

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Acercamiento actualizado a la fisiopatología, clasificación y genética del síndrome de ovarios poliquísticos

Updated Approach to the Pathophysiology, Classification and Genetics of Polycystic Ovarian Syndrome

Orrego A.

Médico Internista Endocrinólogo, Miembro Honorario de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo.

Fecha de recepción: 19/03/2018

Fecha de aceptación: 30/01/2019

Resumen

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) parece surgir como un rasgo complejo que resulta de la interacción de diversos factores genéticos y ambientales. Una de las principales hipótesis es que el SOP resulta del hiperandrogenismo ovárico funcional (HOF) debido a la desregulación de la secreción de andrógenos. Hay una contribución de los andrógenos suprarrenales como la DHEA, que se metabolizan en el ovario a androstenediona y testosterona. Los factores hereditarios incluyen PCOM, hiperandrogenemia, resistencia a la insulina y defectos secretores de la insulina. Los factores ambientales incluyen la exposición prenatal a andrógenos y el crecimiento fetal deficiente, mientras que la obesidad adquirida es un factor posnatal importante. Un síndrome metabólico de resistencia a la insulina relacionada con la obesidad y/o intrínseca ocurre en aproximadamente la mitad de las pacientes con SOP, y el hiperinsulinismo compensatorio tiene efectos selectivos de tejido, que incluyen agravación del hiperandrogenismo. La variedad de vías involucradas y la falta de un hilo común atestiguan la naturaleza multifactorial y la heterogeneidad del síndrome. Conocer la base fundamental del trastorno es necesario para corregir de manera óptima los niveles de andrógenos, la ovulación y la homeostasis metabólica, y también para resolver los problemas de ginecología y obstetricia.

Palabras clave: síndrome de ovarios poliquísticos, hiperandrogenismo ovárico funcional, hiperandrogenismo suprarrenal funcional, gonadotropinas hipofisarias, infertilidad.

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) seems to arise as a complex trait that results from the interaction of diverse genetic

and environmental factors. One of main hypothesis is that PCOS result from functional ovarian hyperandrogenism (FOH) due to dysregulation of androgen secretion. There is a contribution of adrenal androgens like DHEA, that are metabolized in the ovary to androstenedione and the testosterone. Heritable factors include PCOM, hyperandrogenemia, insulin resistance, and insulin secretory defects. Environmental factors include prenatal androgen exposure and poor fetal growth, whereas acquired obesity is a major postnatal factor. A metabolic syndrome of obesity-related and/or intrinsic insulin resistance occurs in about half of PCOS patients, and the compensatory hyperinsulinism has tissue-selective effects, which include aggravation off hyperandrogenism. The variety of pathways involved and lack of a common thread attests to the multifactorial nature and heterogeneity of the syndrome. Knowing the fundamental basis of the disorder is necessary to optimally correct androgen levels, ovulation, and metabolic homeostasis, and solve the Ob & Gyn problems as well.

Keywords: Polycystic ovaries syndrome, functional ovarian hyperandrogenism, function adrenal hyperandrogenism, pituitary gonadotrophins, infertility.

El SOP es la entidad endocrina más común en las mujeres en la edad de la reproducción, con una prevalencia entre 5 y el 15%, según los criterios diagnósticos utilizados^(1,2).

El SOP fue descrito por primera vez por Stein Leventhal como afección caracterizada por oligomenorrea, ovarios poliquísticos que con frecuencia se acompañaban de hirsutismo, acné y obesidad^(3,4). En un principio para el diagnóstico se exigían la presencia de ovarios poliquísticos, hallazgo que dependía de la experiencia del ginecólogo para detectarlos por medio de maniobras de palpación bimanual, además la presencia de este hallazgo no era constante en mujeres con los signos y síntomas propios de este síndrome⁽⁵⁾.

Posteriormente, en 1958 se encontró, elevación de la LH urinaria⁽⁶⁾, y elevación de la relación LH/FSH, en plasma⁽⁷⁾. Más tarde se demostró elevación de la testosterona libre en plasma en mujeres hirsutas y amenorréicas; posteriormente se presentó evidencia de que el hiperandrogenismo era de origen ovárico⁽⁸⁾.

