



Prevalencia de ovario poliquístico en adolescentes sanas y en adolescentes con antecedentes de pubarquia precoz. Nuevas aportaciones de la ecografía tridimensional

Nuria Conde Cuevas

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

Memoria presentada por

Dña. NURIA CONDE CUEVAS

con el título

***PREVALENCIA DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS
EN ADOLESCENTES SANAS Y EN
ADOLESCENTES CON ANTECEDENTE DE
PUBARQUIA PRECOZ. NUEVAS
APORTACIONES DE LA ECOGRAFÍA
TRIDIMENSIONAL***

dirigida por la Dra. Dña. Lourdes Ibáñez Toda

y el Dr. D. David Rodríguez Morante

*para la obtención del título de Doctor por la Universidad
de Barcelona*



AGRADECIMIENTOS

Primero de todo agradecer a las pacientes y sus familias la amabilidad de consentir participar en este estudio.

A mis padres y mi hermano por estar siempre ahí.

A la Dra. Lourdes Ibáñez, promotora de la idea de este trabajo, gracias por confiar en mí, por tener paciencia conmigo.

Al Dr. David Rodríguez, gracias por apoyarme.

A mis amigos de siempre, (Laura, Isa, Silvia, Laura, Pep, Anna, Guillem, Eva, Esther,...) por su enorme corazón, por todos los buenos (y menos buenos) momentos compartidos. Por hacerme reír siempre.

A mis compañeros de Hematología- Oncología de Sant Joan de Déu, por esos maravillosos años que pasé con ellos. Porque mi pasión por esta especialidad os la debo a vosotros, por enseñarme que la medicina es algo más que sólo curar. Gracias a Teresa, Jesús, a Susana, a Albert, a Ofelia...y a los más jóvenes: a Ana, Anna, Raquel, Rubén y Nacho.

Y un recuerdo muy especial a la gente de la Maternidad, a sus médicos y enfermeras.

Y no por ser los últimos, los menos importantes, a mis nuevos compañeros de Sevilla por acogerme y ayudarme en una nueva etapa de mi vida.

En definitiva, gracias a todos los que habéis estado en este largo camino y que seguís estando.

“Vivir no es sólo existir, sino existir y crear, saber gozar y sufrir y no dormir sin soñar. Descansar es empezar a morir”. **Gregorio Marañón**, médico y escritor

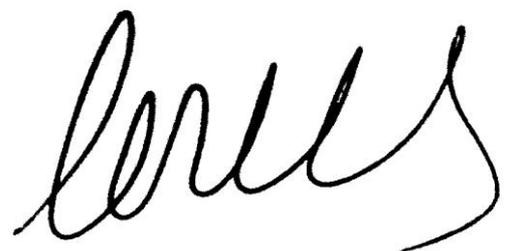
LOURDES IBAÑEZ TODA, Especialista del Departamento de Endocrinología
Pediátrica del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona.

CERTIFICA QUE,

Doña Nuria Conde Cuevas ha realizado el trabajo **PREVALENCIA DE
OVARIOS POLIQUÍSTICOS EN ADOLESCENTES SANAS Y EN
ADOLESCENTES CON ANTECEDENTE DE PUBARQUIA PRECOZ.
NUEVAS APORTACIONES DE LA ECOGRAFÍA TRIDIMENSIONAL**

bajo su tutela y que constituye su memoria para optar al grado de Doctor en
Medicina por la Universitat de Barcelona.

Revisado dicho trabajo, quedo conforme en su presentación para ser juzgado
por el tribunal correspondiente.



Dra. Dña. Lourdes Ibañez Toda

Barcelona, Enero 2012.

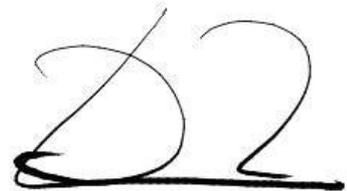
DON DAVID RODRIGUEZ MORANTE, Especialista del Departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona.

CERTIFICA QUE,

Doña Nuria Conde Cuevas ha realizado el trabajo ***PREVALENCIA DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS EN ADOLESCENTES SANAS Y EN ADOLESCENTES CON ANTECEDENTE DE PUBARQUIA PRECOZ. NUEVAS APORTACIONES DE LA ECOGRAFÍA TRIDIMENSIONAL***

bajo su tutela y que constituye su memoria para optar al grado de Doctor en Medicina por la Universitat de Barcelona.

Revisado dicho trabajo, quedo conforme en su presentación para ser juzgado por el tribunal correspondiente.



Dr. D. David Rodríguez Morante

Barcelona, Enero 2012.

- ACTH: hormona adrenocorticotropa hipofisaria
- AES: *Androgen Excess Society*
- 5 α -R: enzima 5 α -reductasa
- ASRM: *American Society for Reproductive Medicine*
- CRH: hormona estimulante de la secreción de ACTH
- 17-OHP: 17-hidroxiprogesterona
- 2D: bidimensional
- 3D: tridimensional
- DHEA: dehidroepiandrosterona
- DHT: dihidrotestosterona
- DEPN: desviación estándar del peso al nacimiento
- DEIMC: desviación estándar del índice de masa corporal
- EG: edad gestacional
- ESHRE: *European Society of Human Reproduction and Embryology*
- EUA: Estados Unidos de América
- FAI: *free androgen index*; índice de andrógenos libres
- FSH: hormona estimuladora folicular
- GH: hormona del crecimiento
- GnRH: hormona liberadora de gonadotropinas
- D4-A: androstendiona
- HAM: hormona antimulleriana
- HDL: proteína de alta densidad
- HOMA-IR: *homeostatic model assessment of insulin resistance*. Modelo homeostático de estimación de la resistencia a la insulina
- HSJD: hospital Sant Joan de Déu
- HTA: hipertensión arterial
- ICC: coeficiente de correlación interfase
- IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1
- IMC: índice de masa corporal
- Índice C/C: índice cintura/cadera
- Índice G/INS: índice glucosa/insulina
- Índice N/L: índice neutrófilos/linfocitos

IP: índice de pulsatibilidad
IR: índice de resistencia
IV: índice de vascularización
IF: índice de flujo
IVF: índice de vascularización-flujo
LH: hormona luteinizante
MFO: ovario multifolicular
MGV: *mean grey value* (valor medio gris)
MOPQ: morfología de ovario poliquístico
MVD: *Mean Vascular Density* (densidad vascular media)
NIH: *National Institute of Health*
PBEG: peso bajo para la edad gestacional
PCR: proteína C reactiva
PD: Power Doppler
PEEG: peso elevado para la edad gestacional
PN: peso al nacimiento
PP: pubarquia precoz
PPAR- α : receptor activado por el proliferador de peroxisomas tipo alfa.
PSV: pico de velocidad sistólica
RCIU: restricción del crecimiento intrauterino
S-DHEA: sulfato de dehidroepiandrosterona
SHBG: *sex hormone binding globulin*. Proteína transportadora de las hormonas sexuales.
SOPQ: síndrome del ovario poliquístico
STK11: serina-treonina kinasa tipo 11
T: testosterona
TAMXV: *time averaged maximum velocity* (máximo tiempo de velocidad media)
TGF- α : factor de crecimiento tisular α
TGF- β : factor de crecimiento tisular β
VO: volumen ovárico
VOCAL: *Virtual Organ Computer-Aided anaLysis*
VPN: valor predictivo negativo
VPP: valor predictivo positivo

AGRADECIMIENTOS
CERTIFICADOS
ABREVIATURAS

1.INTRODUCCIÓN	Pág 1.
1.1. FISIOLÓGÍA DE LA PUBERTAD EN LA MUJER	
1.1.1 EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-OVARIO	Pág 2.
1.1.2 CAMBIOS EN LA EDAD DEL INICIO DE LA PUBERTAD	Pág 7.
1.1.3 FISIOLÓGÍA DE LOS ANDRÓGENOS EN LA MUJER	Pág 11.
1.1.4 PUBARQUIA FISIOLÓGICA	Pág 14.
1.1.5 PUBARQUIA PRECOZ	Pág 15.
1.2. SOPQ EN LA ADOLESCENCIA.	
1.2.1 DEFINICIÓN	Pág 17.
1.2.2 PREVALENCIA	Pág 22.
1.2.3. GENÉTICA	Pág 23.
1.2.4. PATOGENIA	Pág 24.
1.2.5 CLÍNICA	Pág 28.
1.2.6 DIAGNÓSTICO	Pág 29.
1.2.7 TRATAMIENTO	Pág 35.
1.3. PAPEL DE LA ECOGRAFÍA B-MODE EN EL ESTUDIO DE LOS GENITALES INTERNOS DE LA ADOLESCENTE	
1.3.1. GENERALIDADES	Pág 37.
1.3.2. ASPECTOS ECOGRÁFICOS DE LOS GENITALES INTERNOS FEMENINOS DURANTE LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA.	Pág 38.
1.3.3 CRITERIOS ECOGRÁFICOS DE MOPQ	Pág 40
1.3.4. SIGNIFICADO DE LA MOPQ EN LA ADOLESCENCIA	Pág 45.
1.3.5 ESTUDIO DOPPLER BIDIMENSIONAL	Pág 47.
1.3.6 UTILIDAD DE LA ECOGRAFÍA EN EL SOPQ DE LA ADOLESCENCIA.	Pág 50.
1.4. ECOGRAFÍA OVÁRICA TRIDIMENSIONAL (3D)	
1.4.1. ASPECTOS GENERALES	Pág 51.
1.4.2. NUEVAS APORTACIONES	Pág 52.
1.4.3 LIMITACIONES	Pág 53.
1.4.4 INTEGRACIÓN DEL ESTUDIO POWER DOPPLER A LA ECOGRAFÍA TRIDIMENSIONAL	Pág 54.
1.4.5. APORTACIONES DE LA ECOGRAFÍA 3D Y DEL ESTUDIO POWER DOPPLER TRIDIMENSIONAL (3DPD) AL SOPQ/MOPQ	Pág 58
2. HIPÓTESIS	Pág 62.
3. OBJETIVOS	Pág 66.
4. METODOLOGÍA	Pág 70.
4.1. PACIENTES	Pág 72.
4.2. DISEÑO DEL ESTUDIO	Pág 74.
4.3. EQUIPAMIENTO	Pág 74.
4.4. CRONOLOGÍA	Pág 76.
4.5. VARIABLES ESTUDIADAS	Pág 77

4.6. ESTADÍSTICA	Pág 81.
4.7. ASPECTOS ÉTICOS	Pág 82.
4.8 FINANCIACIÓN	Pág 82.
5. RESULTADOS	Pág 84.
5.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS ADOLESCENTES	Pág 86.
5.2 CARACTERÍSTICAS DE LAS ADOLESCENTES CON Y SIN MOPQ CON LA ECOGRAFÍA 2D	
5.2.1 PARÁMETROS CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS	Pág 89.
5.2.2 PARÁMETROS ECOGRÁFICOS	Pág 91.
5.3 CARACTERÍSTICAS DE LAS ADOLESCENTES CON Y SIN MOPQ UTILIZANDO LA ECOGRAFÍA 3D.	
5.3.1 PARÁMETROS CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS	Pág 92.
5.3.2 PARÁMETROS ECOGRÁFICOS	Pág 92.
5.4. COMPARACIÓN DE LA MOPQ CON 2D Y 3D	Pág 94
5.5. ESTUDIO DEL VOLUMEN OVÁRICO	
5.5.1 ECOGRAFÍA 2D	Pág 95.
5.5.2 ECOGRAFÍA 3D	Pág 96
5.6. ESTUDIO DE LOS ÍNDICES DE VASCULARIZACIÓN OVÁRICA	
5.6.1 ÍNDICES DE VASCULARIZACIÓN BIDIMENSIONALES	Pág 97.
5.6.2. ÍNDICES DE VASCULARIZACIÓN TRIDIMENSIONALES	Pág 97.
5.7. OTROS DATOS DE INTERÉS	
5.7.1 VOLUMEN UTERINO	Pág 98.
5.7.2 IMC	Pág 98.
5.7.3 PESO AL NACIMIENTO	Pág 98.
6. DISCUSIÓN	Pág 100.
6.1 PREVALENCIA DE MOPQ EN ADOLESCENTES CON Y SIN ANTECEDENTE DE PUBARQUIA PRECOZ.	Pág 102.
6.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS Y ECOGRÁFICAS DE LAS ADOLESCENTES DIAGNOSTICADAS DE MOPQ.	Pág 105.
6.3. MOPQ y HAM	Pág 109.
6.4. DIFERENCIAS DEL VOLUMEN OVÁRICO MEDIDO CON ECOGRAFÍA 2D Y 3D.	Pág 111.
6.5. RELACIONES DEL VOLUMEN OVÁRICO	Pág 113.
6.6. VASCULARIZACIÓN OVÁRICA EN ADOLESCENTES CON Y SIN PP	Pág 114.
6.7. VASCULARIZACIÓN OVÁRICA EN ADOLESCENTES CON Y SIN MOPQ	Pág 114.
6.8. CORRELACIONES DE LOS ÍNDICES DE VASCULARIZACIÓN	Pág 117.
6.9. LIMITACIONES	Pág 119.
6.10. RESUMEN	Pág 120.
7. CONCLUSIONES	Pág 122.
8. BIBLIOGRAFÍA	Pág 126.

ANEXO: CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL ESTUDIO
“PREVALENCIA DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS EN ADOLESCENTES
SANAS Y EN ADOLESCENTES CON ANTECEDENTE DE PUBARQUIA
PRECOZ. NUEVAS APORTACIONES DE LA ECOGRAFÍA
TRIDIMENSIONAL” Pág 164.

INTRODUCCIÓN

1. FISIOLÓGÍA DE LA PUBERTAD EN LA MUJER

1.1 EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-OVARIO

1.1.1 PRE-PUBERTAD

Antes de que aparezcan los signos visibles de la pubertad, ocurren cambios hormonales como consecuencia de la activación de la unidad hipotálamo-hipófisis-ovario. La correcta activación de este eje determina un desarrollo puberal normal (figura 1).

El eje hipotálamo-hipófisis-ovario se encuentra notablemente desarrollado en el momento del nacimiento. Hacia el quinto día después del nacimiento, la concentración de gonadotropinas se incrementa de manera considerable como respuesta a la caída de estrógenos placentarios hasta alcanzar un nivel superior al de la niña prepuberal. Posteriormente, las gonadotropinas descienden de forma gradual hasta alcanzar la concentración prepuberal. El eje se vuelve a activar al inicio de la pubertad¹.

La *kisspeptina* (un neuropéptido sintetizado por determinadas neuronas localizadas en el núcleo arcuato) es uno de los factores determinantes en la activación del eje hipotálamo-hipófisis-ovario y secundariamente del inicio de la pubertad^{2,3}. La *kisspeptina* está codificada por el gen *kiss-1*. Este neuropéptido estimula la secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) que es sintetizada y almacenada en unas determinadas neuronas del hipotálamo⁴⁻⁶. Estas neuronas expresan GPR54, el receptor de la *kisspeptina*^{7,8}. La unión de la *kisspeptina* a su receptor en las neuronas productoras de GnRH produce la señal para la liberación pulsátil de GnRH hacia el plexo portal hipofisario. Los humanos o roedores que presentan mutación del receptor GPR54 o bien

ausencia de este receptor, presentan un hipogonadismo hipogonadotropo primario^{2,3,9}. Las neuronas sintetizadoras de kisspeptina expresan receptores para los esteroides sexuales^{10,11}. Los esteroides sexuales, como la testosterona y el estradiol, modulan la acción de la *kisspeptina* sobre las neuronas productoras de GnRH alterando la expresión del gen *kiss-1*¹².

El número de neuronas productoras de GnRH capaces de responder a la *kisspeptina* aumenta progresivamente desde el 25% en la etapa prepuberal hasta el 90% en la época adulta. Este hecho es debido más a un aumento en la expresión del gen *kiss 1* que a un aumento de la expresión del receptor GPR 54¹³.

La leptina es una hormona que también está relacionada con el inicio de la pubertad y que se comentará en el siguiente apartado.

Otro sistema que interviene en la regulación de la actividad de las neuronas productoras de GnRH son las células gliales y sus productos, conocidos como factores de crecimiento. Uno de estos factores de crecimiento es el factor de crecimiento tisular alfa (TGF α). Este factor se une a receptores específicos de los astrocitos, induce la liberación de prostaglandina E2 provocando la secreción de GnRH¹.

La GnRH se adhiere a los receptores de superficie de los gonadotrofos situados en la hipófisis anterior, que sintetizan y almacenan las gonadotropinas: la hormona estimulante folicular (FSH) y la hormona luteinizante (LH). El estímulo pulsátil de GnRH provoca una secreción pulsátil de gonadotropinas que determina la maduración del epitelio germinal del ovario y la posterior síntesis de esteroides gonadales¹.

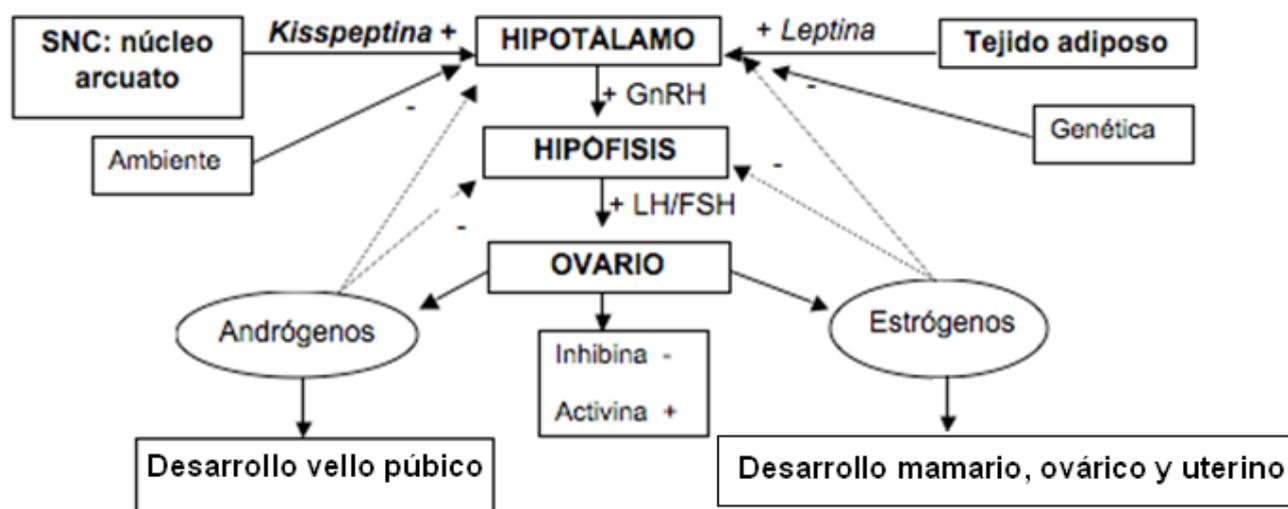


Figura 1. Regulación del inicio de la pubertad y progresión de la activación del eje hipotálamo-hipófisis-ovario

Los esteroides sexuales se producen en los folículos ováricos y en la teca del ovario. Además, el ovario produce inhibina y activina. La inhibina y la activina producen un efecto de retroalimentación negativa sobre la secreción de gonadotropinas. Dicho efecto se lleva a cabo a nivel del hipotálamo, al modular la frecuencia y la amplitud de la liberación de GnRH, y a nivel de la hipófisis, al modificar la cantidad de LH y FSH liberadas como respuesta a los impulsos de GnRH¹.

