston HG . Improved diagnostic performance for the Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome using age-stratifying criteria. *Fertil Steril* (2019)111:787-793.

90. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ . Definition and Significance of Polycystic Ovarian Morphology: A Task Force Report From the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update* (2014) 20:334-52.

91. Fong SL, Laven JSE, Duhamel A, Dewailly D . Polycystic ovarian morphology and the diagnosis of polycystic ovarian syndrome: redefinig threshold levels for follicle count and serum anti_Müllerian hormone using cluster analysis. Hum Reprod (2017) 32:1723-1731.
92. Kim H-J, Adams JM, Gudmundsson JA, Arason G, Pau CT, Welt CK . Polycystic Ovary Morphology: Age-Based Ultrasound Criteria. Fertil Steril (2017) 108:548-553.
93. Battaglia C, Mancini F, Persico N, Zaccaria V, de Aloysio D . Ultrasound Evaluation of PCO, PCOS and OHSS. Reprod Biomed Online (2004) 9:614-9.
94. Bani Mohammad M, Majdi Seghinsara A . Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), Diagnostic Criteria, and AMH. Asian Pac J Cancer Prev (2017)18:17-21.
95. Teede H, Misso M, Tassone EC, Dewailly D, Ng EH, Azziz R, Norman RJ, Andersen M, Franks S, Hoeger K, Hutchison S, Oberfield S, Shah D, Hohmann F, Ottey S, Dabadghao P, Laven JSE. Anti-Müllerian Hormone in PCOS: A Review Informing International Guidelines. Trends Endocrinol Metab (2019) 30:467-478.