Después, se demostró resistencia a la insulina en el ovario poliquístico, la cual estaba en relación con el hiperandrogenismo y la *acantosis nigricans*^(9,10). En estudios *in vitro* se demostró que la insulina estimulaba la producción de andrógenos por el ovario^(11,12). En 1989 se puso en evidencia que las mujeres con ovario poliquístico clásico presentaban una hiperrespuesta de los esteroides ováricos a la administración de LH⁽¹³⁾. La respuesta de la 17-hidroxiprogesterona y en menor proporción de la androstenediona fueron constantemente anormales y no se encontró ninguna evidencia de bloqueo de la esteroidogénesis⁽¹⁴⁾.

Se demostró que la mayoría (75%) de las mujeres hiperandrogénicas de origen ovárico presentaban oligomenorrea y el 30% era eumenorréicas, independientemente de la evolución de la LH y de la morfología ovárica⁽¹⁴⁾.

Investigaciones posteriores identificaron, sin lugar a dudas, que los ovarios eran los responsables de este síndrome y no debido a trastornos neuroendocrinos. Además se tuvo evidencia que este defecto esteroidogénico se debía más bien a una falta de regulación enzimática que a una deficiencia de la actividad enzimática⁽¹⁴⁾.

Las investigaciones posteriores han ayudado a definir que el síndrome, caracterizado por inexplicada anovulación por hiperandrogenismo, independiente de la presencia de poliquistosis ovárica y de la elevación de la LH⁽¹⁴⁾, hacían parte del SOP (criterio de la NIH)⁽¹⁵⁾.

Redefinición del SOP

Se han propuesto diferentes criterios para definir el SOP. En la **tabla 1** se detallan los criterios diagnósticos de esta entidad definidos por consenso⁽¹⁵⁾. Los criterios de Rotterdam son los más ampliamente conocidos que reconocen todas las combinaciones clínicas y bioquímicas del hiperandrogenismo, la oligoanovulación y la presencia de los ovarios poliquísticos.

En un consenso internacional en el 2012, se recomendaron los criterios de Rotterdam con identificación de los 4 fenotipos existentes⁽¹⁶⁾. El fenotipo 1 es la combinación clásica de todos los hechos reproductivos endocrinos, hiperandrogenismo, oligoanovulación y ovarios poliquísticos. El fenotipo 2 es la combinación de hiperandrogenismo, oligoanovulación (criterios esenciales de la NIH), el fenotipo 3 es la combinación de hiperandrogenismo y de ovarios poliquísticos con ausencia de la oligoanovulación (ovarios poliquísticos ovulatorios). El fenotipo 4 es la combinación de oligoanovulación y ovarios poliquísticos, sin hiperandrogenismo. Aunque la obesidad y la resistencia a la insulina son frecuentes en esta entidad, no se reconocen como criterios diagnósticos.

Identificación del SOP

Se han realizado dos consensos internacionales en búsqueda de los criterios más acertados para definir el SOP en adultos, por encima de los propuestos por la NIH⁽¹⁵⁾, se adicionó por consenso la presencia de ovarios poliquísticos⁽¹⁶⁾. Los criterios de Rotterdam son los más aceptados y comprenden todas las combinaciones de evidencias clínicas y bioquímicas hasta ahora no

Tabla 1. Criterios diagnósticos de SOP

Criterios para el diagnóstico en adultos

1. Fenotipo 1 (SOP clásico)

- a. Evidencia Clínica o bioquímica de hiperandrogenismo
- b. Evidencia de oligo-anovulación
- c. Evidencia ultrasonográfica de ovarios poliquísticos

2. Fenotipo 2 (NIH criterio)

- a. Evidencia clínica o bioquímica de hiperandrogenismo
- b. Evidencia de oligo- anovulación

3. Fenotipo 3 (SOP ovulatorio)

- a. Evidencia clínica y/o bioquímica de hiperandrogenismo
- b. Evidencia ultrasonográfica de ovarios poliquísticos

4. Fenotipo 4 (SOP no hiperandrogénico)

- a. Evidencia de oligo-anovulación.
- b. Evidencia ultrasonográfica de ovarios poliquísticos.