1.1.2 INICIO DE LA PUBERTAD

El comienzo de la pubertad se acompaña de un mayor incremento en la amplitud del pulso de LH que de su frecuencia. Las pulsaciones de LH dependen de la GnRH a cualquier edad, en tanto que la regulación de las pulsaciones de la FSH a través de la GnRH disminuye conforme aumenta la actividad ovárica. La LH estimula las células de la teca interna del ovario para que sinteticen precursores androgénicos y la FSH incrementa la acción de la

enzima aromatasa, que convierte los precursores androgénicos en estrógenos¹.

Conforme la pubertad avanza, los ovarios amplifican el mensaje de las gonadotropinas y liberan una mayor cantidad de esteroides sexuales para la misma cantidad de gonadotropinas. Además, a medida que se pone en marcha la pubertad, el sistema hormona de crecimiento (GH) y factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) modifica su actividad y aumenta la producción la liberación de GH. La secreción de GH se modifica aumentando: los niveles basales, la frecuencia y amplitud de los picos secretores tanto espontáneos como estimulados. La secreción integrada de 24 horas llega a triplicarse en relación a la secreción del período prepuberal. La mayor actividad de este sistema hormonal se relaciona con la elevación de los esteroides gonadales, siendo los estrógenos los que estimulan la secreción de GH.

Los estrógenos son los responsables de la aparición de los botones mamarios, de la estrogenización de la mucosa vaginal y del aumento del útero. El proceso de la pubertad se acompaña de un brote del crecimiento que depende tanto de la GH como de los esteroides sexuales.

1.1.3 MENARQUIA

A partir de la menarquia hay una progresión hacia un mayor número de ciclos ovulatorios: la prevalencia de los ciclos ovulatorios es de un 23-35% durante el primer año post menarquia y de hasta un 65% al quinto año¹⁴.

El ciclo hormonal femenino se divide en una fase folicular, fase ovulatoria y una fase lútea. Al principio de la fase folicular, la GnRH estimula la secreción de FSH y LH. La FSH incrementa el número de células de la

granulosa en el folículo ovárico, aumenta el número de receptores para FSH en las células de la granulosa e induce a estas células para que adquieran un enzima aromatizante que proporciona el paso esencial para la conversión de los precursores androgénicos a estradiol. El estradiol también aumenta el número de células de la granulosa y el número de receptores de FSH, que a su vez amplifica aún más el efecto de la FSH. Las células de la teca, bajo el estímulo de la LH, secretan androstendiona (D4-A), testosterona (T) y estradiol. Por lo general brota un único folículo dominante entre el quinto y séptimo día del ciclo. La elevación del estradiol aumenta el número de células glandulares y el estroma en el endometrio del útero. A la mitad del ciclo la FSH comienza a descender, en parte por la retroalimentación negativa de los estrógenos. La inhibina, secretada por las células de la granulosa, bloquea la síntesis y la liberación de FSH y se incrementa durante la última parte de la fase folicular de manera paralela al aumento del estradiol. Su concentración máxima se alcanza durante la fase lútea y, junto con el estradiol y la progesterona, desempeña un papel importante en la regulación de la FSH durante esta fase del ciclo. La concentración en suero de inhibina y de FSH tiene una relación inversamente proporcional desde la mitad hasta el final de la fase folicular y durante la fase lútea. El mayor número de receptores de la FSH en el folículo dominante le permite seguir respondiendo a la FSH aunque el aumento de los estrógenos reduzca la cantidad de FSH.

El folículo dominante es muy evidente durante la fase periovulatoria del ciclo: posee más receptores para LH y secreta una concentración cada vez mayor de estradiol. La mayor cantidad de estrógenos estimula la proliferación del endometrio con incremento en el tamaño de las glándulas. El aumento de

LH produce un bloqueo en la vía de los esteroides que inicia la secreción de la 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) y progesterona y la luteinización gradual de las células de la granulosa. Después del pico de LH el folículo se rompe y se expulsa el oocito (ovulación).

Bajo la influencia de una cantidad cada vez mayor de estrógenos y progesterona, el endometrio entra en la fase secretora. La maduración del endometrio se alcanza dentro de los primeros ocho o nueve días después de la ovulación, y si no ocurre la fertilización, se inicia la regresión¹.

1.2 CAMBIOS EN LA EDAD DEL INICIO DE LA PUBERTAD

En la mujer, el signo clínico que marca el inicio de la pubertad es el desarrollo mamario (estadio B2 de Tanner). Tanto la edad del estadio B2 como la edad de la menarquia han sufrido cambios en las últimas décadas.

La edad de la menarquia tanto en Europa como en los Estados Unidos de América (EUA) descendió durante el siglo XX¹⁵. En países del norte de Europa la media de edad de la menarquia en el siglo XIX era de 16-17 años y a mediados del siglo XX era de 13 años¹⁶. A partir de los años 50, tanto la edad del estadio B2 de Tanner como la edad de la menarquia se habían mantenido estables en la mayoría de países¹⁷. Pero en los últimos 15 años ha habido una disminución generalizada de la edad de inicio de la pubertad¹⁸⁻²¹. En Dinamarca, el 2006, la edad media del estadio B2 fue de 9,8 años, y la de la menarquia de 13,1 años²². En España, la media de la menarquia se sitúa alrededor de los 12,6 años²³. La misma tendencia presenta las adolescentes Chinas²¹. La tendencia es la misma en diferentes razas: inicio más precoz de la pubertad

Al mismo tiempo que descendía la edad de inicio de la pubertad, la tasa de población infantil con sobrepeso u obesidad aumentaba²⁴. Kaplowitz, en un estudio publicado en el 2008, presenta la evolución de la tasa de obesidad en la población blanca infantil de EUA comprendida entre los 6-11 años de edad: un 5% entre 1963-1965 y un 12% entre 1999-2000²⁵.

La obesidad/sobrepeso y el inicio más temprano de la pubertad fueron relacionados por primera vez en 1997 por Herman-Giddens *et al*, aunque ya en 1970 Frisch y Revelle propusieron un peso mínimo de 48 kg para que tuviese lugar la menarquia^{26,27}. En su momento esta afirmación fue criticada, pero en la actualidad hay datos suficientes para afirmar que existe una correlación negativa entre el IMC/tejido adiposo y la edad de inicio de la pubertad: Freedman en el 2002 muestra que la incidencia de menarquia antes de los 11 años es 1,79 veces mayor en las niñas con un IMC en el percentil 75 (p75) que en las que presentan un IMC en el p25²⁸. Kaplowitz en el 2008 muestra que las niñas de raza blanca de EUA entre 6-9 años con un estadio Tanner del pecho B2 o más presentan un IMC mayor que las niñas prepuberales²⁵.

El nexo de unión entre el inicio más temprano de la pubertad y el aumento de tejido adiposo es la leptina²⁹.

La leptina es una hormona secretada por el tejido adiposo que actúa sobre el hipotálamo para producir saciedad, inducir actividad simpática, aumentar el gasto energético e, indirectamente, provocar la liberación de GnRH.

La administración de leptina a mujeres con amenorrea hipotalámica secundaria a una baja cantidad de tejido adiposo por ejercicio intenso, provoca

un aumento en la excreción de LH y un aumento del volumen ovárico (VO)³⁰. Este hecho indica que la leptina es un factor permisivo en el inicio de la pubertad. Sin embargo, la leptina no induce una pubertad precoz cuando se administra a ratones; a diferencia de la *kisspeptina*, la leptina sólo juega un papel permisivo en el inicio de la pubertad pero no tiene la función de “trigger”³¹.

Los niveles de leptina aumentan de forma progresiva desde la época peripuberal hasta la pubertad. El nivel de leptina a partir del cual se inicia la pubertad es variable, no existe un nivel umbral fijo³². La leptina junto con IGF-1 están implicados en el mantenimiento del desarrollo puberal³³.

La ganancia ponderal que se produce durante los primeros años postnacimiento también modula el inicio de la pubertad. Una rápida ganancia ponderal en estos años predice un inicio más temprano de la pubertad³⁴, sobre todo si ha habido un peso bajo al nacimiento³⁵. También una menor edad gestacional se relaciona con una menarquia más temprana³⁶.

Los mecanismos que provocan que una rápida ganancia ponderal en los primeros años de la infancia se asocie a un inicio más temprano de la pubertad son múltiples. Por una parte una rápida ganancia ponderal en los primeros años de vida se asocia a un aumento de andrógenos adrenales antes de los ocho años (adrenarquia precoz)³⁷. La adrenarquia precoz se asocia a resistencia a la insulina y a un estado de hiperinsulinismo compensador³⁸. El hiperinsulinismo disminuye la producción de la proteína transportadora de las hormonas sexuales (SHBG). En niñas prepuberales, el descenso de la SHBG provoca un aumento de la disponibilidad de los esteroides sexuales³⁹. Por otra

parte una rápida ganancia ponderal en los primeros años de vida se asocia a mayor riesgo de obesidad en años posteriores¹⁵. El aumento de tejido adiposo incrementa la actividad de la enzima aromatasa, produciéndose un aumento de la conversión de andrógenos a estrógenos⁴⁰ (figura 2).

El hecho de que el déficit de leptina produzca una disminución en la expresión del gen *kiss-1* parece indicar que existe una relación entre la *kisspeptina* y la leptina. La administración de leptina provoca un aumento de la expresión del gen *kiss-1*. Además las neuronas productoras de *kisspeptina* expresan receptores para leptina⁴¹.

El tejido adiposo mediante la leptina está implicado de forma directa en la pubertad. Un déficit de leptina produce una disminución en la expresión del gen *kiss-1*. Además, se ha comprobado, que si se administra de forma exógena leptina aumenta la expresión del gen *kiss-1*. Esta relación entre la leptina y la *kisspeptina* tiene su base en la expresión de receptores para la leptina que existe en las neuronas productoras de *kisspeptina*⁴¹.

Hasta la fecha, todos estos datos sugieren que trastornos de la reproducción con un componente metabólico, tienen una disregulación del gen *kiss-1*. Estos trastornos incluyen el síndrome del ovario poliquístico (SOPQ). En el SOPQ hay una relación inversa entre el IMC y los niveles de *kisspeptina*⁴².

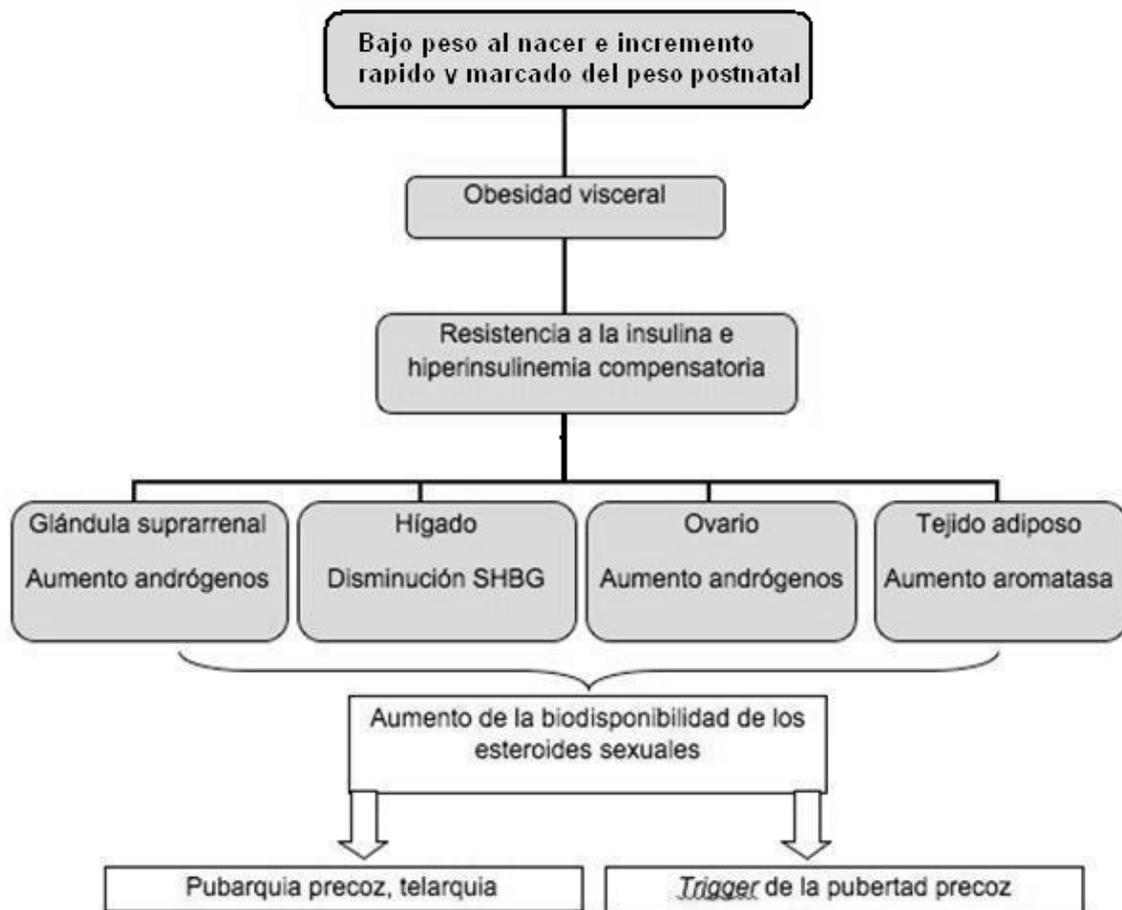


Figura 2. Posibles vías de unión entre la obesidad en la infancia, la resistencia a la insulina y el inicio de la pubertad.

1.3 FISIOLÓGÍA DE LOS ANDRÓGENOS EN LA MUJER

En la mujer adulta los andrógenos se sintetizan en las células del estroma ovárico, en la corteza suprarrenal y en los órganos capaces de realizar la conversión periférica de precursores esteroideos y andrógenos débiles. Los principales tejidos implicados en la conversión periférica de andrógenos son los tejidos adiposo, hepático y mamario. Aunque la vía esteroidogénica es común al ovario y a la glándula suprarrenal, existen peculiaridades que hacen que el producto final sea diferente y específico de cada glándula⁴³.

La vía de síntesis de los andrógenos se inicia mediante una enzima limitante que rompe la cadena lateral del colesterol dando lugar a la pregnelona. La pregnelona sigue dos vías de conversión, una es la vía de los esteroides Δ^5 , en la cual, por acción del citocromo P450c17 pasa a 17-hidroxipregnelona y dehidroepiandrosterona (DHEA), y la otra es la vía de los esteroides Δ^4 , donde la progesterona pasa a 17-OHP y D4-A. En las glándulas suprarrenales, hay una mayor actividad de las enzimas de la vía Δ^5 y se produce predominantemente DHEA y su forma sulfatada (S-DHEA). Ya que la zona reticular de la glándula suprarrenal es la única zona de la glándula con actividad para sulfatar, la S-DHEA es un buen marcador de la actividad funcional de la zona reticular. En el ovario, la vía esteroidogénica predominante es la Δ^4 y el resultado es una mayor producción de D4-A. La testosterona tiene un origen mixto⁴³ (figura 3).

En los ovarios la producción de andrógenos está bajo el control de las gonadotropinas. La LH se une a receptores específicos de las células de la teca dando lugar a la formación de andrógenos que posteriormente son aromatizados en las células de la granulosa a estrógenos bajo el estímulo de la FSH. La síntesis de los andrógenos ováricos está sujeta a cambios cíclicos siendo mínima durante la fase folicular⁴³.

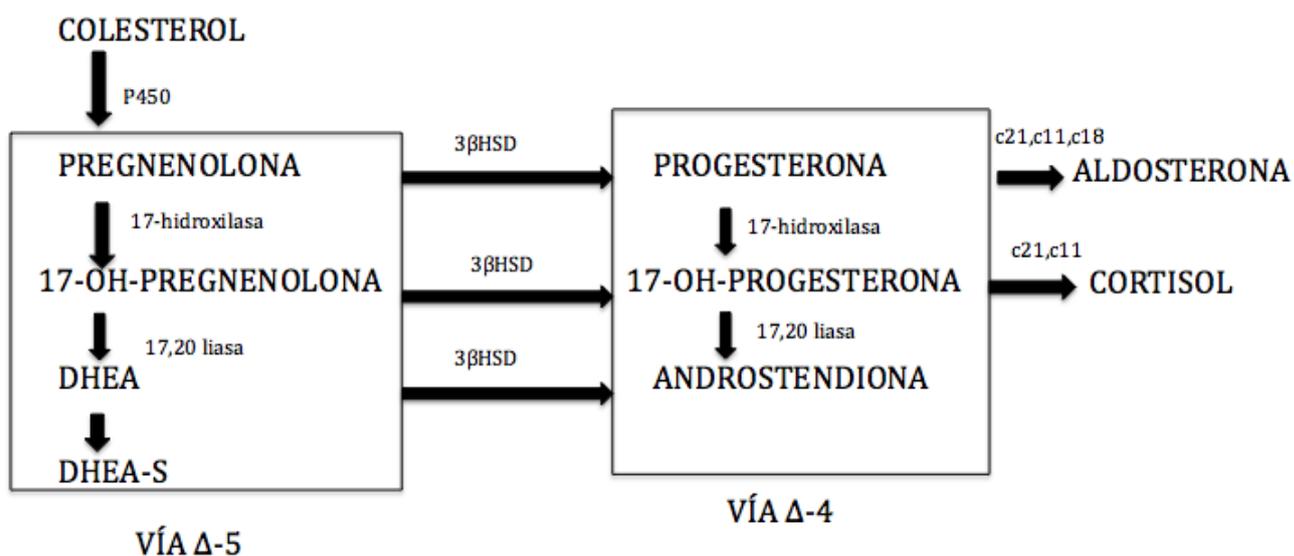


Figura 3. Esquema de la vía de la esteroidogénesis. 17-hidroxilasa y 17,20-liasa son actividades del citocromo P450C17. **3βHSD**, 3β-hidroxisesteroide deshidrogenasa; **DOC**, 11-desoxicortiocesterona; **S**, 11-desoxicortisol; **c21**, P450C21; **c11**, P450C11.

Ibáñez L et al. *Endocrine Reviews* 2000;21:671-696

Los esteroides sexuales son transportados en el plasma principalmente por la SHBG que es sintetizada en el hígado. La SHBG transporta principalmente testosterona y estradiol. Existen un transportador minoritario que es la albúmina y aproximadamente un 1% de la testosterona circula en el plasma de forma libre. Dicha fracción libre es considerada la fracción biológicamente activa, ya que es la que difunde por las células diana para unirse al receptor androgénico. Durante la pubertad, la SHBG disminuye ligeramente en las niñas y muy marcadamente en los niños. Los andrógenos, la insulina, la GH y los glucocorticoides disminuyen la síntesis de SHBG, mientras que los estrógenos y la hormona tiroidea la aumentan⁴⁴.

La actividad hormonal de los andrógenos en los tejidos diana está regulada por dos proteínas: el receptor androgénico y la enzima 5 α -reductasa (5 α -R). La actividad de la 5 α -R difiere según la zona corporal. En la piel transforma la testosterona en dihidrotestosterona (DHT), que es el metabolito más activo de los andrógenos (mayor afinidad por el receptor). En los genitales externos la actividad de la 5 α -R no es andrógeno-dependiente. La enzima 5 α -R no actúa exclusivamente sobre la testosterona, también se sintetiza DHT a partir de la D4-A como sustrato. En algunos pacientes con hirsutismo idiopático, la actividad cutánea de la 5 α -R está aumentada con niveles de andrógenos en suero normales. También puede existir un aumento de la sensibilidad de la piel para convertir la androstendiona y la testosterona a DHT⁴³.

1.4 PUBARQUIA FISIOLÓGICA

La adrenarquia es un proceso vinculado a la maduración puberal normal, que consiste en la secreción de andrógenos suprarrenales (DHEA y S-DHEA) entre los siete y ocho años de edad. Niveles de S-DHEA por encima de 40-50 mcg/dl son compatibles con la adrenarquia. La D4-A no aumenta durante la adrenarquia, aunque puede formarse a nivel periférico o en las gónadas a partir de la S-DHEA. La adrenarquia tiene su base en el crecimiento de la zona reticular de la corteza suprarrenal y en el aumento de la actividad del enzima microsomal P450c17⁴⁵. La zona reticular de la glándula suprarrenal sólo es funcional a partir de los seis años de vida aproximadamente. A partir de la adrenarquia aumenta el grosor reticular y de forma concomitante la producción de DHEA y S-DHEA.

Los andrógenos suprarrenales siguen incrementándose entre los 13 y 15 años y son la causa principal de la aparición de vello púbico (pubarquia)⁴⁴.

La hormona adrenocorticotropa hipofisaria (ACTH) y la hormona estimulante de la secreción de ACTH (CRH) son los principales reguladores externos de la adrenarquia. También la prolactina y la GH regulan, en menor medida, el proceso de la adrenarquia⁴³.

El incremento de los andrógenos suprarrenales no se asocia con un incremento en la sensibilidad de las gonadotropinas a la GnRH o con el patrón de secreción de LH propio de la pubertad. La adrenarquia y la gonarquia son dos procesos independientes controlados por diferentes mecanismos⁴⁶.

1.5 PUBARQUIA PRECOZ

1.5.1. DEFINICIÓN

La pubarquia precoz (PP), en las niñas, se refiere a la presencia de vello púbico antes de los ocho años de edad. Se puede acompañar o no de comedones, axilarquia u olor apocrino^{43,44}.

1.5.2. FISIOPATOLOGÍA

La PP es secundaria a una maduración aislada de la zona reticular de la glándula suprarrenal que origina una mayor producción de andrógenos, asociado a una disminución de la actividad 3- β -hidroxi-esteroide deshidrogenasa y a un aumento de la actividad de la 17-hidroxilasa. Estos cambios producen un aumento de DHEA y fundamentalmente de S-DHEA. Los niveles de DHEAS están moderadamente elevados y en concordancia con el

grado de vello púbico presente. La PP se puede acompañar también de sensibilidad periférica aumentada a los andrógenos⁴⁴.

La DHEA y S-DHEA son andrógenos débiles, pero sirven de sustrato para la síntesis de testosterona y D4-A. En la PP los niveles plasmáticos de DHEA, y en menor grado los de D4-A y testosterona, se encuentran en el rango de los niveles encontrados en la pubertad fisiológica temprana; sin embargo, a veces los niveles de S-DHEA pueden alcanzar niveles superiores⁴⁴.

La obesidad y el bajo peso al nacer seguido de un incremento postnatal rápido de peso son factores precipitantes de la adrenarquia precoz^{37,47-49}

1.5.3 CLÍNICA

Se observa presencia de vello púbico o en labios mayores, a veces asociado a vello axilar, siendo posible apreciar olor corporal especial. El desarrollo del vello púbico suele quedarse en un estadio 2-3 de Tanner. Se acompaña de aumento moderado de la velocidad de crecimiento y de la edad ósea. La presencia de hipertrofia del clítoris o incremento exagerado de la maduración ósea respecto a la edad cronológica hace pensar en niveles elevados de andrógenos secundarios a determinadas patologías: la hiperplasia suprarrenal congénita en su forma no clásica, tumores productores de andrógenos (a nivel suprarrenal u ovárico) o la administración exógena de andrógenos⁵⁰.

1.5.4 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de PP se realiza después de haber excluido otras causas de hiperandrogenismo (hiperplasia suprarrenal congénita, tumores productores de andrógenos, etc.)

1.5.5 TRATAMIENTO

No es preciso realizar tratamiento a las niñas afectas de PP, aunque es preciso hacer un seguimiento dado que presentan mayor riesgo de padecer un SOPQ en la edad adulta, especialmente las que tuvieron un peso al nacer bajo para la edad gestacional⁵¹.

2. SOPQ EN LA ADOLESCENCIA.

2.1 DEFINICIÓN

La primera descripción del SOPQ fue realizada por Stein y Leventhal en el año 1935; describieron una serie de mujeres en edad fértil con amenorrea y signos clínicos de hiperandrogenismo asociado a la presencia de múltiples quistes en los ovarios.

Desde entonces las definiciones de SOPQ han ido cambiando y sólo en las últimas décadas se ha intentado homogeneizar el concepto de este síndrome.

Los primeros criterios diagnósticos consensuados del SOPQ se publican en 1990. La reunión tuvo lugar en el *National Institute of Health* (NIH) en Bethesda y se concluyó que para el diagnóstico del SOPQ eran necesarios dos criterios: anovulación crónica y evidencia clínica y/o bioquímica de exceso de

andrógenos después de haber descartado otras causas de hiperandrogenismo. Según estos criterios la morfología ovárica no formaba parte de la definición⁵².

En los siguientes años, se produce un importante desarrollo de la ecografía que permite estudiar de forma indirecta la morfología ovárica. A partir de los años 80 se publican múltiples estudios que relacionan el SOPQ con la presencia de una morfología ovárica característica (múltiples quistes, situados en la periferia con aumento de la refringencia del estroma ovárico).

Adams en 1986 y Franks en 1995 son los primeros en observar una alta prevalencia de morfología de ovario poliquístico (MOPQ) con la ecografía en mujeres con hirsutismo o con alteraciones menstruales^{53,54}.

La aparición de estos estudios sobre el significado de la MOPQ lleva a replantearse los criterios diagnósticos de 1990. De esta forma, en el 2003 un grupo de expertos en SOPQ reunidos en Rotterdam patrocinados por la Sociedad Europea de Reproducción y Embriología Humana (ESHRE) y por la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) añade la MOPQ como criterio diagnóstico del SOPQ⁵⁵. Los criterios diagnósticos de Rotterdam del 2003 son los siguientes:

- 1) Oligo/amenorrea: ausencia de menstruación tras más de 35 días.
- 2) Hiperandrogenismo :
 - a. Clínico: score de Ferriman y Gallwey de ocho o más, acompañado o no de acné y/o alopecia (figura 4).
 - b. Bioquímico: nivel de testosterona por encima de dos desviaciones estándares de la media, tras descartar otras causas de hiperandrogenismo.

- 3) MOPQ: definida como un VO mayor de 10cc y/o la presencia de 12 o más folículos de entre 2-9mm de diámetro vistos en un único plano. Debiéndose realizar la ecografía en los primeros cinco días del ciclo^{56,57} (figura 5).

Para el diagnóstico del SOPQ son necesarios dos de los tres criterios anteriores.

La aparición de estos nuevos criterios diagnósticos origina una controversia: ¿la MOPQ debe tenerse en cuenta a la hora de diagnosticar a una mujer de SOPQ?

En las adolescentes no existen criterios diagnósticos específicos y se recomienda, en su ausencia, utilizar los de la NIH (1990).

Pero tanto los criterios diagnósticos de SOPQ de Rotterdam como los de la NIH, presentan una serie de dificultades para aplicarlos en las adolescentes⁵⁸:

- 1) La mitad de las adolescentes presentan ciclos anovulatorios durante los dos primeros años post menarquia⁵⁹. Este hecho dificulta el diagnóstico diferencial con la anovulación propia del SOPQ; sin embargo, la persistencia de ciclos irregulares tras los dos primeros años postmenarquia se asocia a un alto riesgo de SOPQ.
- 2) El ovario multifolicular (MFO) está presente en un 25% de las adolescentes. El patrón ecográfico MFO es muy similar al poliquístico pero se diferencia porque los folículos son de mayor tamaño y no hay aumento del estroma ovárico^{60,61}.

- 3) El uso de la ecografía transvaginal no está justificada en adolescentes vírgenes, y esto dificulta la adquisición de imágenes ecográficas, especialmente si se acompaña de obesidad. La vía transabdominal no permite la visualización de al menos un ovario en un 16% de los casos⁵⁸.
- 4) Es difícil definir los parámetros bioquímicos de hiperandrogenismo en la adolescencia por la escasez de datos sobre la normalidad en adolescentes.

Por todo esto algunos autores aconsejan no diagnosticar a una adolescente de SOPQ hasta los 18 años^{62,63}, mientras que otros, como Sultan *et al* (2006) aconsejan la aplicación de unos criterios más estrictos para las adolescentes⁶⁴:

- 1) Amenorrea/oligomenorrea dos años después de la menarquia: oligomenorrea definida como ciclos con una duración mayor de 35 días y amenorrea definida como la presencia de menos de ocho ciclos en un año, y confirmada con una progesterona < 3 ng/ml en la mitad de la segunda fase del ciclo, durante tres ciclos consecutivos.
- 2) Hiperandrogenismo clínico: hirsutismo y/o acné y/o alopecia. El hirsutismo es el signo clínico más frecuente y se define con una puntuación en la escala de Ferriman-Gallwey mayor de ocho. Se desaconseja utilizar el acné y la alopecia como signos de hiperandrogenismo, bien por ser fenómenos transitorios o bien por falta de consideración sobre su existencia⁶⁵.

3) Hiperandrogenismo bioquímico definido como testosterona > 50 ng/dl y LH/FSH >2. El valor de testosterona libre constituye un valor más sensible comparado con la testosterona total pero los métodos de determinación de la testosterona libre tienen poca sensibilidad y existe una ausencia de valores normales en el sexo femenino. Estos hechos provocan que la comparación entre laboratorios sea difícil cuando los valores son muy bajos. La evaluación de andrógenos debe realizarse a primera hora de la mañana de los primeros días del ciclo menstrual.

4) Resistencia a la insulina

5) MOPQ

El cumplimiento de cuatro de estos cinco criterios es diagnóstico de SOPQ según estos autores.

Los estándares de normalidad de los andrógenos en la adolescencia no están bien delimitados. En la práctica se consideran patológicos valores superiores en dos desviaciones estándar la media del valor en la población sana. Silfen (2003) sugiere los siguientes valores: testosterona total > 55-58 ng/dl, testosterona libre >15 ng/dl (aunque los tests comerciales tienen una escasa validación en mujeres), D4-A > 244 ng/dl, DHEA >248mcg/dl⁶⁶.

LOCALIZACION	VALOR	DEFINICION
Labio superior	1	Algunos pelos en márgenes externos
	2	Bigote en margen externo
	3	Bigote hasta cerca de la línea media
	4	Bigote que llega a la línea media
Mentón	1	Vellos escasos
	2	Algunas concentraciones de vellos
	3	Vello delgado que cubre toda la barbilla
	4	Vello grueso que cubre toda la barbilla
Tórax	1	Vello periareolar
	2	Vello periareolar y en línea media
	3	Cubiertas las $\frac{3}{4}$ partes
	4	Completamente cubierto
Espalda superior	1	Escasos vellos dispersos
	2	Más vello, disperso
	3	Cubierta totalmente, vello delgado
	4	Cubierta totalmente, vello grueso
Espalda inferior	1	Zona pequeña, limitada al sacro
	2	Algo de extensión lateral
	3	Cubiertas las $\frac{3}{4}$ partes
	4	Cubierta totalmente
Abdomen superior	1	Escaso vellos en línea media
	2	Banda definida en línea media
	3	Con alguna extensión lateral
	4	Totalmente cubierto
Abdomen inferior	1	Escaso vello en línea media
	2	Banda definida en línea media
	3	Extensión lateral
	4	Distribución romboidal
Brazos	1	Vello disperso, afecta menos de $\frac{1}{4}$ parte
	2	Más de $\frac{1}{4}$ parte sin cubrir totalmente
	3	Completamente cubierto, vello delgado
	4	Totalmente cubierto, vello grueso
Antebrazos	1	Superficie dorsal parcialmente cubierta, vello delgado
	2	Superficie dorsal parcialmente cubierta, vello grueso
	3	Superficie dorsal totalmente cubierta, vello delgado
	4	Superficie dorsal totalmente cubierta, vello grueso
Muslos		Igual al brazo
Piernas		Igual al antebrazo

Figura 4. Escala de Ferriman-Gallwey para valorar la intensidad del hirsutismo

2.2 PREVALENCIA

El SOPQ es una de las endocrinopatías más frecuentes durante la edad reproductiva de la mujer.

El SOPQ se considera la primera causa de infertilidad en la mujer y se estima una prevalencia entre el 4-12% entre las mujeres en edad fértil⁶⁷⁻⁷⁰.

La prevalencia del SOPQ en adolescentes no está tan clara: en las adolescentes Iraníes es del 3% según Hashemipour (2004)⁷¹. Probablemente

este valor sea mayor, ya que en el estudio no se tenía en cuenta el hiperandrogenismo bioquímico. En un estudio más reciente realizado en población adolescente India entre 15-18 años, la prevalencia del SOPQ aplicando los criterios de Rotterdam ha sido de 9 %⁷².

2.3. GENÉTICA

Existen múltiples publicaciones desde los años 60 que describen familiares de mujeres diagnosticadas de SOPQ con la misma entidad^{73,74}. Cooper en 1968 y posteriormente Carey en 1993, sugieren que el SOPQ se hereda de forma autosómica dominante con penetrancia reducida pero desde entonces se han sugerido otras muchas formas de herencia asociadas al SOPQ^{75,76}.

Lo que está claro en la actualidad es que existe una base genética múltiple y que los familiares de las mujeres con SOPQ tienen un riesgo mayor que el resto de población de presentar SOPQ: Legro en 1998 encuentra una prevalencia de SOPQ en las hermanas de mujeres diagnosticadas de SOPQ de un 22%, estos datos se han confirmado en estudios posteriores⁷⁷⁻⁸⁰.

Los estudios genéticos realizados hasta la fecha se han centrado en aquellos genes que intervienen en las vías metabólicas implicadas en la patogénesis del SOPQ. Se han descrito alteraciones genéticas que afectan a la célula β pancreática⁸¹), al receptor de la insulina^{82,83} y a la calpaina-10, una proteasa relacionada con la resistencia a la insulina⁸⁴. Otros muchos genes han sido estudiados con resultados contradictorios. Es el caso del gen de la adiponectina. La mayoría de autores no han podido encontrar asociación entre

la alteración del gen de la adiponectina y el SOPQ⁸⁵⁻⁸⁷. Sin embargo Zhang *et al* en el 2008 sí que encontró asociación entre ellos⁸⁸.

El polimorfismo consistente en la repetición del pentanucleótido (TAAAA)_n en el gen de la SHBG se ha asociado a niveles menores de SHBG y secundariamente a un mayor riesgo de desarrollar SOPQ⁸⁹⁻⁹¹.

Variaciones en el polimorfismo (CAG) del exón 1 del gen del receptor de andrógenos producen alteraciones en la transcripción del gen y secundariamente variaciones clínicas de la actividad de los andrógenos⁹²⁻⁹⁴.

2.4. PATOGENIA

La patogenia exacta del SOPQ es aún hoy en día controvertida y existen varias teorías. Se cree que es un desorden multigénico complejo donde el hiperandrogenismo y el hiperinsulinismo juegan un papel importante^{80,95-97}. Actualmente, el SOPQ se interpreta como el final de una secuencia que se inicia ya en la vida fetal.

2.4.1 PESO AL NACIMIENTO Y TEJIDO ADIPOSO

El peso al nacimiento juega un papel importante en la patogenia. Tanto las recién nacidas con peso bajo para la edad gestacional (PBEG) como las de elevado peso para la edad gestacional (PEEG) son consideradas poblaciones con riesgo de desarrollar SOPQ^{47,98}. En los primeros años postnatales la rápida ganancia de peso en las niñas con PBEG y el aumento de adiposidad en las niñas con PEEG pueden desencadenar una PP y durante la adolescencia desarrollar SOPQ.

El feto con PBEG presenta una restricción de la expansión del tejido adiposo que condicionará en la vida postnatal una capacidad menor de reserva grasa⁹⁹. Los niños con PBEG tienen un número de adipocitos reducido al nacimiento, y si realizan un crecimiento recuperador rápido, no son capaces de acomodar las grasas de manera saludable, produciéndose una hipertrofia de los escasos adipocitos disponibles. No existe un correcto reservorio para la grasa¹⁰⁰. Cuando los aportes calóricos superen la capacidad de almacenamiento, habrá riesgo de desarrollar resistencia a la insulina y secundariamente una respuesta compensatoria con hiperinsulinemia¹⁰¹⁻¹⁰³. El hiperinsulinismo se acompaña de signos inflamación leve (neutrofilia)¹⁰¹. Después la secuencia puede continuar con adrenarquia amplificada con o sin PP, menarquia precoz, dislipemia, alteración del perfil de adipoquinas (proteínas producidas por el tejido adiposo (adiponectina total y de alto peso molecular) y anovulación.

La adiponectina potencia la sensibilidad a la insulina y dentro de las isoformas de la adiponectina, la de alto peso molecular es la que tienen un mayor efecto sensibilizador a la insulina¹⁰⁴. La adiponectina está disminuida en las mujeres con SOPQ. En mujeres con SOPQ hay una relación inversa entre los niveles de adiponectina y la testosterona libre y una correlación positiva entre adiponectina y SHBG¹⁰⁵.

2.4.2 RESISTENCIA A LA INSULINA/HIPERINSULINISMO

La resistencia a la insulina está presente en un 50-60% de las mujeres con SOPQ, frente al 10-25% encontrado en la población sana. La hiperinsulinemia se ha asociado a la obesidad que presentan muchas de las

mujeres con SOPQ. Sin embargo la resistencia a la insulina está presente también en mujeres no obesas con SOPQ, sugiriendo que la insulina juega un papel importante en la patogenia del SOPQ¹⁰⁶.

La insulina actúa a diferentes niveles. Actúa de forma sinérgica con la LH en la producción de andrógenos por parte de las células de la teca ovárica e inhibe la síntesis de la SHBG. Una disminución de la SHBG produce un aumento de la fracción libre de testosterona.

Las mujeres con SOPQ tienen una sensibilidad a la insulina paradójica ya que a nivel de tejido adiposo, hígado y músculo existe resistencia a la insulina, pero los ovarios continúan teniendo una sensibilidad normal a la insulina¹⁰⁶.

2.4.3 PUBARQUIA PRECOZ

Clásicamente la PP se había considerado una variante de la normalidad sin ninguna implicación patológica¹⁰⁷. Pero en 1993 Ibáñez *et al* publican un estudio donde se demuestra que hasta un 46% de las niñas con PP desarrollan SOPQ durante la adolescencia⁵¹.

El mismo grupo publica en 1998 la relación entre PBEG, PP, hiperinsulinismo e hiperandrogenismo en la adolescencia considerando el SOPQ de la adolescente como la etapa final de una secuencia que se inicia en la vida feta^{38,108}.