Criterios para diagnóstico en adolescentes

1. Sangrado uterino anormal

- a. Anormal para la edad o edad ginecológica.
- b. Síntomas persistentes durante 1 a 2 años.

2. Evidencia de hiperandrogenismo

- a. Aumento plasmático persistente de la testosterona, medida en un laboratorio confiable.
- b. Moderado a severo hirsutismo, es evidencia clínica de hiperandrogenismo.

Modificado de Rosenfield. The diagnostic of ovario polycystic in adolescents. Pediatrics. 2015;136:1154-1165.

explicadas satisfactoriamente, el hiperandrogenismo, la oligoanovulación y los ovarios poliquísticos⁽¹⁷⁾. Los nuevos criterios permiten el diagnóstico del síndrome de hiperandrogenismo sin la presencia de signos y síntomas de anovulación, el 10% de todos los casos⁽¹⁸⁾.

La severidad del hiperandrogenismo disminuye en los fenotipos sucesivos, como ocurre en la mayoría de las poblaciones, lo mismo que la severidad de la resistencia a la insulina, la obesidad y la elevación de la LH, lo cual se debe en gran parte a factores genéticos y ambientales⁽¹⁹⁾. El hiperandrogenismo, fenotipos 1 y 3, se presenta con disfunción ovárica, de intensidad de severa a nula, en cambio el fenotipo tipo 4 se caracteriza por anovulación pero sin hiperandrogenismo.

El fenotipo 3 permite el diagnóstico de SOP en mujeres con poliquistosis ovárica, hirsutismo mínimo, ovulación normal, niveles normales de andrógenos en suero que podrían diagnosticarse como hirsutismo idiopático⁽²⁰⁾.

La falta de hiperandrogenismo en el fenotipo 4 es muy discutida como SOP, parece más bien que estas mujeres son portadoras de amenorrea hipotalámica funcional⁽²¹⁾.

Se ha cuestionado sobre la debilidad de los criterios para definir el SOP. La presencia de verdadero hiperandrogenismo es

Tabla 2. Clasificación funcional de SOP, de acuerdo a la Fuente de Andrógenos

SOP funcional tipo	Fuente de Andrógenos	Respuesta de la 17hidroxiprogesterona al estímulo con GN RH agonistas	Prueba de supresión rápida de la testosterona con dexametasona	Estímulo de DHEA con ACTH	Prevalencia entre SOP
SOP-T	FOH primario (Típico FOH)	Alta	Alta en 92%	Alto en 28% (Asociado FAH)	67%
	FOH primario (Atípico FOH)	Normal	Alta	Alto en 30% (Asociado FAH)	20%
SOP-A	FAH primario (Aislado)	Normal	Normal	Alto	5%
	SOP sin FOH o FAH SOP-A de obesidad O idiopático SOP-A.	Normal	Normal	Normal	8%

DHEA, Dehidroepiandrosterona; FOH, hiperandrogenismo ovárico funcional; FAH, hiperandrogenismo adrenal funcional. SOP-T, síndrome de ovario poliquístico tipo T; SOP-A, síndrome de ovario poliquístico tipo A. Adaptado de 14.

difícil de establecer, la medición de andrógenos es cíclica, episódica, diurna y sin especificidad, depende de los métodos utilizados para medirlos en sangre⁽¹⁴⁾.

Es de conocimiento que muchos de los métodos para medir clínicamente los andrógenos tienen sus limitaciones debido a la falta de especificidad⁽¹⁴⁾. Se ha considerado que el hirsutismo es siempre manifestación de hiperandrogenismo, aunque la mitad tienen un hirsutismo mínimo y una proporción mínima de hirsutismo moderado o severo no está asociado con hiperandrogenismo. Otro hallazgo importante que puede hacer dudar sobre la veracidad de los criterios utilizados en definir el diagnóstico de ovarios poliquísticos es la identificación sonográfica de los ovarios poliquísticos que pueden dar origen a errores en la valoración de estos hallazgos⁽¹⁶⁾.

Como conocido, el hiperandrogenismo de los ovarios poliquísticos disminuye durante la edad media de la vida, lo que a veces se acompaña de normalización de la menstruación. Estos cambios pueden deberse a la caída del número de folículos durante la transición premenstrual, la cual es acompañada de descenso en el suero de la inhibina B y de la elevación de la FSH que mantiene la secreción de estradiol⁽²²⁾.