El riesgo de desarrollar SOPQ entre las adolescentes con PP es especialmente elevado entre aquellas con una PP exagerada, definida por unos niveles de S-DHEA >130-185 mcg/dl y/o unos niveles de D4-A >75-99

ng/dl. Un valor de S-DHEA >185 mcg/dl al inicio de la pubarquia tienen un valor predictivo positivo (VPP) y un valor predictivo negativo (VPN) para el SOPQ del 66%. Mientras que un valor de D4-A >99 ng/dl tiene un VPP para el SOPQ del 90% y un VPN del 66%^{51,98}.

Las niñas con PP además del hiperandrogenismo, comparten ciertas características con las mujeres diagnosticadas de SOPQ: hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, dislipemia y disminución de la SHBG¹⁰⁹. Las adolescentes postmenárquicas con antecedente de PP también presentan rasgos de SOPQ: LH elevada, el índice de andrógenos libres (FAI) elevado, hiperinsulinemia, SHBG disminuido y ciclos anovulatorios¹¹⁰. Estos hallazgos en las adolescentes con antecedente de PP son más marcados en la subpoblación con oligomenorrea.

Por todos estos hallazgos, la PP se considera hoy en día una forma precoz de SOPQ⁶⁹.

2.4.4. HORMONA ANTIMÜLLERIANA (HAM)

La hormona antimulleriana (HAM), una glicoproteína dimérica de la superfamilia de los factores de crecimiento tisular tipo β (TGF- β), es un marcador de desarrollo folicular que es sintetizado por las células de la granulosa de los folículos ováricos pequeños¹¹¹.

Los niveles plasmáticos de la HAM se correlacionan con el desarrollo de folículos preantrales y antrales, desde la pubertad hasta el final de la edad reproductiva¹¹². Se ha observado que los niveles de HAM son el doble o el triple en mujeres con SOPQ comparados con los de mujeres sanas^{113,114}. El

incremento de los niveles de HAM en las mujeres con SOPQ está relacionado con el aumento del número de folículos que secretan HAM¹¹⁵.

Sir-Petermann *et al* encuentra que las hijas de mujeres con SOPQ tienen en los primeros meses de vida y en los primeros años de la infancia niveles de HAM más elevados que las niñas de la misma edad con madres sin SOPQ¹¹⁶. Otro grupo de niñas con riesgo de desarrollar SOPQ, las niñas con bajo peso para la edad gestacional, también presentan durante la infancia niveles de HAM elevados¹¹⁷.

2.5 CLÍNICA

El signo clínico más frecuente de hiperandrogenismo es el hirsutismo (60%)^{118,119}. La mayoría de autores utilizan el percentil 95 de los controles como el límite superior de la normalidad, que corresponde a una puntuación en las escala de Ferriman-Gallwey de ocho¹²⁰.

El acné está presente en un 15-25% de los casos^{121,122} pero no está claro que las mujeres con SOPQ tengan una mayor tendencia a presentar acné que la población general¹²³.

La alopecia es un signo claro pero infrecuente de hiperandrogenismo, con una prevalencia desconocida entre las mujeres con SOPQ¹²².

Los trastornos menstruales, como la oligomenorrea y la amenorrea son otros signos del SOPQ.

2.6 DIAGNÓSTICO

2.6.1 EVALUACIÓN CLÍNICA

1) Valoración del IMC: se ha de descartar o constatar obesidad, la cual juega un papel importante en la patogenia del SOPQ y su presencia puede determinar una actitud terapéutica diferente⁴³.

2) Valoración del grado de hirsutismo: se realiza mediante la escala de Ferriman y Gallwey (figura 4), que puntúa de 0 a 4 nueve áreas corporales que poseen unidades pilosebáceas sensibles a andrógenos. Una puntuación mayor a ocho se considera patológico⁴³.

3) Valoración del ciclo menstrual: la oligomenorrea se define por la presencia de ciclos con una duración mayor a 45 días. La amenorrea es la ausencia de ciclos durante más de tres meses consecutivos. Las hemorragias uterinas disfuncionales no son infrecuentes y son ciclos prolongados con intervalos inferiores a los 15 días⁴³.

2.6.2 EVALUACIÓN HORMONAL BASAL

Todas las determinaciones deben realizarse durante la fase folicular, o en ausencia de ciclos tras al menos dos meses de amenorrea.

Inicialmente se debe determinar los niveles de prolactina y de cortisol para descartar la hiperprolactinemia y el síndrome de Cushing como causas de hiperandrogenismo.

Se evaluarán los niveles de gonadotropinas hipofisarias, y de los diferentes andrógenos: testosterona total, D4-A, S-DHEA así como los niveles de SHBG y el FAI (testosterona total/ SHBGx100).

El mejor marcador bioquímico de hiperandrogenismo es el índice de andrógenos libre, que está elevado en un 60-80% de las mujeres diagnosticadas de SOPQ¹²⁴⁻¹²⁶.

Si la testosterona total es mayor a 200 ng/dl se debe descartar un tumor virilizante, al igual que si el nivel de S-DHEA es superior a 600 mcg/dl se debe descartar un tumor de origen suprarrenal.

El hallazgo de niveles normales de testosterona total no descarta el origen ovárico del hiperandrogenismo, por eso es importante el cálculo del índice de andrógenos libre y de la SHBG. En el hiperandrogenismo de origen suprarrenal se encuentran niveles basales moderadamente elevados de S-DHEA, mientras que si el exceso de andrógenos es de origen ovárico las cifras basales de D4-A y testosterona están elevadas y acompañadas de un descenso de la SHBG y ocasionalmente de aumento de LH.

El diagnóstico de resistencia a la insulina vendrá condicionado por el hallazgo de niveles de insulina mayores a 18 μ U/ml o de un cociente glucosa/insulina < 7.

2.6.3 PRUEBAS FUNCIONALES

Confirman el diagnóstico etiológico del hiperandrogenismo clínico. En la época prepuberal la prueba de ACTH servirá para diagnosticar la PP y la forma

tardía de la hiperplasia suprarrenal congénita. En ambas situaciones se produce una respuesta exagerada de 17-OHP con la administración de ACTH.

En la adolescencia, en caso de niveles basales de 17-OHP durante la fase folicular iguales o superiores a 200 ng/dl, se realizará la prueba con ACTH para descartar o confirmar una forma tardía de la hiperplasia suprarrenal congénita. El diagnóstico debe confirmarse a nivel molecular.

La prueba de estimulación con agonistas de GnRH (acetato de leuprelina) consiste en la determinación basal y a las 24 horas de 17-OHP tras la administración del agonista de GnRH. Esta prueba permite descartar o constatar el origen ovárico del exceso de andrógenos. En caso de hiperandrogenismo ovárico, LH y FSH se encuentran significativamente elevadas a las tres horas de la administración del agonista de GnRH.

Si tanto el test de ACTH como el test con GnRH son positivos, estaremos ante un caso de hiperandrogenismo mixto.

A las adolescentes obesas o con el antecedente de PP y PBEG se les debe practicar el test de tolerancia oral a la glucosa, aun cuando las cifras basales de glucosa e insulina sean normales.

2.6.4 ECOGRAFÍA OVÁRICA

Aunque la MOPQ se encuentra hasta en un 75% de las mujeres adultas diagnosticadas de SOPQ según los criterios clásicos¹¹⁹, también está presente hasta en un 22% de mujeres sin alteraciones menstruales y sin signos de hiperandrogenismo ovárico^{75,127,128}.

La introducción en el 2003 de la MOPQ como criterio diagnóstico de SOPQ ha originado una gran controversia, tanto a nivel del diagnóstico en mujeres adultas como en adolescentes. La escasez de bibliografía respecto al significado de la MOPQ en adolescentes amplifica el dilema en este grupo: ¿qué papel juega la presencia única de MOPQ? ¿Se puede considerar que las mujeres/adolescentes con MOPQ y ciclos menstruales anovulatorios pero sin hiperandrogenismo tengan SOPQ? ¿Y las mujeres/adolescentes con MOPQ e hiperandrogenismo pero con ciclos ovulatorios?

Existen estudios que evidencian que la sola presencia de MOPQ en mujeres sin hirsutismo y con ciclos menstruales ovulatorios, está asociada con características propias de pacientes con SOPQ: aumento de LH^{129,130}, de andrógenos¹²⁹⁻¹³¹, de insulina¹³¹, resistencia a la insulina¹³¹, intolerancia a la glucosa¹³², y aumento excesivo de LH, 17-OHP y testosterona en el test de estimulación con análogos de GnRH¹³².

Existe un estudio del 2001 (Lobo y Carmina) donde se observa que las mujeres con hiperandrogenismo clínico y bioquímico y con MOPQ pero con ciclos menstruales ovulatorios tienen unos niveles basales de andrógenos normales, pero presentan un estado de leve resistencia a la insulina y una leve disfunción ovárica.

Existen menos evidencias de que las mujeres con MOPQ y ciclos anovulatorios pero sin hiperandrogenismo tengan rasgos propios del SOPQ. Muchas mujeres sin alteraciones androgénicas y con alteraciones menstruales tienen MOPQ, es el caso de las pacientes bulímicas o anoréxicas^{133,134}, del

50% de mujeres con hiperprolactinemia o amenorrea hipotalámica^{135,136} y de muchas adolescentes durante los primeros años postmenarquia^{137,138}.

En el mismo sentido apuntan los resultados del estudio de Michelmore (2001), donde se estudia la morfología ovárica en 224 mujeres jóvenes sanas reclutadas de forma voluntaria. Se observa que un 33% presenta MOPQ y de forma sorprendente, este subgrupo de mujeres con MOPQ tiene una mayor sensibilidad a la insulina¹³⁹.

La *Androgen Excess Society (AES)* revisó en el año 2006 todos estos estudios sobre la relación de la MOPQ en el SOPQ. Según la AES el SOPQ es un estado de hiperandrogenismo que se acompaña en un 75% de veces de alteraciones menstruales y también en un 75% de MOPQ. En la actualidad existen datos insuficientes para diagnosticar a las mujeres como SOPQ si no presentan hiperandrogenismo (clínico o bioquímico) aunque presentan MOPQ y alteraciones menstruales. En cuanto a las mujeres con MOPQ e hiperandrogenemia sin alteraciones menstruales, se considera que presentan una forma leve del SOPQ aunque son necesarios más estudios para confirmarlo¹⁴⁰.

En conclusión, actualmente no se considera la MOPQ como criterio diagnóstico de SOPQ en las adolescentes, aunque se ha observado que las mujeres con SOPQ con el antecedente de PEEG suelen tener la tríada clásica de hiperandrogenismo ovárico MOPQ y alteraciones menstruales. Las adolescentes con el antecedente de PBEG no suelen presentar MOPQ¹⁴¹.

2.6.5 UTILIDAD DEL DIAGNÓSTICO PRECOZ DEL SOPQ EN LA ADOLESCENCIA.

Las adolescentes con SOPQ tienen un riesgo elevado de desarrollar el síndrome metabólico. Este riesgo es independiente del IMC y de la presencia o no de resistencia a la insulina¹⁴². Reconocer a las adolescentes con riesgo de desarrollar SOPQ y realizar las medidas adecuadas para reducir el nivel de andrógenos es esencial para disminuir la clínica propia del SOPQ y evitar el desarrollo de infertilidad, diabetes o síndrome metabólico.

Se han propuesto algunos marcadores precoces de SOPQ:

- 1) Peso bajo para la edad gestacional: se asocia a un mayor riesgo de adrenarquia precoz e hiperinsulinismo^{108,143}.
- 2) PP: hasta un 43% de las adolescentes con PP desarrollarán el SOPQ postmenarquia⁵¹.
- 3) MOPQ: (ya comentado en apartados anteriores) en la actualidad no existen datos suficientes para determinar el papel de la MOPQ en el SOPQ de la adolescente.
- 4) Hiperandrogenismo: algunos autores como Blank *et al* (2008) han propuesto utilizar el nivel de andrógenos como marcador precoz del SOPQ en adolescentes¹⁴⁴. Los problemas para usar los niveles de andrógenos como marcador precoz son varios: primero, es una técnica cruenta, segundo, existen pocos datos sobre la normalidad de los niveles de andrógenos en adolescentes, tercero, los tests diagnósticos tienen una alta variabilidad intra e inter laboratorio y por

último la mayoría de adolescentes con hiperandrogenemia no desarrollarán SOPQ¹⁴⁵.

- 5) Oligo/amenorrea: la mitad de adolescentes con oligomenorrea o amenorrea secundaria estarán afectas de algún trastorno relacionado con la anovulación crónica durante los siguientes años¹⁴⁶.

Algunos autores, han propuesto los niveles de LH, la MOPQ y los niveles de andrógenos como marcadores precoces de anovulación crónica¹⁴⁷.

2.7 TRATAMIENTO

El tratamiento del SOPQ en la adolescencia persigue tres objetivos: controlar los síntomas del exceso de andrógenos, revertir la anovulación y disminuir las complicaciones metabólicas como la diabetes 2.

Clásicamente, se han utilizado anticonceptivos orales con acetato de ciproterona como progestágeno aún en adolescentes sin riesgo de embarazo. Este tratamiento consigue mejorar los signos clínicos de exceso de andrógenos y regularizar los ciclos pero empeora el estado de resistencia a la insulina que presentan estas pacientes, y por tanto incrementa el riesgo de padecer complicaciones asociadas al SOPQ como la diabetes tipo 2¹⁴⁸.

Por este motivo en los últimos años se ha propuesto el uso de metformina^{149,150}. La metformina es un antidiabético oral que usada en monoterapia durante al menos seis meses es capaz de inducir la ovulación en mujeres con SOPQ^{151,152}, disminuir los niveles plasmáticos de andrógenos¹⁵³, y disminuir la glicemia y atenuar la resistencia a la insulina¹⁵⁴.

La respuesta a la metformina parece estar co-determinada por factores genéticos. Por ejemplo, la extensión de la repetición del pentanucleótido (TAAAA)_n en el gen de la SHBG, y la extensión de la repetición (CAG)_n en el gen del receptor de los andrógenos predice la respuesta a la metformina de las adolescentes con SOPQ con antecedente de PP. Aquellas adolescentes con una mayor número de repetición de dichas secuencias en ambos genes son las que más se beneficiarán del tratamiento con metformina¹⁵⁵. Por otro lado, el genotipo de la serina-treonina kinasa tipo 11 (STK11), que interviene en el mecanismo de acción de la metformina a nivel celular, puede también influenciar la respuesta a la metformina en estas pacientes¹⁵⁶.

En adolescentes con SOPQ, la asociación de metformina con un antiandrógeno puro (flutamida) a dosis bajas mejora el hiperandrogenismo, normaliza los ciclos y la función ovulatoria, mejora el perfil endocrino-metabólico y de composición corporal, y mejora el patrón de adipoquinas¹⁵².

La pioglitazona es un agonista de los receptores activados por el proliferador de peroxisomas tipo alfa (PPAR- α). La pioglitazona se utiliza en el control de la clínica metabólica del SOPQ. La pioglitazona es capaz de producir una expansión del tejido adiposo subcutáneo permitiendo aumentar el almacenamiento de grasa¹⁵⁷. La combinación de pioglitazona, flutamida y metformina a dosis bajas es capaz de aumentar los niveles de adiponectina de alto peso molecular, y de disminuir la PCR, los niveles de triglicéridos y de andrógenos¹⁵⁸⁻¹⁶⁰.

3. PAPEL DE LA ECOGRAFÍA B-MODE EN EL ESTUDIO DE LOS GENITALES INTERNOS DE LA ADOLESCENTE

3.1. GENERALIDADES

La primera evidencia publicada sobre el estudio ecográfico de los órganos pélvicos corre a cargo de Kratochwil *et al* en 1972, que describen las características ecográficas uterinas y ováricas de una mujer adulta durante un ciclo normal usando la ecografía B-mode^{161,162}.

El ovario es un órgano dinámico, sus parámetros biofísicos, morfológicos y vasculares varían entre la fase folicular y lútea (ritmo circalunar), y también a lo largo de la vida (ciclo circavital)¹⁶³.

Por este motivo resulta extremadamente difícil definir los parámetros ecográficos normales.

Para el cálculo del VO medio se calcula la media aritmética de los dos ovarios ya que no se han observado diferencias estadísticamente significativas entre los volúmenes ováricos por separado¹⁶⁴.

En la fase folicular el ovario normal se identifica como una estructura de contornos uniformemente nítidos con una ecogenicidad intermedia, incluso uniformemente hipoecogénico con dos áreas diferentes, la medular hiperrefringente y la cortical hiporrefringente en relación con estructuras adyacentes (útero, músculos pélvicos) y según se acerque el momento de la ovulación presentarán estructuras hipoecoicas correspondientes a folículos ovulatorios¹⁶⁵.

El volumen del ovario aumenta durante la fase folicular del ciclo hasta la ovulación¹⁶⁶. Los índices vasculares demuestran un aumento progresivo de la vascularización ovárica y de la vasodilatación en el ovario dominante hasta siete días después de la ovulación (el tiempo en que la teca interna y externa adquieren vascularización) por lo que los valores son siempre mayores en la fase lútea que en la folicular¹⁶⁷.

Dentro del funcionalismo del eje gonadal cabe destacar que los cambios vasculares, foliculares, etc., no se manifiestan en el ovario no dominante¹⁶⁶.

3.2. ASPECTOS ECOGRÁFICOS DE LOS GENITALES INTERNOS FEMENINOS DURANTE LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA.

La caracterización ecográfica de los ovarios prepuberales es difícil por su escasa dimensión y la situación anárquica durante los primeros 7-10 años de vida. Durante la niñez la ecoestructura del ovario es homogénea y presenta una alta impedancia acústica debida a su inactividad y la ausencia de folículos¹⁶⁸. El VO medio al nacimiento es de unos 0.59cc^{169,170}. Durante los primeros cinco años de vida el VO alcanza entre 0,75 y 0,86cc. Después existen dos picos de crecimiento del VO: a los ocho años, coincidiendo con la adrenarquia y alrededor de los 12 años, coincidiendo con la pubertad¹⁷¹. Entre los 6-11 años el VO aumenta su volumen hasta 1,19-2,52cc. Durante la pubertad, en respuesta al estímulo hormonal, el ovario se hace más ovoide y tiene un volumen entre 1,8-5,7cc con una media de 4cc desarrollando un aspecto multifolicular¹⁷². Los folículos se sitúan a nivel central y no exceden los

9 mm de diámetro. La presencia de menos de seis folículos durante la infancia y en los primeros años postmenarquia se considera un hecho fisiológico¹⁶⁴.

En la adolescencia, por sus características especiales, los datos sobre el VO son menos uniformes. Sample en 1977 es el primer autor en estudiar el VO en adolescentes eumenorreicas y obtiene un valor medio de VO de 4cc¹⁷². Este valor está en concordancia con los datos obtenidos en población caucásica por Ivarsson (83), Salardi (1985) y Herter (2002) y en población china por Chen (2008)^{164,168,173,174}. Estos autores situaban el límite superior de la normalidad del VO en 6cc. Otros estudios sitúan la media del VO en adolescentes alrededor de 8cc: Venturoli 8cc (1984) y Cohen 7,8cc (1990)^{175,176}. EL valor de 8 cc es el más aceptado en la actualidad como valor normal del VO en adolescentes.