Resumen de la fisiología normal de los andrógenos

Los andrógenos y sus precursores normalmente son secretados por los ovarios y las adrenales en cantidades iguales, en respuesta a las hormonas tróficas LH y ACTH, respectivamente. Aproximadamente la mitad de la testosterona se produce a partir de precursores en el hígado, la piel, la grasa; cuyos factores reguladores son mal conocidos⁽¹⁴⁾; se sabe que la insulina estimula la formación de testosterona en la grasa. La secreción de andrógenos no depende en una forma estricta de un fenómeno de retroalimentación neuroendocrina negativa. Por medio de investigaciones recientes se ha sugerido que la respuesta de la LH a los andrógenos es bifásica,

un exceso mínimo de testosterona es estimulatorio un exceso mayor es inhibitorio. La LH es necesaria para la expresión de las enzimas relacionadas con la esteroidogénesis⁽¹⁴⁾ cualquier tratamiento que suprima los niveles de LH, mejora el hiperandrogenismo. Por otro lado el fenómeno de desensibilización de las células de la teca a esta tropina limita el papel de la LH en la producción del exceso de andrógenos. Estos hallazgos son compatibles con la sugerencia de que el exceso de LH en el SOP es el resultado y no la causa del FOH (hiperandrogenismo funcional ovárico).

Sin embargo, en presencia del escape de la desensibilización ovárica de la LH, inducida por el hiperinsulinismo, las células tecales del ovarios se tornan más sensibles a la LH, lo cual agrava el hiperandrogenismo. Debido a la inconstancia en la elevación de la LH, es difícil atribuir al incremento de la LH un papel principal en la patogénesis del SOP.

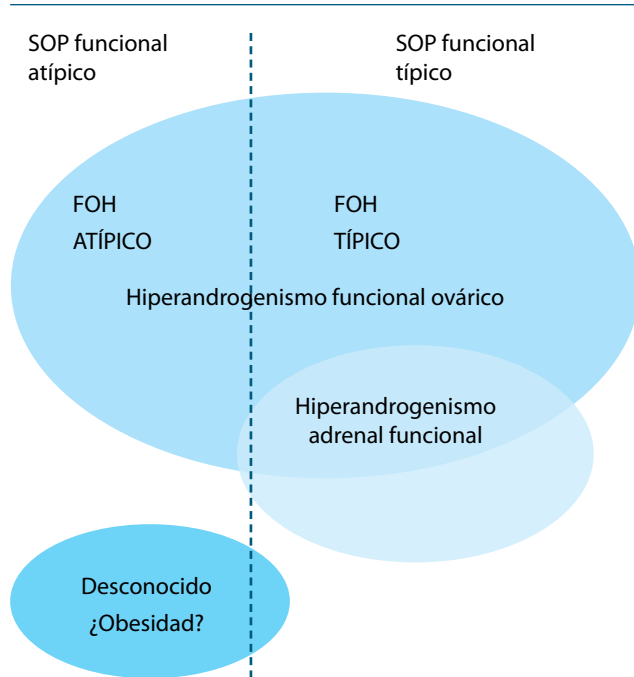
Responsables del exceso de andrógenos en el SOP

Con el fin de clasificar la fisiopatología de los ovarios poliquísticos, se han dividido las pacientes de acuerdo a la fuente de producción de andrógenos, los ovarios, las glándulas adrenales, o ambos, o ninguno (**tabla 2 y figura 1**)⁽¹⁴⁾. Los procedimientos para investigar la fuente de los andrógenos se muestra en la **tabla 3**.

El hiperandrogenismo ovárico en el SOP es demostrado directamente con la prueba de la hormona liberadora de gonadotropinas o con la gonadotropina coriónica e indirectamente con la prueba de supresión de andrógenos con dexametasona (**tabla 3**). En la **tabla 4** se detalla el diagnóstico diferencial del hiperandrogenismo.

Después de mucha investigación por años se ha evidenciado que existe un espectro de disfunciones fisiopatológicas en el SOP, de diferente severidad clínica: el grupo del SOP-T, caracterizado por un patrón secretorio ovárico sugestivo de disfunción de la esteroidogénesis prominente a nivel de las actividades

Figura 1. Relación entre las fuentes de andrógenos en SOP. Cerca de 75% presentan PCOS-típico (SOP-T) debido a FOH (hiperandrogenismo funcional ovárico), en el cual existe hiper respuesta de las 17-hidroxiprogesterona (17OHP) a la hormona liberadora de gonadotropinas o a la gonadotropina coriónica; la 1/3 no responde a estos estímulos (FOH atípico)⁽¹⁴⁾



17,20-liasa y de la P450c 17, que son responsables de las dos terceras partes de los síndromes de ovarios poliquísticos A (SOP-A), aunque existe clínicamente superposición.

Estos datos sugieren heterogeneidad en la fisiopatología del hiperandrogenismo funcional ovárico (FOH). No se ha demostrado si esta diferenciación categórica tiene utilidad clínica⁽¹⁴⁾, más allá de la identificación de una sobrepoblación de pacientes con SOP, cuyo exceso de andrógenos se debe a la obesidad simple y que debería ser reversible con la pérdida de peso⁽²³⁾ o para distinguir los adolescentes con SOP de aquellos con anovulación fisiológica.

Hiperandrogenismo funcional adrenal

En el SOP menos del 10% del hiperandrogenismo funcional adrenal (FAH) puede ser debido a entidades fisiopatológicas bien definidas, entre las cuales están la hiperplasia adrenal congénita (tabla 4) con una prevalencia aproximada del 5%. La mayoría del hiperandrogenismo funcional adrenal (FAH) es idiopático, no puede ser atribuido a ninguno de los trastornos bien identificados. El hiperandrogenismo funcional adrenal se define como una hiperrespuesta de los 17 cetosteroides al estímulo con ACTH, en ausencia del bloqueo de la esteroidogénesis⁽¹³⁾. La respuesta a la ACTH se equipara a una adrenaquia exagerada⁽¹⁴⁾. La mayor respuesta a la ACTH se observa en la dehidroepiandrosterona, esteroide 17 –cetosteroides, con una anomalía en el 27% de los ovarios poliquísticos, con prevalencia similar, en el ovario SOP-T como en el SOP-A. Al mismo tiempo se observa hiperrespuesta de la 17- hidroxiprogesterona, lo que sugiere una relación entre estas 2 entidades⁽¹⁴⁾.

Tabla 3. Pruebas para definir la Fuente del Exceso de Andrógenos

Prueba	Razón	Método	Medios de	Interpretación
Hormona liberadora Gonadotropinas/ agonistas	libera LH y FSH endógenas que actúan coordinadamente sobre folículos ováricos	Leuprolide acetato 10 mg/Kg (estimulación máxima)	Secreción de esteroides ováricos pico máximo a las 20-24h	17OHP >152 ng/dL indica respuesta FOH típica (Síndrome Ovario Poliquístico-T) (SOP-T)
Gonadotropina coriónica	Administración de análogo de LH, estimula las células teca intersticiales	Gonadotropina crónica 3000 UI	Secreción de esteroides ováricos; máxima respuesta a las 24h	17OHP>152ng/dL; sin bloqueo esteroideo, indica respuesta típica FOH (SOP-T)
Prueba larga de supresión con dexametasona	Esta prueba suprime profundamente los andrógenos adrenales por varios días	Dexametasona 0,5 mg 4 veces al día por 4 o 5 días	Testosterona libre DHEAS, cortisol, mediciones en plasma tomadas temprano al 5 día	Testosterona libre ≥ 8 pg/mL; DHEAS < 70 y cortisol <1 µg/dL característico de FOH
Prueba corta de supresión con dexametasona ACTH exógena	Suprime rápidamente la testosterona adrenal y el cortisol	Dexametasona 0,25mg/ m ² oral a las 12pm	Medir testosterona y cortisol a las 4 pm	Total testosterona >26 ng, cortisol <5 µg/dL (sugiere FOH)
ACTH exógena	Estimula la esteroidogénesis adrenal	Cosyntropin ≥10 µg/m ² para estimulación máxima	DHEA, 17OHP, pico de cortisol a las 30-60 min.	DHEA 1500-3000 µg/dL, sin bloqueo esteroideo indica FAH