No queda claro si la raza influye en el VO. Khadilkar en el 2005 describe diferencias entre el VO de la población India premenárquica y la raza Caucásica, siendo menor en la población India¹⁷¹. Pero estas diferencias desaparecen tras la menarquia. El autor sugiere que la diferencia puede no sólo ser secundaria a la raza sino también a la diferente alimentación.

Los cambios en el VO y en el tamaño de los folículos del ovario se correlacionan de forma positiva con la edad cronológica y los estadios de desarrollo puberal de Tanner^{164,168,171,174}.

La ecografía transvaginal en tiempo real con sus diferentes aplicaciones es el método más útil para el estudio del ovario y para el diagnóstico de alteraciones en la morfología ovárica, pero la vía vaginal no es la vía de

elección en pacientes jóvenes y vírgenes; para estas pacientes se recomienda la vía transabdominal¹⁶³.

En la época prepuberal con cierta frecuencia se encuentra un patrón ecográfico especial marcado por el aumento en el número de folículos, llamado patrón multifolicular (MFO) que puede dificultar el diagnóstico diferencial con el patrón poliquístico^{137,174}.

Adams definió en 1985 el patrón MFO (figura 6) como la presencia en un plano de 6-10 quistes de entre 4-10mm de diámetro, independientemente del volumen total del ovario, con un estroma ovárico normal⁶⁰. Este patrón no es exclusivo de la perimenarquia sino que también puede estar presente en la hiperprolactinemia, en la anovulación de causa hipotalámica y en la amenorrea secundaria a pérdida de peso⁶⁰. El patrón MFO refleja una secreción pulsátil inadecuada de GnRH por ello suele desaparecer con la ganancia ponderal o con el tratamiento con GnRH, mientras que la MOPQ se mantiene en el tiempo¹⁷⁷. Otra diferencia entre mujeres con MFO (figura 5) y MOPQ (figura 6) es que las mujeres con MFO presentan niveles normales de LH y testosterona y niveles menores de FSH en comparación con las mujeres con MOPQ¹⁷⁸.

3.3 CRITERIOS ECOGRÁFICOS DE MOPQ

Dado que hay una buena correlación entre el diagnóstico ecográfico y el diagnóstico histológico de ovario poliquístico, el diagnóstico de MOPQ se puede hacer con la ecografía sin tener la confirmación histológica^{179,180}.

El diagnóstico ecográfico de MOPQ se ha basado en tres características:

- 1) El VO

- 2) La ecogenicidad del estroma
- 3) El número de folículos

En 1981 Swanson *et al* describen por primera vez el ovario poliquístico como un ovario redondo, con un volumen aumentado (media de 12 cc) y con múltiples quistes pequeños (2-8mm de diámetro) alrededor de la corteza ovárica¹⁸¹. La importancia del VO en el diagnóstico disminuye desde que varios grupos muestran que hasta un tercio de las mujeres con SOPQ presentan un VO normal^{182,183}. En estas situaciones en que el VO es normal, el número de folículos adquiere mayor importancia¹⁸⁴.

Adams en 1985 introduce la ecogenicidad estromal entre los criterios diagnósticos de MOPQ, utilizando la vía transabdominal: presencia de ≥ 10 folículos entre 2-8mm de diámetro situados en la periferia, formando una corona alrededor de un estroma hiperrefringente⁶⁰. A pesar de sus limitaciones (el significado de la ecogenicidad del estroma y la vía transabdominal) estos criterios han sido los más utilizados en los estudios publicados hasta la fecha incluso años después de haberse introducido la sonda transvaginal.

El aumento de la ecogenicidad del estroma, ha sido considerado por algunos autores un criterio subjetivo^{135,185}. En 1999 Buckett *et al* demuestran que no hay diferencias entre la ecogenicidad estromal de los ovarios con y sin MOPQ¹⁸⁶. Pero sí existen diferencias respecto al índice estromal (ratio entre la ecogenicidad estromal y la ecogenicidad del ovario entero). El índice estromal es mayor en mujeres con MOPQ. Si el índice estromal es diferente, pero la ecogenicidad estromal es la misma, el diferente valor de la ratio viene determinada por una menor ecogenicidad del ovario entero. La percepción

subjetiva de aumento de ecogenicidad estromal viene dada realmente por el descenso en la ecogenicidad del ovario y el aumento del volumen del estroma.

La limitación principal de la vía transabdominal es la imposibilidad de estudiar los ovarios en un 42% de los casos (por obesidad, resolución limitada de los transductores de baja frecuencia, distorsión anatómica producida por una vejiga llena o anteposición de los intestinos a los ovarios)^{187,188}. La introducción de la vía transvaginal aumenta la resolución y permite visualizar folículos de menos de 5mm de tamaño. Los datos obtenidos por la vía transvaginal se acercan más a los datos histológicos^{180,189}. Actualmente esta vía se considera el *gold standard* para el diagnóstico de MOPQ. En base a la vía transvaginal, los criterios de Adams han sido modificados en varias ocasiones: en 1991 por Fox *et al* (presencia de ≥ 15 folículos de entre 2-10 mm de diámetro situados alrededor de un estroma hiperecogénico)¹⁹⁰; en 1997 por van Santbrink *et al* (presencia de ≥ 10 folículos y un VO $\geq 10,8$ cc)¹⁹¹ y en el 2003 por Jonard *et al* (VO ≥ 11 cc y/o ≥ 12 folículos de entre 2-9mm de diámetro)⁵⁷.

En el año 2003, coincidiendo con la reunión de expertos en Rotterdam se modifican los criterios diagnósticos del SOPQ, y se incluye la MOPQ como criterio diagnóstico (ver apartados anteriores). La definición de MOPQ más utilizada hasta la fecha había sido la de Adams (1985)⁶⁰. Sin embargo, en esta reunión de expertos se establecen unos nuevos criterios ecográficos basados en todos los estudios realizados hasta la fecha en el ámbito de la MOPQ. De esta manera se establecen los siguientes criterios ecográficos de MOPQ⁵⁶:

- 1) ≥ 12 folículos de entre 2-9mm de diámetro. El número de folículos debe ser estimado en los tres planos del espacio. Y la media del tamaño del

folículo se expresa como la media de los diámetros medidos en los tres planos.

- 2) VO > 10cc. El cálculo del volumen se realiza según la fórmula del elipsoide prolato (0,5 x longitud x amplitud x grosor), fórmula ya utilizada por Adams (85) y Sample (77).

El cumplimiento de unos de estos dos criterios en uno o dos ovarios es diagnóstico de MOPQ.

En caso que se observe un folículo dominante de más de 10 mm, se debe repetir la ecografía en el siguiente ciclo.

Estos criterios están basados en el uso de la vía transvaginal.

La ecografía debe realizarse los días 3-5 del ciclo.

En estos criterios no se tiene en cuenta ni el aspecto del estroma ovárico, (según la bibliografía existente se demuestra su subjetividad), ni el volumen del estroma, argumentando que el volumen del ovario se relaciona con el volumen del estroma, y que el VO es más fácil de medir¹⁹².

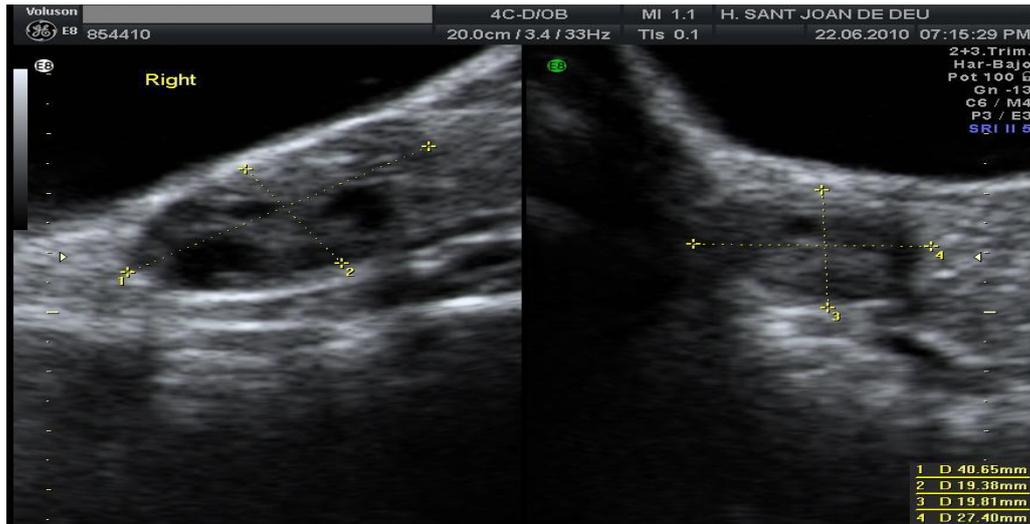


Figura 5. Ovario normal multifolicular

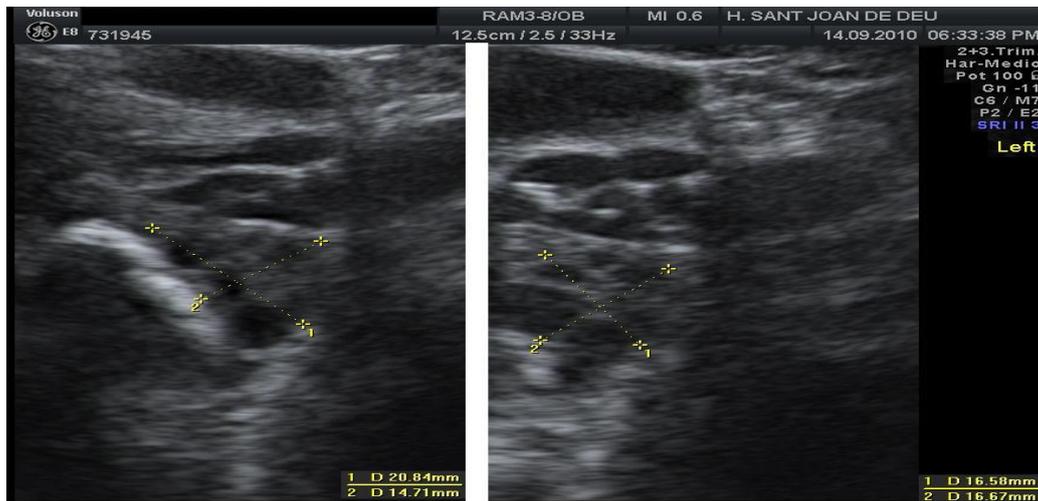


Figura 6. Ovario de aspecto poliquístico

En cuanto a la fórmula utilizada para la medición del VO, Nardo *et al* (2003) proponen utilizar la fórmula del volumen de una esfera o bien la fórmula esférica prolato para calcular el VO, ya que se correlaciona mejor con la realidad¹⁹³. En la práctica clínica, la gran mayoría de autores aún siguen utilizando la fórmula del elipsoide prolato.

Actualmente, los criterios de Balen son los aceptados por la ESHRE y la ASRM. Sin embargo, existen nuevas propuestas:

- 1) Jonard *et al* (2005) proponen cambiar el límite del VO de > de 10cc a > de 7cc. Con el límite en 10cc, la sensibilidad para el diagnóstico de MOPQ es menor del 50%, aunque con el nuevo valor de 7 cc la especificidad es menor del 90%¹⁹⁴.
- 2) Chen (2008) propone criterios diferentes en la población china: VO $\geq 6,4$ cc y número de folículos ≥ 10 ¹⁷³.

3.4. SIGNIFICADO DE LA MOPQ EN LA ADOLESCENCIA.

La prevalencia de MOPQ, aplicando los criterios de Adams, en población adolescente Caucásica es variable: es de un 33% según Michelmores¹⁹⁵ y de un 10% según van Hooff¹⁹⁶.

Si se tienen en cuenta las características de los ciclos menstruales, la prevalencia de MOPQ aumenta a medida que los ciclos se hacen más irregulares. De esta forma, un 9% de las adolescentes con ciclos regulares presentan MOPQ; en las adolescentes con ciclos irregulares la prevalencia es de un 28% y en las adolescentes con oligomenorrea es de un 45%¹⁹⁶. La prevalencia de MOPQ en el último subgrupo de adolescentes es similar a la presentada por otros grupos: 41% el grupo de Venturoli¹⁹⁷ y un 42% el grupo de Balen⁵⁶.

Los datos que sugieren que la MOPQ en la adolescencia es un marcador precoz de SOPQ son escasos y poco concluyentes. Gilling-Smith y Nelson determinaron que la MOPQ es un marcador de excesiva producción de andrógenos ováricos^{178,198,199}. Y Según Mortensen (2006) hasta un 45% de las adolescentes en las que se encuentra de forma incidental MOPQ presentan un

estado de hiperandrogenismo ovárico subclínico demostrado con el test de estimulación con análogos de GnRH²⁰⁰.

Se han descrito posibles factores de riesgo para desarrollar MOPQ en la adolescencia: rasgo heredable vía autosómica dominante²⁰⁰ o un peso al nacimiento elevado para la edad gestacional^{141,201}.

Por otra parte están los estudios que relacionan la MOPQ en la adolescencia como una variante de la normalidad

La MOPQ está presente en adolescentes sin signos ni síntomas de SOPQ, como en las adolescentes obesas, de las cuales un 32% presentan MOPQ según Silfen *et al* (2003)⁶⁶. En la misma línea, Mortensen (2006) considera que las adolescentes asintomáticas con MOPQ son una variante de la normalidad, ya que la MOPQ no se asocia ni a alteraciones endocrinológicas típicas del SOPQ ni a alteraciones menstruales²⁰⁰. Pero hasta un 42% de adolescentes asintomáticas con MOPQ presenta signos de disfunción ovárica (excesiva secreción de 17OHP ante la estimulación con análogos de GnRH). No queda claro si las adolescentes con disfunción ovárica y MOPQ presentarán más riesgo de desarrollar un SOPQ durante la edad adulta.

Las adolescentes con antecedente de PP tienen un riesgo de hasta el 50% de desarrollar SOPQ a partir de la menarquia. Sin embargo sólo la mitad de las adolescentes con antecedente de PP diagnosticadas de SOPQ presentaban MOPQ⁵¹.

Otro datos que sugieren que la MOPQ en adolescentes podría no ser un marcador de SOPQ, es el hecho que las mujeres jóvenes con SOPQ presentan marcadores típicos del síndrome metabólico (HTA, alteraciones en el

metabolismo de carbohidratos, etc.), marcadores que no están presentes en las mujeres con MOPQ sin alteraciones menstruales ni signos clínicos ni analíticos de hiperandrogenismo²⁰².

3.5 ESTUDIO DOPPLER BIDIMENSIONAL

Existen varias modalidades de estudio Doppler dependiendo de qué parámetro de la onda de flujo se estudie. El estudio Doppler color-espectral mide los índices de resistencia, pulsatibilidad y velocidad de flujo. El estudio Doppler con mapa color y el Power Doppler (cualitativo y cuantitativo) utilizan la amplitud de la onda como base de representación.

3.5.1 ESTUDIO DOPPLER COLOR-ESPECTRAL

El Doppler espectral se basa en el análisis de las ondas de flujo, mide la diástole, la sístole, y según unas fórmulas matemáticas se calcula el índice de resistencia (IR), el índice de pulsatibilidad (IP), la velocidad en el pico sistólico (PSV) y la velocidad media (TAMXV)²⁰³(figura 7 y 8).

Es operador dependiente y aparato dependiente en mayor medida que la ecografía 2D, por lo que su reproducibilidad queda comprometida. El IP y el IR son ángulo dependiente y es difícil modificar el ángulo de insonación²⁰³.



Figura 7. Estudio Doppler espectral de al arteria uterina. Presencia de notch.

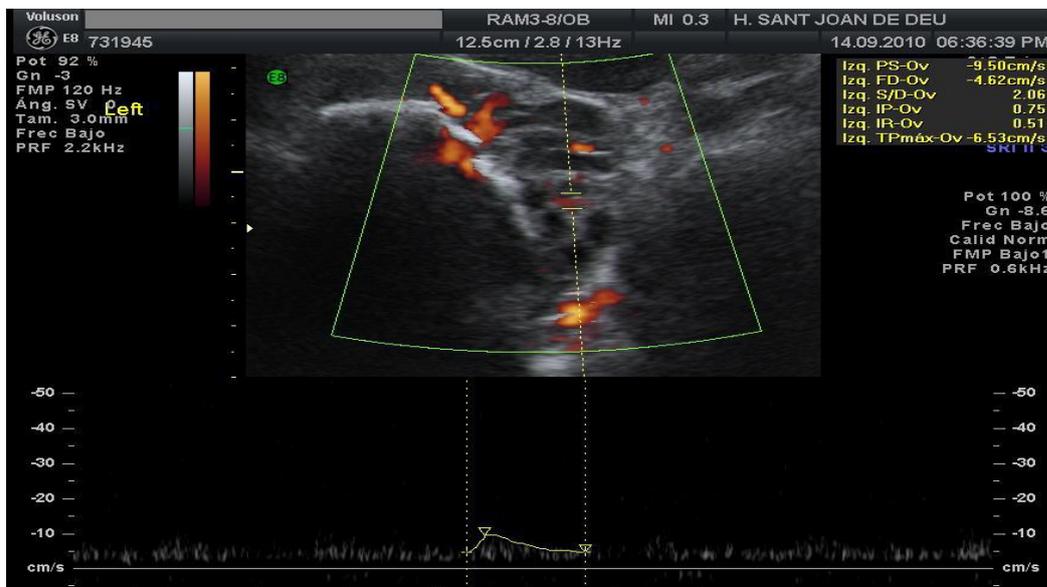


Figura 8. Estudio Doppler espectral de vaso intraovárico

Existen múltiples estudios con Doppler color espectral en mujeres con MOPQ y/o SOPQ, pero ninguno en adolescentes. El flujo sanguíneo del estroma ovárico está aumentado en los ovarios poliquísticos, los cuales presentan un IR de arteria ovárica bajo²⁰⁴⁻²⁰⁸. Esta hipótesis ha sido confirmada ampliamente con el sistema Doppler bidimensional pero no con el estudio Power Doppler tridimensional (3DPD).

Además, el IR de la arteria ovárica se correlaciona de forma inversa con el índice LH/FSH^{205,209,210}.

Las mujeres con SOPQ tienen una PSV de arteria ovárica mayor que las mujeres sin SOPQ^{211,212}. Sin embargo, hay discrepancias sobre el IP de la arteria ovárica. Para Aleem *et al* (1996)²¹¹ y Mala *et al* (2009)²⁰⁷, el IP de arteria ovárica es menor en mujeres con SOPQ. Para Zaidi *et al* el IP de arteria ovárica es similar en mujeres con y sin SOPQ²¹².

En cuanto a las características de la arteria uterina, el IP es mayor en mujeres con SOPQ^{205,207} y se correlaciona de forma positiva con los niveles de D4-A²⁰⁵, el índice LH/FSH^{205,207} y con el VO²⁰⁷. El IR de la arteria uterina es mayor en mujeres con SOPQ y se correlaciona de forma negativa con el índice LH/FSH²⁰⁷.

Todos estos datos sugieren que el estudio Doppler pulsado puede ser de gran utilidad para mejorar el diagnóstico de MOPQ y para aportar más información sobre la fisiopatología del SOPQ.