Tabla 4. Diagnóstico Diferencial del Hiperandrogenismo

A. Anovulación fisiológica en adolescentes.
B. Hiperandrogenismo funcional ovárico (FOH)
<ol style="list-style-type: none"> 1. SOP: FOH primario (forma común de SOP) 2. FOH secundario. <ol style="list-style-type: none"> a. Hiperplasia adrenal congénita virilizante. b. Restos adrenales en ovario. c. Bloqueo de la esteroidogénesis ovárica. d. Síndrome de resistencia a la insulina e. Acromegalia f. Epilepsia tratada con ácido valproico. 3. Hiperandrogenismo relacionado con el embarazo.
C. FAH
<ol style="list-style-type: none"> 1. SOP: hiperandrogenismo funcional adrenal primario (FAH) (SOP poco común) 2. Hiperplasia adrenal congénita virilizante. 3. Otros hiperandrogenismos adrenales supresibles con glucocorticoides (FAH) <ol style="list-style-type: none"> a. Hiperprolactinemia b. Cortisona RD deficiencia y aparente RD deficiencia. c. Aparente deficiencia de la hidroxiandrosterona sulfatasa. 4. Hiperandrogenismo adrenal funcional no supresible (FAH). <ol style="list-style-type: none"> a. Síndrome de Cushing b. Resistencia al cortisol
D. Trastornos periféricos del metabolismo de andrógenos.
<ol style="list-style-type: none"> 1. Obesidad 2. Hiperandrogenismo idiopático 3. Derivación portohepática.
E. Tumores virilizantes
F. Drogas androgénicas

SOP: Síndrome de ovarios poliquísticos

El hiperandrogenismo adrenal funcional en el síndrome de poliquistosis ovárica es comparable a la desregulación en la esteroidogénesis en la zona *reticularis* especialmente a nivel de la actividad de la 17- hidroxilasa/17,20 liasa. El hiperandrogenismo adrenal funcional (FAH) en los SOP se acompaña de un incremento aproximadamente del 50% en el volumen de las adrenales⁽¹⁴⁾.

Etiología del SOP

Este síndrome al parecer se origina en varios hechos que resultan de la interacción de factores diversos, tanto genéticos como ambientales, que usualmente se manifiestan durante la pubertad⁽¹⁴⁾. En una forma simple su patogénesis obedece a 2 factores, a una predisposición genética que se manifiesta después de la exposición a factores provocativos ambientales (intrauterinos, virilización congénita, trastornos de nutrición fetal); a factores ambientales posnatales: resistencia a la insulina, hiperandrogenismo, a otros factores precipitantes como la hiperpubertad, el estímulo con hormona liberadora de gonadotropinas, la adrenarquia prematura y/o el tratamiento de la epilepsia de adolescentes con ácido valproico^(14,24-31).

Conclusiones

Las revisiones recientes⁽¹⁴⁾ indican que el síndrome de poliquistosis ovárica es debido a un hiperandrogenismo funcional ovárico (FOH) que se origina en trastornos de la regulación de la esteroidogénesis con desensibilización de las células teca a la acción de la LH (escape a la normal “*down-regulation*” de esta tropina) más que a la elevación de LH observada⁽¹⁴⁾. Parece haber una modulación anormal de las respuestas a la LH debido a la acción de factores endocrinos, paracrinos y autocrinos intraováricos que coordinan la producción de andrógenos y estrógenos. El hiperandrogenismo funcional ovárico (FOH) es el responsable del 90% de los casos de anovulación en SOP, etc.

Los casos típicos del FOH ocupan las 2/3 partes del FOH, que es caracterizado por una hiperrespuesta de la 17- hidroxiprogesterona al estímulo con la hormona liberadora de gonadotropinas. Esta anomalía secretoria recuerda la disfunción bioquímica que es propia de las células teca en

el SOP clásico y que al parecer indica una anomalía en el mecanismo normal de “*down regulation*” de la respuesta esteroidogénica a la acción de la LH. Una disfunción similar en la esteroidogénesis adrenal parece explicar la asociación del hiperandrogenismo funcional adrenal encontrado en un 25% de los casos.

La fisiopatología y las bases bioquímicas del hiperandrogenismo funcional ováricos no se conocen. Los casos típicos del hiperandrogenismo funcional ovárico (FOH) presentan mayor hiperandrogenismo y mayor prevalencia del SOP que los casos atípicos.

La presencia del hiperinsulinismo con resistencia a la insulina es un factor importante agravante en la patogénesis del ovario poliquístico. La resistencia a la insulina se presenta en el 50% de los casos, y es independiente de la obesidad. Selectivamente afecta los tejidos donde usualmente actúa la insulina con el resultado de que la hiperinsulinemia compensatoria sensibiliza las células teca del ovario a la estimulación con LH. El estímulo de la adipogénesis y lipogénesis e inhibición de la lipólisis debido al exceso de la insulina circulante al parecer contribuyen a la obesidad en el SOP.

La investigación con pruebas específicas para identificar el hiperandrogenismo funcional ovárico (FOH) tiene como

utilidad única la separación posible de una subpoblación de pacientes con ovarios poliquísticos cuyo hiperandrogenismo se debe a simple obesidad y que se espera disminuya con la pérdida de peso.

La etiología del hiperandrogenismo funcional ovárico (FOH) se debe a factores múltiples, tanto a factores predisponentes congénitos como a factores precipitantes ambientales (tabla 5), entre los cuales, los más importantes al parecer son la obesidad y la resistencia a la insulina, la cual se presenta en el 50% de los casos y tiene componentes hereditarios. La obesidad regula los andrógenos de origen ovárico por medio de la hiperinsulinemia con resistencia a la insulina y en alguna proporción por la presencia de citocinas activadoras de la inflamación.

Los factores genéticos predisponentes aún permanecen sin dilucidar. Aunque la androgenización congénita es el mecanismo bien establecido para reproducir experimentalmente el fenotipo del síndrome ovario poliquístico, es improbable que pueda causar un simple SOP. Como hallazgo importante que podría servir en la explicación de la patogénesis del ovario poliquístico está el hallazgo de una proteína no reconocida con anterioridad en el genoma que estimula las células productoras de andrógenos, DENND1A, V2⁽¹⁴⁾. Otra posibilidad para en-

Tabla 5. Etiología compleja del SOP, debida a factores congénitos y precipitantes

A. Factores congénitos

- Modificación de genes que afectan las funciones ováricas.
- Virilización congénita
- Trastornos de la alimentación fetal.

B. Factores precipitantes

- Hiperinsulinismo y resistencia a la insulina
 - Diabetes tipo 2
 - Obesidad posnatal
- Hiperpubertad

tender la patogénesis del síndrome del ovario poliquístico sería manipular las células humanas intactas de todos los tejidos que son disfuncionales en el SOP: teca, granulosa, la zona *reticularis* adrenocortical y los preadipocitos⁽¹⁴⁾. Esto podría facilitar el conocimiento acerca de la regulación normal y anormal de la esteroidogénesis ovárica, la desensibilización de la LH, y la foliculogénesis, al mismo tiempo se podrían estudiar los diferentes mecanismos comprometidos en la formación del SOP.