3.5.2 ESTUDIO "MAPA COLOR" CON DOPPLER CONVENCIONAL

Otra manera de usar el Doppler color es analizando la situación de la vascularización dentro del ovario²¹³ y la cantidad de ésta medida semicuantitativamente²¹⁴. Sería similar a la ecografía 2D pero aplicado a la interpretación del color Doppler convencional.

Es una valoración subjetiva y es una técnica residual ya que tiene muchas limitaciones (equipo dependiente y operador dependiente).

3.5.3 ESTUDIO “MAPA COLOR” CON POWER DOPPLER (PD)

La tecnología de PD surge para cubrir las limitaciones de la ecografía 2D y la técnica mapa color con Doppler convencional.

Mide la densidad del flujo sanguíneo (cantidad de sangre) a través de la amplitud de la onda que “vuelve” al transductor²¹⁵.

Es una técnica ángulo independiente, es más reproducible que las técnicas anteriores y no se ve afectada por la ganancia de la máquina permitiendo visualizar mejor los límites de la pared del vaso.

Dentro de sus limitaciones está su subjetividad, la falta de información direccional del flujo, la falta de información de la velocidad, y que es más artefactable por los movimientos de la sonda o del paciente²¹⁶.

3.6 UTILIDAD DE LA ECOGRAFÍA EN EL SOPQ DE LA ADOLESCENCIA.

La ecografía se podría utilizar como marcador precoz de SOPQ en caso que se aceptase que la MOPQ se asocia a un mayor riesgo de desarrollar el SOPQ.

Un diagnóstico precoz del SOPQ permitiría aplicar medidas de forma temprana para minimizar los efectos adversos relacionados con el síndrome metabólico.

Otra aplicación de la ecografía y el estudio Doppler sería la monitorización del tratamiento del SOPQ. Según Battaglia *et al* (1998), en mujeres con SOPQ tratadas se observa una disminución del VO, del número

de folículos periféricos, de la vascularización del estroma ovárico y del IP de la arteria uterina²¹⁷.

Existen, sin embargo, varios aspectos a tener en cuenta a la hora de realizar la ecografía en adolescentes:

- 1) Todos los estudios actuales exceptuando los de Adams están basados en la vía transvaginal, pero en la mayoría de adolescentes no se puede utilizar esta vía. La vía transabdominal es la alternativa en las adolescentes asumiendo que en un 16% de las exploraciones no se verán los dos ovarios⁵⁸.
- 2) El VO adquiere su mayor valor 1,25-3,8 años postmenarquia lo que puede provocar una sobreestimación de los casos de MOPQ²¹⁸. La media del VO en adolescentes con ciclos menstruales regulares es de 7,6 cc \pm 2,5cc y la mayoría de estudios lo sitúan alrededor de 10cc^{175,182,197,219}.

4. ECOGRAFÍA OVÁRICA TRIDIMENSIONAL (3D)

4.1. ASPECTOS GENERALES

El primer ecógrafo tridimensional se presentó en París en 1989 (Voluson 350[®]). Su función se basa en el almacenamiento de imágenes bidimensionales paralelas y con una distancia de separación constante, de manera que se aporta una serie de datos (voxels) al ordenador que pueden ser manipulados con libertad después de lo que es la exploración en sí (*off line*). Aproximadamente un volumen se construía con 100-250 imágenes 2D separadas entre sí de 0,3-1mm con un tiempo de adquisición entre 15-20

segundos y un tiempo de reconstrucción menor a tres minutos. Actualmente los nuevos ecógrafos tienen integrado el sistema 3D y la captación volumétrica se hace en el momento de la exploración²⁰³.

4.2. NUEVAS APORTACIONES

1) Posibilidad de hacer cortes en todos los planos del espacio con un grosor menor que en la ecografía bidimensional (2D)

2) El *Mean Grey Value* (media del valor gris, MGv): es la media de la intensidad de los *vóxeles* grises. Se calcula automáticamente y representa de forma objetiva la densidad media del tejido y por tanto su ecogenicidad aparente. Permite cuantificar los quistes u otras lesiones ováricas atendiendo a su escala de grises. Es el mismo parámetro que en 2D se interpretaba subjetivamente como la ecogenicidad del estroma²²⁰.

3) Es manipulable las veces que se quiera off line y permite la rotación de la imagen en todos los planos del espacio²²¹.

4) El cálculo del VO a partir del sistema VOCAL (*Virtual Organ Computer-Aided Analysis*), tiene medidas más reproducibles tanto intra como interobservador: coeficientes de correlación intraclase e interclase de 0,95^{222,223}. Con la ecografía 2D los coeficientes de correlación intraclase e interclase son de 0,54 y 0,28 respectivamente²²⁴.

5) Tiene un tiempo de exploración menor que la 2D²²³.

6) Tiene más capacidad para visualizar los ovarios²²⁵ y dentro de éstos, de lesiones más pequeñas que las detectadas en 2D^{226,227}.

4.3 LIMITACIONES

1) Necesita ecógrafos y equipos informáticos más potentes, más rápidos y más caros con el fin de obtener un buen estudio final (adquisición, reconstrucción y representación), por lo que no está presente en la práctica clínica de todos los hospitales.

2) Necesita un entrenamiento específico con una curva de aprendizaje superior al 2D y conocimiento de *software* informático específico.

3) En caso de estructuras móviles la adquisición se artefacta con facilidad, y si se reduce el tiempo de adquisición se pierde calidad. También se puede ver artefactado por estructuras móviles cercanas (vasos ilíacos)²²⁸.

4) Los criterios ecográficos de MOPQ de Balen están basados en la ecografía 2D. Hay pocos estudios sobre la MOPQ realizados con la ecografía 3D. Uno de ellos, el realizado por Allemand *et al* en el 2006, propone utilizar criterios diferentes con la ecografía 3D²²⁹. Sheffer *et al* en el 2002 demuestran que la información del número de folículos es diferente según si se utiliza la ecografía 2D o 3D. Encuentra una diferencia de 1,6 folículos más cuando se utiliza la ecografía 3D. Estas diferencias se incrementan a medida que el número total de folículos es mayor²³⁰. En base a estos hallazgos y a los datos de su estudio, Allemand *et al* proponen cambiar el criterio de MOPQ basado en el número de folículos: ≥ 20 folículos si se usa la ecografía 3D transvaginal y ≥ 18 si se usa la ecografía 2 transvaginal. La sensibilidad es del 70% y la especificidad del 100%²²⁹.

4.4 INTEGRACIÓN DEL ESTUDIO POWER DOPPLER A LA ECOGRAFÍA TRIDIMENSIONAL

4.4.1 ASPECTOS GENERALES

El Power Doppler tridimensional (3DPD) comparte todas las características de los sistemas 3D y de los sistemas de Power Doppler, es por tanto el método diagnóstico no invasivo que consigue una representación gráfica más exacta de la vascularización de un órgano^{231,232}.

El desarrollo del PD se hace a mediados de la década de los noventa tanto a nivel ginecológico como a nivel de otros órganos, y su aplicación conjunta con el 3D se hace a partir del año 2000²³³. Los primeros estudios que definen los parámetros de normalidad de los genitales internos usando la tecnología 3DPD se publican en el 2002²³⁴.

El sistema Power Doppler es superior al Doppler color, presenta una mayor sensibilidad especialmente en situaciones donde el flujo sanguíneo es bajo²³⁵, no es dependiente de ángulo y respecto a los anteriores sistemas de cuantificación de flujo sanguíneo, el 3DPD permite una mejor visualización de los pequeños vasos²³⁶.

4.4.2 SISTEMA DE CUANTIFICACIÓN DEL 3DPD

Actualmente el método más utilizado para cuantificar la vascularización es el 3DPD-VOCAL (figuras 9, 10 y 11).

Este sistema define un volumen con formas geométricas clásicas (esferas o cubos) o bien con delineación manual en caso de estructuras irregulares y dentro de este volumen se comparan los voxeles de color con los voxeles de blanco/negro, eso permite calcular un valor medio de grises (MGV) y unos índices de vascularización que definiremos a continuación. Hasta la fecha, dadas las diferentes situaciones clínicas y la novedad de la técnica

todavía no se han establecido puntos de corte de referencia para la valoración de la vascularización del ovario en caso de MOPQ.

Índice de vascularización (IV): número de voxeles de color/ (voxeles totales-voxeles de fondo). Representa el número de voxeles color en el cubo e indica el número de vasos. Se dimensiona en porcentaje. Es muy útil para diagnosticar situaciones con mucha vascularización (inflamación, quistes en segunda fase del ciclo, etc.) o poca vascularización (pseudoquistes). Los voxeles color no representan estrictamente el número de vasos pero se ha visto que tiene una buena relación con la *Mean Vascular Density* (MVD) en estudios histológicos²³⁷.

Índice de flujo (IF): vóxeles color promediados según su intensidad/vóxeles color. No indica perfusión, es adimensional y su rango es entre 0-100. Es muy útil en la caracterización de estructuras con mucha intensidad de flujo (endometrio, ovarios estimulados, etc.) El IF representa una relación matemática muy compleja y no siempre lógica.

Los estudios recientes proponen el cambio de terminología por “Índice de potencia” ya que este índice no mide flujo propiamente dicho sino la señal media del Power Doppler de una determinada zona.

Índice de Flujo-Vascularización (IVF): vóxeles color promediados según su intensidad/ (vóxeles totales-vóxeles de fondo). Combina ambos índices previos y es adimensional. Se obtiene multiplicando entre sí los índices anteriores y dividiéndolo entre 10.

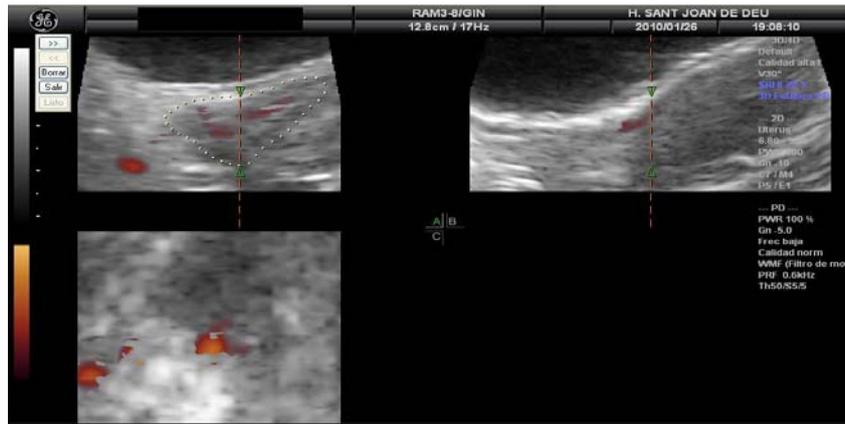


Figura 9. Secuencia de cálculo de volumen e índices vasculares con 3DPD-VOCAL

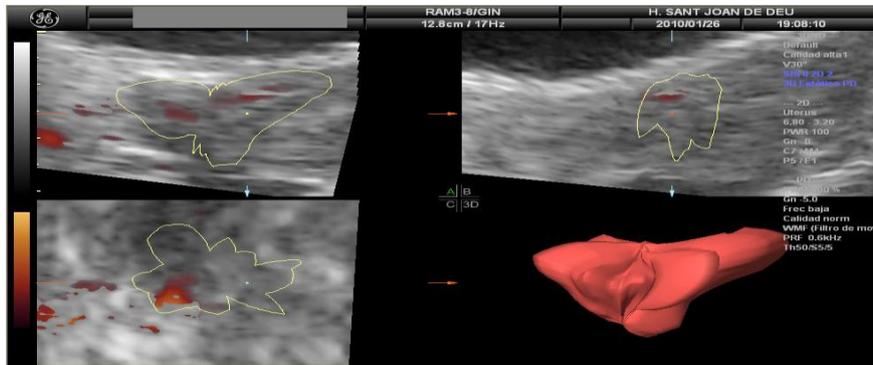


Figura 10. Secuencia de cálculo de volumen e índices vasculares con 3DPD-VOCAL



Figura 11. Secuencia de cálculo de volumen e índices vasculares con 3DPD-VOCAL

4.4.3 APLICACIONES Y LIMITACIONES

El sistema 3DPD se ha utilizado en diferentes aplicaciones dentro del ámbito ginecológico: determinación de índices de vascularización en situaciones basales de los genitales¹⁶⁶ y en la fecundación in vitro como predictor de la respuesta a la terapia hormonal^{206,238}.

Se ha visto que la técnica 3DPD-VOCAL es reproducible para los tres índices con unos valores de ICC intraobservador superiores al 0,9 (si bien hay autores que discrepan en algún índice en concreto^{228,239}); además el ICC interobservador entre expertos ecografistas y especialistas no ecografistas no varía mucho, por lo que es una técnica a priori generalizable a cualquier hospital^{222,240}.

Los índices de vascularización tridimensionales reflejan la vascularización de una determinada zona en un determinado momento, y además lo que analizan está en constante cambio, es por eso que están sujetos a sesgos relacionados con estos dos conceptos, tiempo y movimiento.

El PD es muy sensible al movimiento. Es posible reducir su sesgo con inmovilización de la sonda ecográfica y/o pidiéndole a la paciente que no se mueva. El tiempo es más difícil de controlar; la adquisición del volumen se realiza durante la sístole y la diástole, y es de suponer que el flujo es más alto durante la sístole. En el caso de la ecografía 3D se acepta que durante el ciclo cardíaco y hablando de red capilar ambos fenómenos se compensan mutuamente y al final la adquisición de volumen representa una media real de la vascularización²⁴¹.

Las limitaciones específicas de la técnica de delineación manual están basadas en la inclusión de vasos y estructuras que no deberían constar como

los vasos ilíacos (tienen mucho IF) y en el uso de tiempos de adquisición cortos (se pierde información de los vasos más pequeños).

4.5. APORTACIONES DE LA ECOGRAFÍA 3D Y DEL ESTUDIO POWER DOPPLER TRIDIMENSIONAL (3DPD) AL SOPQ/MOPQ

La ecografía 3D permite una mayor precisión en el cálculo del VO y la vascularización, y es una herramienta objetiva para valorar la ecogenicidad del estroma ovárico a partir de la evaluación del MG^V²⁴². Lam (2006) concluye que la ecografía tridimensional es actualmente la mejor herramienta para el estudio del ovario y su morfología porque facilita la medición cuantitativa de la ecogenicidad total del ovario y del estroma, el volumen, y el flujo sanguíneo, teniendo en cuenta no sólo un plano del espacio sino el órgano en su totalidad²⁴³.

Los datos existentes sobre la MOPQ/SOPQ utilizando la ecografía 3D son más limitados que los aportados por la ecografía 2D:

- 1) Volumen del estroma: se calcula restando al VO total el volumen folicular total. Kyei-Mensah *et al* (1998) demostró que tanto el VO como el volumen estromal estaban aumentados en mujeres con SOPQ y en mujeres con ciclos menstruales regulares pero con MOPQ¹⁹². Lam en el 2007 también encuentra que las mujeres con SOPQ presentan un mayor volumen estromal²⁴⁴.
- 2) Flujo sanguíneo ovárico: mientras que hay autores que no encuentran diferencias en los índices de vascularización con 3DPD entre las mujeres con SOPQ y las mujeres sanas^{242,245,246}, otros encuentran diferencias en los tres índices del 3DPD (IVF, IF e IV)²¹⁰ y

otros sólo en el IVF e IV^{207,244}. Lam además demuestra que dentro de las mujeres con SOPQ, las mujeres con hirsutismo y las mujeres con un peso normal presentaban mayores índices de vascularización que las mujeres no hirsutas y las mujeres obesas, respectivamente²⁴⁴.

- 3) VO: las mujeres con SOPQ presentan un mayor VO según Pan *et al* (2002)²¹⁰ y Lam *et al* (2007)²⁴⁴, pero no existen diferencias según Ng *et al* (2005)²⁴⁵. Éste último estudio se realizó con población china.
- 4) Ecogenicidad estromal: Jarvela *et al* (2002) y Lam *et al* (2007) son los principales autores que han estudiado la ecogenicidad del estroma con la ecografía 3D. Ninguno demostró que las mujeres con SOPQ presentasen una mayor ecogenicidad del estroma^{242,244}.
- 5) Número de folículos: Ng *et al* (2005) en un estudio realizado en población china con SOPQ demostró que las mujeres con SOPQ tenían un mayor número de folículos (38,5 versus 12)²⁴⁵.
También en población caucásica se demostró el aumento del número de folículos antrales en mujeres con SOPQ respecto a mujeres sanas²⁴⁴.
- 6) Asociaciones con alteraciones endocrinológicas: los pocos estudios realizados con 3D presentan resultados divergentes. Kyei-Mensah *et al* (1998) demuestran en su estudio una correlación positiva entre el volumen estromal y los niveles de D4-A¹⁹²; Nardo *et al* (2002) no encuentra ninguna asociación entre el volumen estromal y las alteraciones endocrinológicas propias del SOPQ²⁴⁷.

Existe una gran controversia acerca del diagnóstico de MOPQ/SOPQ en la edad adulta tanto con el uso de ecografía 2D como 3D. La evidencia para las

adolescentes es todavía menor. Nuestro estudio pretende estudiar la morfología ovárica (con ecografía 2D y 3D) y diferentes parámetros bioquímicos relacionados con el SOPQ y comparar sus resultados entre pacientes sanas y con antecedente de PP (ambos grupos en la postmenarquia inmediata)

HIPÓTESIS

1) Si las adolescentes con antecedente de pubarquia precoz tienen más riesgo de desarrollar síndrome de ovario poliquístico en el futuro y la morfología de ovario poliquístico es un marcador precoz del mismo, la prevalencia de morfología de ovario poliquístico debería ser mayor en las pacientes con antecedente de pubarquia precoz.

2) La presencia de morfología de ovario poliquístico en el síndrome de ovario poliquístico depende del peso al nacimiento: el peso bajo para la edad gestacional no se asocia a morfología de ovario poliquístico, mientras que el peso elevado para la edad gestacional sí se asocia a morfología de ovario poliquístico.

3) Los niveles de hormona antimulleriana están relacionados con el número de folículos ováricos. La presencia de morfología de ovario poliquístico se asocia a niveles más elevados de hormona antimulleriana.

4) La medida del volumen ovárico usando la ecografía tridimensional y delineación manual con el sistema VOCAL (*Virtual Organ Computer-Aided Analysis*), es más reproducible que usando la ecografía bidimensional.

5) Los índices vasculares tanto bidimensionales como tridimensionales son más elevados en adolescentes con morfología de ovario poliquístico y/o antecedentes de pubarquia precoz.

OBJETIVOS

1. Conocer la prevalencia de morfología de ovario poliquístico en las adolescentes con/sin antecedente de pubarquia precoz de nuestro entorno.

2. Relacionar el hallazgo de morfología de ovario poliquístico con el peso al nacimiento.

3. Relacionar el hallazgo de morfología de ovario poliquístico con los niveles de hormona antimülleriana.

4. Comparar el volumen ovárico obtenido con ecografía bidimensional y el obtenido con la ecografía tridimensional y relacionar el volumen ovárico con parámetros clínicos y bioquímicos.

5. Comparar los índices vasculares bidimensionales y tridimensionales de las adolescentes con y sin antecedente de pubarquia precoz, y el de las adolescentes con y sin morfología de ovario poliquístico.