Referencias

1. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med. 2005; 352: 1223-1236.
2. Lauritsen MP, Bentzen JG, Pinborg A, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a normal population according to the Rotterdam criteria versus revised criteria including anti-Müllerian hormone. Hum Reprod. 2014;29:791-801.
3. Stein IF, Leventhal MI. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. Am J Obstet Gynecol. 1935;29:181-191.
4. Azziz R, Adashi E Y. Stein and Leventhal: 80 years on. Am J Obstet gynecol. 1935; 29: 181-191.
5. Goldzieher MW, Green JA, The Polycystic Ovary. I. Clinical and histologic features. J Clin Endocrinol Metab. 1962;22:325-338.
6. McArthur JW, Ingersoll FM, Worcester J. The urinary excretion of interstitial-cell and follicle-stimulating hormone activity by women with disease of the reproductive system. J Clin Endocrinol Metab. 1958;18:1202-1215.
7. Yen SS, Vela P, Rankin J. Inappropriate secretion of follicle-stimulating hormone in polycystic ovarian disease. J Clin Endocrinol Metab. 1970;30:435-442.
8. Rosenfield RL, Ehrlich EN, Cleary R. Adrenal and ovarian contribution to the elevated free plasma androgens levels in hirsute women. J Clin Endocrinol Metab. 1972;34:92-98.
9. Futterweit W, Deligdisch L. Histopathological of effects exogenously administered testosterone in 19 female to male transsexuals. J Clin Endocrinol Metab 1986;62:16-21.
10. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. Clin Endocrinol. 1989;31:87-120.
11. Hernandez ER, Resnick CE, Holtzclaw WD, et al. Insulin as a regulator of androgens biosynthesis by cultured rat ovarian cells: cellular mechanism (s) underlying physiological pharmacological hormonal actions Endocrinology. 1988;122:2034
12. Cara JF, Rosenfield RL. Insulinlike growth factor 1 and insulin potentiate luteinizing hormone-Induced androgen synthesis by rat ovarian theca-interstitial cells. Endocrinology. 1998;123:733-739.
13. Barnes RB, Rosenfield RL, Bursteins S, et al. Pituitary-ovarian responses to nafarelin testing in the polycystic ovary syndrome. N Engl Med 1989;320:559-565.
14. Ronsenfield RL, Ehrman AD. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): the hypothesis of PCOS as functional ovary hyperandrogenism revisited. Endocrine Review. 2016;37:467-520.
15. Zawadzki J, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: toward a rational approach. In Dunaif A, Givens J, Haseltine F, et al. Polycystic ovary syndrome. Cambridge, MA; Blackwell Scientific Publications. 1992:377-384.
16. Balen AH, Laven JS, Tan SL, et al. Ultrasound assessment of the polycystic ovary. International Consensus Definitions. Hum Reprod uptodate. 2003;9:505-514.
17. Rotterdam. ESHRE/ASRM- Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2004;81:29-25
18. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The androgen excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. Fertil Steril. 2009;91:456-488.
19. Rosenfield RL. The polycystic ovary syndrome spectrum. J pediatr Adolesc Gynecol. 2012;28:412-419.
20. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women. An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:1105-1120.
21. Lauritsen MP, Pinborg A, Loft et al. Revised Criteria for PCOS in WHO Group II anovulatory infertility-a revival of hypothalamic amenorrhea?. Clin Endocrinol. 2015;82:584-591.
22. Burger HG, Hale GE, Robertson DM, et al. A review of hormonal changes during the menopausal transition: focus of finding from the Melbourne Women's Midlife health project. Hum Reprod uptodate. 2007;13:59-565.
23. Fauser BC, Tarlatzis BC, RW, et al. Consensus on Women's health aspect of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ARM. Sponsored 3rd PCOS consensus Workshop Group. Fertil Steril. 2012;87:28-38-e25.
24. Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry and physiology of human steroidogenesis and its disorders. Endocr Rev. 2011;32:81-151.
25. Dorfman RI, Forchielli, Gut M. Androgens biosynthesis and related studies. Rec Prog Horm Res. 1963;19:251-273.
26. Axelrod LR, Goldzieher JW. The polycystic ovary III. Steroid biosynthesis in normal and polycystic ovarian tissue. J Clin Endocrinol. 1962;22:431-440.
27. Nelson VL, Qin KN, Rosenfield RL, et al. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cell propagated from patients with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1988;67:379-383.
28. Prizant H, Glincher N, Sen A. Androgens actions in the ovary: Balance is key. J Endocrinol. 2014;222:R141-R151.
29. Hirschfeld-Cytron, Barnes RB, Ehrmann DA, et al. Characterization of functionally typical and atypical types of polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:1587-1594.
30. McCartney CR, Bellows AB, Grindrich MK, et al. Exaggerated 17-Hydroxyprogesterone response to intravenous infusion of recombinant human LH in women with polycystic ovary syndrome. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2004;286:E902-E908.
31. Ronsenfield RL. Polycystic ovary syndrome and insulin-resistance hyperinsulinemia. J Am Acad Dermatol. 2001;45:S095-S104.