METODOLOGÍA

4. METODOLOGÍA

4.1. PACIENTES

El cálculo del tamaño muestral se ha realizado en base a la hipótesis principal del estudio: la comparación de la prevalencia de MOPQ entre el grupo de adolescentes post menárquicas con y sin antecedente de PP. Considerando una prevalencia de MOPQ en adolescentes sin PP del 20% basada en literatura previa²⁴⁸, se necesitará un total de 60 individuos para observar una prevalencia del 50% en el grupo de adolescentes con antecedente de PP. El nivel de seguridad será del 95% y la potencia del 80%.

El reclutamiento de pacientes se ha realizado en el Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona (HSJD) desde Enero del 2009 hasta Septiembre 2010.

Grupo de adolescentes sin antecedente de PP:

Criterios de inclusión:

Adolescentes sin antecedente de PP que en el momento del estudio tengan entre 12-15 años.

Menarquia entre 6-24 meses antes de la recogida de datos.

Raza Caucásica.

Criterios de exclusión:

Pacientes o tutores que rechazan participar en el estudio.

Antecedente de diabetes gestacional o diabetes mellitus (DM) en algún familiar de primer grado.

Edad gestacional \leq 36 semanas.

Antecedente de PP.

Enfermedades cardíacas, renales, pulmonares, neurológicas o alteraciones cromosómicas.

Enfermedades endocrinológicas exceptuando las alteraciones tiroideas compensadas.

Índice de masa corporal (IMC) $>$ p97 para la edad

Ausencia de ciclo menstrual durante tres o más meses

Tratamiento hormonal en los seis meses previos

Grupo de adolescentes con antecedente de PP:

Criterios de inclusión:

Adolescentes diagnosticadas de PP (desarrollo del vello púbico antes de los ocho años) y seguidas en nuestro centro con una edad entre 12-16 años en el momento del estudio.

Menarquia entre 6-24 meses antes de la recogida de datos.

Raza Caucásica.

Criterios de exclusión:

Pacientes o tutores que rechazan participar en el estudio.

Antecedente de diabetes gestacional o DM en algún familiar de primer grado.

Edad gestacional \leq 36 semanas.

Enfermedades cardíacas, renales, pulmonares, neurológicas o alteraciones cromosómicas.

Enfermedades endocrinológicas exceptuando las alteraciones tiroideas compensadas y la PP.

IMC $>p97$ para la edad.

Tratamiento hormonal en los seis meses previos.

4.2. DISEÑO DEL ESTUDIO

Transversal

Prospectivo

Descriptivo

Simple ciego: el ecografista desconocía los antecedentes de las pacientes, y específicamente la existencia de historia de pubarquia precoz y el peso al nacimiento

4.3. EQUIPAMIENTO

4.3.1 UNIDAD DE ECOGRAFÍA.

El material ecográfico pertenece al Servicio de Ginecología-Obstetricia del Hospital Sant Joan de Déu.

La adquisición de imágenes y volúmenes se ha realizado con un ecógrafo Voluson Expert E8 con sonda abdominal 5Mhz. Software de trabajo GE Medical System 4D View[®] v.5.0. (GE Healthcare, Milwaukee, WI).

En la exploración ecográfica se localizaron los ovarios con ecografía B-mode usando los siguientes parámetros (Potencia 100%, Ganancia -1, Mapa

grises M5, Curva dinámica C7, Persistencia P2, Realce E2) se documentó el estudio con la ecografía bidimensional y tras esto se realizó una exploración con Doppler espectral y Power Doppler según los parámetros de MISUS (Potencia 100%, Ganancia 0,8, Frecuencia media, Calidad normal, Filtro pared B1, PRF 0,6). El estudio Doppler-espectral se hizo en un vaso intraovárico y en un vaso uterino.

Tras esto se realiza una captura volumétrica tridimensional con Power-Doppler usando el sistema VOCAL, los parámetros usados fueron el ángulo de volumen suficiente para englobar el ovario (nunca más de 40°), un umbral de 20, calidad A1 y mezcla del 100%.

4.3.2 LABORATORIO

Todos los parámetros analíticos han sido analizados en el laboratorio del Hospital Sant Joan de Déu con las siguientes técnicas:

- Glucosa: método enzimático con hexoquinasa (Roche Diagnostic System®);
- Insulina, testosterona, D4-A, S-DHEA, SHBG, LH, FSH, estradiol, IGF-1: inmunoquimioluminiscencia (IMMULITE 2000®, Diagnostic Products Corp, Los Angeles, CA, USA).
- HAM: inmunoensayo enzimático (Immunotech®, Marseille, Francia; referencia A16507).

4.4. CRONOLOGÍA

Inclusión de las adolescentes sin PP:

Se envían un total de 400 cartas de información (Anexo 1) sobre el estudio a aquellas adolescentes nacidas en el Hospital Sant Joan de Déu en los años de interés.

63 familias interesadas en participar en el estudio contactan con nosotros. Vía telefónica se les hace una breve encuesta acerca de antecedentes personales y familiares.

Si cumple los criterios de inclusión y no presenta ningún criterio de exclusión, se la cita en consultas entre los días 1-10 del ciclo menstrual. De las 63 familias que contactan con nosotros, 15 adolescentes presentan criterios de exclusión (amenorrea, DM1, DM en familiar de primer grado, diabetes gestacional, prematuridad, tratamiento hormonal).

Se cita a las 48 familias/adolescentes. Se vuelven a comprobar los criterios de inclusión y exclusión con la anamnesis y la exploración física. Siete adolescentes presentan un IMC > p97 para la edad y son excluidas del estudio. Los tutores legales de las 41 adolescentes firman el consentimiento para participar en el estudio. Se realiza una ecografía 2D transabdominal de todos los genitales internos, después un estudio Doppler-espectral del flujo uterino y ovárico, y finalmente una captura volumétrica tridimensional con Power-Doppler del ovario. Todas las ecografías han sido realizadas por el mismo explorador que es ciego sobre el grupo de inclusión de la paciente.

Tras la adquisición volumétrica se transfieren los datos del estudio con el estándar DICOM (Digital Imaging Communication in Medicine) a un disco duro

extraíble de transporte almacenando los volúmenes adquiridos como archivo de volumen cartesiano (*Vol) y las imágenes se almacenan comprimidas en formato *jpg²⁴⁹.

Una vez recogidos todos los casos se procede al estudio de los volúmenes tridimensionales con el software 4D View v7.0[®] (*General Electric Healthcare, Milwaukee, WI*).

Se estudiaron ambos ovarios por separado mediante el sistema VOCAL con delineación manual con rotaciones de 15° (total de 12 rotaciones por ovario).

En los días siguientes, siempre dentro de la fase folicular, se les cita para realizar la extracción sanguínea en ayunas a primera hora de la mañana.

Inclusión de las adolescentes con PP:

Se informa a las adolescentes seguidas por PP en el hospital del estudio. Todas aceptan participar en el estudio, pero sólo 21 son incluidas, ya que el resto están en tratamiento hormonal de algún tipo. El resto de cronología es idéntica al de las adolescentes sin PP.

4.5. VARIABLES ESTUDIADAS

- Anamnesis: de manera cuantitativa discreta se considera la edad de la paciente, la edad de la menarquia, la edad ginecológica y la edad gestacional (EG). El peso al nacimiento (PN) se registra como variable cuantitativa continua.

Se consideran variables cualitativas el tipo de ciclo menstrual en los últimos tres meses^{250,251}:

- 1) Regular: duración media de los ciclos entre 25 y 35 días, y con una variación menor de cinco días.
 - 2) Oligomenorrea: duración media de los ciclos >40 días
 - 3) Amenorrea: >180 días sin menstruación.
- Exploración física: se consideran variables cuantitativas continuas el peso, la talla, el IMC (peso (kg)/ talla² (m)²), la medida de la cintura y la cadera y el índice cintura/cadera (índice C/C).

De manera cualitativa se clasifica la presencia o no de signos de hiperandrogenismo. Se considera que una puntuación en la escala de Ferriman-Gallway ≥ 8 es sinónimo de hiperandrogenismo²⁵².

- Parámetros analíticos: índice neutrófilos/linfocitos (N/L), glucosa (Gluc), insulina (INS), colesterol total, factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), S-DHEA, D4-A, Testosterona total (T), FAI, SHBG, LH y FSH, estradiol, 17OHP, HAM. Todas se codifican como variables cuantitativas continuas.

El FAI es una estimación de la testosterona libre. Se calcula de la siguiente forma y no tiene unidades: $FAI = 100 \times (\text{testosterona total nmol/L} / \text{SHBG nmol/L})$.

A partir de los niveles de insulina (mU/L) y de glucosa (mg/dl) se estima la resistencia a la insulina a partir del método HOMA-IR (Homeostatic

assessment of insulina resistance) cuyo valor se obtiene aplicando la siguiente fórmula²⁵³:

$$\text{HOMA-IR} = (\text{Glucosa (mg/dl)} \times \text{Insulina (mU/L)}) / 405.$$

Un valor superior a 2 es considerado sinónimo de presencia de resistencia a la insulina. Cuanto mayor sea el índice, mayor será la resistencia.

- Parámetros ecográficos:

Ecografía B-mode del ovario (se estudian ambos ovarios por separado): se mide el ovario en los tres ejes del espacio (D1, longitudinal; D2, antero-posterior; D3, transversal) y se calcula el VO de cada ovario según la fórmula del elipsoide prolato ($D1 \times D2 \times D3 \times \pi / 6$). Todas las variables son cuantitativas continuas. Para el estudio estadístico se usa la media de los VO de ambos ovarios.

Se registra el número de folículos máximo en cada ovario en un plano (variable cuantitativa discreta) y se clasifica la localización de estos en variable cualitativa (periféricos, centrales o generalizados). Para el estudio estadístico se utiliza la media del número de folículos de ambos ovarios.

Se clasifica a la paciente como portadora o no de MOPQ según los criterios ecográficos de Balen aceptados en la reunión-consenso de la *ESHRE* en Rotterdam en el 2003²⁵²: 12 o más folículos de 2-9mm de diámetro en uno ambos ovarios y/o un VO > 10cc en uno o ambos ovarios. La presencia de un folículo dominante de ≥ 10 mm obliga a repetir la ecografía en el siguiente ciclo.

Ecografía B-mode útero: medida del útero en los tres ejes del espacio y cálculo posterior del volumen con la fórmula del elipsoide prolato. Se recoge también el grosor del endometrio. Se codifican como variables cuantitativas continuas.

Estudio Doppler espectral 2D: se miden los índices IP, IR y PSV de ambas arterias uterinas considerando la media de ambas para el análisis estadístico. Se calcula la onda de flujo de los vasos intraováricos considerando la media de ambos para el análisis estadístico. Todas las medidas se realizan en tres ocasiones y se considera la de mayor velocimetría y menor resistencia. Se registran los valores de manera cuantitativa continua.

Ecografía 3D (sistema VOCAL): cálculo del VO de cada ovario con el sistema VOCAL y delineación manual. Se registra como variable cuantitativa continua. Se registra el número de folículos > 2mm en cada ovario como variable cuantitativa discreta..Se usa la media de ambos VO para el análisis estadístico.

Se registra la presencia o no de MOPQ como una variable cualitativa. Se aplican los mismos criterios que los utilizados con la ecografía 2D (criterios de Balen del 2003).

Se registra el MGV de cada ovario como una variable cuantitativa continua.

Estudio 3DPD (sistema VOCAL): se registran los índices IV, IF e IVF de cada ovario como variables cuantitativas continuas y se realiza la media de los valores de ambos ovarios para el análisis estadístico.

4.6. ESTADÍSTICA

Todos los datos obtenidos y considerados como variables a estudio fueron almacenados y estudiados con el paquete de software estadístico SPSS v.15.0® (SPSS Inc, Chicago, IL).

4.6.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

De manera preliminar se realiza una valoración descriptiva de los valores de las variables descritas previamente.

Para las variables cualitativas, se calcularon el número de los casos y el porcentaje de los mismos.

Las variables cuantitativas estudiadas no se han considerado variables con distribución normal (esto se ha confirmado con la prueba de Kolmogorov-Smirnov), por este motivo los métodos estadísticos utilizados han sido: la mediana como estadístico de medida central, los percentiles 25 y 75 como estadísticos de posición, el rango o amplitud (diferencia entre el valor mínimo y el máximo) como estadístico de dispersión.

4.6.2 ESTADÍSTICA ANALÍTICA

El test de Chi-cuadrado no paramétrico se ha utilizado para comparar frecuencias. Si la frecuencia esperada en alguna casilla era menor de cinco, se ha sustituido el test de Chi-cuadrado por el test exacto de Fisher.

La comparación entre variables cuantitativas y las cualitativas se realizó usando el test de la U de Mann-Whitney para comparar dos grupos.

La comparación de medianas de dos variables cuantitativas se ha realizado con el test de Wilcoxon.

La existencia de correlación entre dos variables cuantitativas se ha valorado con la correlación de Pearson si el número de valores era superior o igual a 30. Si el número de valores era menor a 30 se ha utilizado el test de Spearman.

Se consideró un nivel de significación $p < 0,05$ para todos los tests empleados.

4.7. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio ha sido aprobado por parte del Comité de ética del HSJD.

A los padres se les envió un resumen del estudio junto con un documento de consentimiento. Las familias interesadas contactaban con el grupo investigador vía email o vía telefónica. Si se cumplían los criterios, los padres y la adolescente eran citados a consultas, donde se les explicaba de nuevo el diseño del estudio, y en caso de estar de acuerdo en participar, los padres firmaban el consentimiento delante de la adolescente.

4.8 FINANCIACIÓN

No se necesita financiación para la compra de equipamiento ecográfico ya que está presente en el servicio de Ginecología-Obstetricia del HSJD.

La financiación para el estudio de laboratorio se ha obtenido de una beca de Fin de Residencia de la Fundación Sant Joan de Déu, obtenida por las Dra. Lourdes Ibáñez y la Dra. Nuria Conde en Junio 2008.

No se contempla ningún beneficio económico para los investigadores o para las pacientes participantes en el estudio.

RESULTADOS

5. RESULTADOS.

5.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS ADOLESCENTES

El tamaño muestral final ha sido de 62 adolescentes: 41 sin antecedente de PP y 21 con antecedente de PP.

En las **Tablas 1, 2 y 3** se resumen las principales características de las 62 adolescentes.

En el caso de las variables cuantitativas, se expresan los resultados en forma de mediana y percentiles 25 y 75. En el caso de las variables cualitativas se expresan en forma de número de pacientes y %. En la última columna de las tablas se expresa la significación estadística de la comparación de los valores de las variables entre el grupo sin PP y el grupo con PP. Esto es válido para todas las tablas desde la 1 hasta la 7.

TABLA 1. PARÁMETROS CLÍNICOS

	TOTAL (62)	SIN PP (41)	CON PP (21)	p ^c
HIRSUTISMO (N/%)	12/ 19%	2 /4,9%	10 /47,6%	0,000^b
OLIGOMENORREA (N/%)	3/ 14,3%	3/ 14,3%	0	0
EDAD VISITA^a (años)	13,4 (13- 14,4)	13,3 (13-14)	14,3 (13,3-15)	<0,05^a
MENARQUIA (años)	12 (11,4-12,4)	12 (11,5-12,5)	12 (11,3-12,5)	>0,05 ^a
EDAD GINECOLÓGICA^a (meses)	18,5 (10,8-31)	16 (10-24,5)	27 (11,5-37)	<0,05^a
DEPN	-0,3 (-1,1- (0,5)	0 (-1,1- (0,5)	-0,8 (-1,5- (0,2)	>0,05 ^a
IMC (kg/m²)	21,4 (19,6-22,8)	21,4 (19,6-22,7)	21,8 (19,4- 23,3)	>0,05 ^a
DEIMC	0,4 (-0,2-(0,9)	0,4 (-0,2- (0,7)	0,5 (-0,5-(1,1)	>0,05 ^a
INDICE C/C	0,8 (0,8)	0,8 (0,8-0,9)	0,8 (0,8-0,8)	>0,05 ^a

N: número de pacientes; **DEPN:** desviación estándar del peso al nacimiento; **IMC:** índice de masa corporal; **DEIMC:** desviación estándar del IMC; **C/C:** cintura/cadera; **p:** significación estadística

^a U de Mann-Whitney

^b test exacto de Fisher

^c Significación estadística de las diferencias entre el grupo sin PP y el grupo con PP

* Criterio de exclusión

TABLA 2. PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

	TOTAL (62)	SIN PP (41)	CON PP (21)	p
INDICE N/L	1,4 (1,2-1,9)	1,4 (1,1-1,9)	1,6 (1,2- 1,9)	>0,05 ^a
IGF-1 (ng/ml)	496 (399-591)	480 (366-565)	545 (445-600)	>0,05 ^a
GLUCOSA (mg/dl)	92 (88-97)	93 (86-95)	90 (88-97)	>0,05 ^a
INSULINA (mU/L)	8,1 (5,9-10,6)	8,2 (5,9-10,7)	8,1 (5,6-10,2)	>0,05 ^a
INDICE G/I	12 (8,6-14,7)	12,1 (8,2-14,6)	11,4 (9,2- 16,6)	>0,05 ^a
HOMA-IR	1,8 (1,2-2,5)	1,96 (1,23-2,57)	1,80 (1,16-2,36)	>0,05 ^a
LDL (mg/dl)	82 (73-101)	82,5 (71-101,5)	82 (73,5-95,5)	>0,05 ^a
HDL (mg/dl)	57 (48-63)	57 (49-63,5)	57 (47- 61,5)	>0,05 ^a
TRIGLICÉRIDOS (mg/dl)	55 (45,8-85)	60 (50-87)	50 (44-78)	>0,05 ^a
TESTOSTERONA (ng/dl)	32 (20-47,5)	27,5 (20-45,3)	37 (24,5-59)	>0,05 ^a
FAI	2,8 (1,8-4,7)	2,3 (1,5-3,4)	4,7 (3-6,1)	<0,01 ^a
SHBG (nmol/L)	43 (30-54,3)	50 (40-64)	30 (26,5-44)	<0,01 ^a
D4-A (ng/dl)	218 (170,5-292,5)	171,9 (137,7- 284,4)	258 (201-335)	<0,01 ^a
S-DHEA (mcg/dl)	166 (105-207,5)	127,5 (81,3- 183,3)	177 (131,5-265,5)	<0,01 ^a
HAM (pmol/L)	1,80 (0,71-3,09)	1,95 (0,81-4,14)	1,07 (0,45-2,56)	>0,05 ^a

N/L: neutrófilos/ linfocitos; **IGF-1:** factor de crecimiento insulínico tipo 1; **G/I:** glucosa/insulina; **HOMA-IR:** *Homeostatic model assessment of insulin resistance*, modelo homeostático de resistencia a la insulina; **LDL:** *low density lipoprotein*, lipoproteína de bajo peso molecular; **HDL:** *high density lipoprotein*, lipoproteína de alto peso molecular; **FAI:** índice de andrógenos libres; **SHBG:** *sex hormone binding globulin*, globulina transportadora de hormonas sexuales; **D4-A:** androstendiona; **S-DHEA:** sulfato de dehidroepiandrosterona; **HAM:** hormona antimulleriana; **p:** significación estadística.

^a U de Mann-Whitney

^b Significación estadística de las diferencias entre el grupo sin PP y el grupo con PP

TABLA 3. PARÁMETROS ECOGRÁFICOS

	TOTAL (62)	SIN PP (41)	CON PP (21)	p*
MOPQ CON 2D (N/%)	13 (21%)	7 (17,1%)	6 (28,6%)	0,334 ^f
MOPQ CON 3D (N/%)	28 (45%)	17 (41,5%)	11 (52,4%)	0,414 ^g
VU 2D (cm³)	3,68 (2,77-5,01)	3,7 (2,8-5,1)	3,9 (2,7- 5,1)	>0,05 ^e
VO 2D (cm³)	4,88^h (3,26-6,97)	4,5^a (3,2-6,8)	5,4^c (3,4-8)	>0,05 ^e
GROSOR ENDOMETRIO (mm)	5,07 (3,61-8,46)	5,2 (3,7-10,5)	5,0 (3,2- 7,0)	>0,05 ^e
IP a. ovárica	1,20 (0,90-1,72)	1,3 (0,9- 1,9)	1,2 (1-1,5)	>0,05 ^e
IR a. ovárica	0,72 (0,58-0,86)	0,7 (0,6- 0,9)	0,7 (0,6-0,8)	>0,05 ^e
PSV a. ovárica (cm/s)	15,64 (11,35-20,28)	16,6 (11,6- 21,6)	13,3 (11,2- 18)	>0,05 ^e
IP a. uterina	2,37 (1,93-3,13)	2,4 (2-3,1)	2,3 (1,8-3,7)	>0,05 ^e
IR a. uterina	0,93 (0,86-0,97)	0,9 (0,8-1)	0,9 (0,9-1)	>0,05 ^e
PSV a. uterina (cm/s)	33,72 (24,38-39,65)	33,8 (23-38,3)	33,7 (27,1- 45,8)	>0,05 ^e
VO 3D (cm³)	6,62ⁱ (4,76-9,88)	6,1^b (4,6-3,1)	7,9^d (5,3- 12,8)	>0,05 ^e
IV	0,98 (0,4-1,84)	1,3 (0,4-3,1)	0,7 (0,4-1,1)	>0,05 ^e
IF	25,5 (22,7-27,1)	25,1 (22-26,6)	26,7 (24,1-27,6)	>0,05 ^e
IVF	0,29 (0,13-0,55)	0,36 (0,14-0,64)	0,19 (0,10-0,31)	0,038^e
MGV	34,57 (25,29-41,65)	32,2 (25,6- 41,4)	35,2 (22,5- 43,7)	>0,05 ^e
NUMERO FOLÍCULOS	4 (2-6)	4 (2-5)	5 (3-6)	>0,05 ^e

N: número de pacientes; **VU 2D:** volumen uterino medido con ecografía bidimensional; **VO 2D:** volumen ovárico con ecografía bidimensional; **a. ovárica:** arteria ovárica; **a. uterina:** arteria uterina; **IR:** índice de resistencia; **IP:** índice de pulsatilidad; **PSV:** pico de velocidad sistólica; **IV:** índice de vascularización; **IF:** índice de flujo; **IVF:** índice vascularización-flujo; **MVG:** *mean grey value*; **p:** significación estadística.

a vs b: p= 0,005 (test de Wilcoxon)

c vs d: p=0,016 (test de Wilcoxon)

h vs i: p=0,000 (test de Wilcoxon)

e: U de Mann- Whitney

f: Estadístico exacto de Fischer

g. Chi cuadrado de Pearson

* Significación estadística de las diferencias entre el grupo sin PP y el grupo con PP

La prevalencia de MOPQ tanto utilizando la ecografía 2D como la 3D es similar en los dos grupos de adolescentes.

La prevalencia de MOPQ con ecografía 2D en adolescentes eumenorreicas (n=59) es de 18,6%. Usando la ecografía 3D es de 44,1%.

El VO medido con ecografía 3D es mayor que el medido con ecografía 2D en el total de las adolescentes y también en los dos subgrupos: adolescentes con y sin antecedente de PP.

El VO, medido con ecografía 2D o 3D, no es diferente entre las adolescentes con y sin antecedente de PP.

No hay diferencias en los índices vasculares entre el grupo con y sin PP.

5.2 CARACTERÍSTICAS DE LAS ADOLESCENTES CON Y SIN MOPQ CON LA ECOGRAFÍA 2D

5.2.1 PARÁMETROS CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS

Se resumen los datos en la tabla 4

TABLA 4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS DE LAS ADOLESCENTES SIN Y CON MOPQ EN LA ECOGRAFÍA 2D

	SIN MOPQ EN 2D (49)	CON MOPQ EN 2D (13)	p [*]
HIRSUTISMO (N/%)	8 (16%)	4 (31%)	>0,05 ^a
EDAD GINECOLÓGICA (meses)	19 (11-31)	16 (10-29)	>0,05 ^b
DEPN	-0,3 (-1,2- (0,4))	-0,7 (-1,1- (0,8))	>0,05 ^b
IMC (kg/m²)	21,4 (19,6-23,1)	21 (19,4- 22,3)	>0,05 ^b
DEIMC	-0,3 (-1,2-(0,4))	-0,7 (-1,1- (0,9))	>0,05 ^b
ÍNDICE C/C	0,80 (0,80-0,81)	0,80 (0,80-0,83)	>0,05 ^b
ÍNDICE N/L	1,4 (1,2-1,8)	1,3 (1-2,2)	>0,05 ^b
ÍNDICE G/I	11,7 (8,5-14,4)	13 (8,8-17,7)	>0,05 ^b
HOMA-IR	1,83 (1,23-2,53)	1,70 (1,13-2,66)	>0,05 ^b
TRIGLICÉRIDOS (mg/dl)	55 (45,5-86,5)	57 (46,5-98,5)	>0,05 ^b
TESTOSTERONA (ng/dl)	29 (20-46)	38 (22-60)	>0,05 ^b
FAI	2,5 (1,7-4,3)	4,6 (3,4- 5,2)	0,02^b
SHBG (nmol/L)	44 (35,5- 60,5)	37 (22,5-50)	>0,05 ^b
D4-A (ng/dl)	206,3 (147,6- 292,8)	249,3 (171,5-295)	>0,05 ^b
S-DHEA (mcg/dl)	148 (86,8- 206,2)	166 (130- 211)	>0,05 ^b
HAM (pmol/L)	1,55 (0,66-2,73)	2,25 (0,95- 8,11)	>0,05 ^b

DEPN, desviación estándar del peso al nacimiento; **IMC**: índice de masa corporal; **DEIMC**: desviación estándar del IMC; **C/C**: cintura/cadera; **N/L**, Neutrófilos/ Linfocitos.; **G/I**: glucosa/insulina; **IGF-1**, Factor de crecimiento insulínico tipo 1; **HOMA-IR**, *Homeostatic model assessment of insulin resistance*, modelo homeostático de resistencia a la insulina; **FAI**: índice de andrógenos libres; **SHBG**: *sex hormone binding globulin*, globulina transportadora de hormonas sexuales; **D4-A**: androstendiona; **S-DHEA**: forma sulfatada de dehidroepiandrosterona; **HAM**: hormona antimülleriana; **p**: significación estadística.

^a Test exacto de Fischer

^b U de Mann-Whitney)

* Significación estadística de las diferencias entre el grupo sin MOP y el grupo con MOPQ

No existen diferencias en el PN entre las adolescentes con y sin MOPQ diagnosticada con 2D.

No existen diferencias en los niveles de HAM entre las adolescentes con y sin MOPQ según la ecografía 2D.

5.2.2 PARÁMETROS ECOGRÁFICOS

Se resumen los datos en la tabla 5.

TABLA 5. CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS DE LAS ADOLESCENTES SIN Y CON MOPQ EN LA ECOGRAFÍA 2D

	SIN MOPQ EN 2D (49)	CON MOPQ EN 2D (13)	p [*]
VU 2D (cm³)	3,6 (2,8-4,9)	4,5 (2,6- 5,3)	>0,05 ^a
VO 2D* (cm³)	4,2 (3,1-5,8)	11,4 (7,4- 14,7)	0,000^a
GROSOR ENDOMETRIO** (mm)	4,7 (3,2- 6,6)	7,6 (4,6- 11,5)	0,041^a
NÚMERO FOLÍCULOS	4 (2-5)	5 (2,5-6)	>0,05 ^a
IP a. ovárica	1,2 (0,9- 1,8)	1,1 (0,9- 1,6)	>0,05 ^a
IR a. ovárica	0,7 (0,6-0,9)	0,7 (0,6-0,8)	>0,05 ^a
PSV a. ovárica (cm/s)	15,4 (11,6- 20,9)	16,4 (10,9-20,1)	>0,05 ^a
IP a. uterina	2,5 (2- 3,2)	2 (1,9- 2,7)	>0,05 ^a
IR a. uterina	0,92 (0,85- 0,98)	0,93 (0,86-0,96)	>0,05 ^a
PSV a. uterina (cm/s)	33,5 (24- 39,4)	34,6 (24,8- 41,5)	>0,05 ^a

VU 2D: volumen uterino medido con ecografía 2D; **VO 2D:** volumen ovárico medido con ecografía 2D; **a. ovárica:** arteria ovárica; **a. uterina:** arteria uterina, **IR:** índice de resistencia; **IP:** índice de pulsatilidad; **PSV:** pico de velocidad sistólica; **IV:** índice de vascularización; **IF:** índice de flujo; **IVF:** índice vascularización-flujo; **p:** significación estadística.

^a U de Mann-Whitney

* Significación estadística de las diferencias entre el grupo sin MOP y el grupo con MOPQ

No hay diferencias en los índices de vascularización del estudio Doppler espectral entre las adolescentes con MOPQ y las que no presentan MOPQ.

El VO y el grosor del endometrio son mayores en las adolescentes con MOPQ.

5.3 CARACTERÍSTICAS DE LAS ADOLESCENTES CON Y SIN MOPQ UTILIZANDO LA ECOGRAFÍA 3D.

5.3.1 PARÁMETROS CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS

Los datos se resumen en la tabla 6.

No hay diferencias en el PN entre las adolescentes con y sin MOPQ según la ecografía 3D.

Las adolescentes con MOPQ en la ecografía 3D presentan niveles más elevados de HAM.

5.3.2 PARÁMETROS ECOGRÁFICOS

Los datos se resumen en la tabla 7.

TABLA 6. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS DE LAS ADOLESCENTES SIN Y CON MOPQ EN LA ECOGRAFÍA 3D

	SIN MOPQ EN 3D (34)	CON MOPQ CON 3D (28)	p*
Hirsutismo (N/%)	6 (17,6%)	6 (21,4%)	>0,05 ^a
EDAD GINECOLÓGICA (meses)	18,5 (11,6- 30,3)	17,5 (10-32,8)	>0,05 ^b
DEPN	-0,5 (-1,2- (0,5)	-0,55 (- 1,1-(0,2)	>0,05 ^b
IMC (kg/m ²)	21,7 (19,6- 23,5)	21 (19,2- 22,1)	>0,05 ^b
DEIMC	0,6 (-0,2-(1,2))	0,1 (-0,4-(0,6)	>0,05 ^b
ÍNDICE C/C	0,80 (0,80- 0,81)	0,80 (0,80-0,85)	>0,05 ^b
ÍNDICE N/L	1,4 (1,1-1,7)	1,6 (1,2- 2)	>0,05 ^b
ÍNDICE G/I	11,4 (8,4- 16,9)	12,3 (8,5- 14,1)	>0,05 ^b
HOMA-IR	1,82 (1,17-2,53)	1,88 (1,34-2,58)	>0,05 ^b
TRIGLICÉRIDOS (mg/dl)	54,5 (45,8-79,3)	56 (44,8- 106,3)	>0,05 ^b
TESTOSTERONA (ng/dl)	30,5 (20-46)	32 (20-52)	>0,05 ^b
FAI	2,6 (1,8- 4,5)	2,9 (1,7- 4,8)	>0,05 ^b
SHBG (nmol/L)	43 (30-57)	43 (30-54)	>0,05 ^b
ANDROSTENDIONA (ng/dl)	189,1 (137,5- 282,7)	252 (171- 293)	>0,05 ^b
HAM (pmol/L)	1,08 (0,52-2,08)	2,54 (1,09- 6,10)	0,01 ^b

N: número de adolescentes; **DEPN:** desviación estándar del peso al nacimiento; **DEIMC:** desviación estándar del IMC; **Edad ginecológica:** edad visita-edad de la menarquia; **N/L:** neutrófilos/ linfocitos.; **G/I:** glucosa/insulina; **HOMA-IR:** *Homeostatic model assessment of insulin resistance*, modelo homeostático de resistencia a la insulina; **FAI:** índice de andrógenos libres; **SHBG:** *sex hormone binding globulin*, globulina transportadora de hormonas sexuales; **HAM:** hormona antimülleriana; **p:** significación estadística.

^a Test exacto de Fischer

^b U de Mann- Whitney

* Significación estadística de las diferencias entre el grupo sin MOP y el grupo con MOPQ

TABLA 7. CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS DE LAS ADOLESCENTES
SIN Y CON MOPQ EN LA ECOGRAFÍA 3D

	SIN MOPQ EN 3D (34)	CON MOPQ CON 3D (28)	p [*]
VO 3D*(cm³)	4,9 (3,5- 6,1)	10,4 (8,8-13)	0,000^a
NÚMERO FOLICULOS	3,5 (2-5)	5 (2,3-6)	>0,05 ^a
MGV	32,8 (22,7- 39,3)	36,2 (26,9. 44,7)	>0,05 ^a
IV	0,83 (0,47- 1,53)	1,17 (0,39- 2,8)	>0,05 ^a
IF	24,8 (22-26,2)	26,6 (23- 27,6)	>0,05 ^a
IVF	0,29 (0,14- 0,45)	0,31 (0,11-0,74)	>0,05 ^a

VO 3D: volumen ovárico con ecografía tridimensional; **MGV:** *mean grey value*; **IV:** índice de vascularización; **IF:** índice de flujo; **IVF:** índice vascularización-flujo.

^a U de Mann- Whitney

* Significación estadística de las diferencias entre el grupo sin MOP y el grupo con MOPQ

No hay diferencias en la vascularización ovárica entre las adolescentes con MOPQ y sin MOPQ diagnosticada con la ecografía 3D.

5.4. COMPARACIÓN DE LA MOPQ CON 2D Y 3D

De las 62 adolescentes un total de 13 son diagnosticadas de MOPQ con la ecografía 2D (21%), mientras que con la ecografía 3D son diagnosticadas 28 (45,2%). Estas diferencias son estadísticamente significativas (Tabla 8).

TABLA 8. COMPARACIÓN DE LA PREVALENCIA DE MOPQ CON ECOGRAFÍA 2D Y CON ECOGRAFÍA 3D

			MOPQ CON 3D		TOTAL
			NO	SI	
MOPQ CON 2D	NO	Recuento	31	18	49
		%	91,2%	64,3%	79,0%
	SI	Recuento	3	10	13*
		%	8,8%	35,7%	21,0%
TOTAL		Recuento	34	28*	62
		%	100,0%	100,0%	100,0%

* $p= 0,010$ (Chi-Cuadrado de Pearson)

Sólo hay una adolescente, del total de 62, con un número de folículos de 12. Esta adolescente pertenece al grupo de las que tienen antecedente de PP. Ninguna otra paciente presenta más de 12 folículos.

5.5. ESTUDIO DEL VOLUMEN OVÁRICO

5.5.1 ECOGRAFÍA 2D

En las 62 adolescentes, el VO medido con ecografía 2D se correlaciona de forma lineal y directa con la DEPN (IC de Pearson =0,280, $p=0,027$). El VO se correlaciona de forma lineal e inversa con los niveles de SHBG (IC de Pearson= -0,350 y $p=0,007$)

No se ha encontrado ninguna correlación más entre el VO medido con la ecografía 2D y el resto de variables cuantitativas de nuestro estudio.

En el subgrupo de las 13 adolescentes diagnosticadas de MOPQ con la ecografía 2D, no se ha encontrado ninguna correlación estadísticamente significativa entre el VO y los niveles de andrógenos, FAI y SHBG.

En el subgrupo de las 21 adolescentes con antecedente de PP, se han encontrado las mismas correlaciones que en el total de las 62 adolescentes (Tabla 9).

TABLA 9. CORRELACIÓN ENTRE VOLUMEN OVÁRICO 2D, DEPN Y SHBG

	TOTAL ADOLESCENTES (62)	ADOLESCENTES CON MOPQ 2D (13)	ADOLESCENTES CON PP (21)
CORRELACIÓN VO-DEPN	0,280*	0,330	0,495*
CORRELACIÓN VO-SHBG	-0,350*	-0,420	-0,475*

Se indican los IC de Pearson/Rho Spearman entre la DEPN (desviación estándar del peso al nacimiento) y el VO (volumen ovárico); y entre la SHBG (*sex hormone binding globulin*, globulina transportadora de hormonas sexuales) y el VO.

* $p < 0,05$

5.5.2 ECOGRAFÍA 3D

En las 62 adolescentes del estudio no se ha encontrado ninguna correlación entre el VO medido con ecografía 3D y las diferentes variables cuantitativas clínicas, bioquímicas y ecográficas.

En el subgrupo de las 28 adolescentes diagnosticadas de MOPQ según la ecografía 3D, no se ha encontrado correlaciones entre el VO y los niveles de andrógenos.

En el subgrupo de las 21 adolescentes con PP no se ha encontrado tampoco ninguna correlación estadísticamente significativa entre el VO y las diferentes variables cuantitativas del estudio.

5.6. ESTUDIO DE LOS ÍNDICES DE VASCULARIZACIÓN OVÁRICA

5.6.1 INDICES DE VASCULARIZACIÓN BIDIMENSIONALES

En las 62 adolescentes no se ha encontrado ninguna correlación estadísticamente significativa entre los índices de vascularización Doppler 2D y los marcadores bioquímicos de hiperandrogenismo.

El IR de la arteria ovárica se correlaciona de forma lineal e inversa con el número de folículos, tanto en las 62 adolescentes (IC de Pearson: -0,320, $p=0,013$) como en el subgrupo de las adolescentes con MOPQ por ecografía 2D (Rho de Spearman: -0,757, $p=0,003$).

En las adolescentes con MOPQ con la ecografía bidimensional, el IP es el único índice de vascularización que se correlaciona de forma estadísticamente significativa con algún andrógeno, en este caso con la androstendiona. Lo hace de forma lineal e inversa (Rho de Spearman: -0,67, $p=0,01$).

El IMC no se correlaciona con ningún índice de vascularización.

No se ha encontrado ninguna correlación entre los índices de vascularización de la arteria ovárica y el VO, ni en el total de las 62 adolescentes ni en el subgrupo de las adolescentes con MOPQ en la ecografía 2D.

5.6.2. ÍNDICES DE VASCULARIZACIÓN TRIDIMENSIONALES

En las 62 adolescentes estudiadas, existe una correlación lineal directa entre el IF y los niveles de S-DHEA (IC de Pearson: 0,313; $p=0,030$). Y una correlación lineal inversa entre el IVF y los niveles de S-DHEA (IC de Pearson: -0,294; $p=0,045$).

En las adolescentes con MOPQ según la ecografía 3D, el IF se correlaciona de forma lineal y directa con S-DHEA (Rho de Spearman: 0,46;

$p=0,023$). El resto de andrógenos no se correlacionan con ningún índice. El IMC tampoco se correlaciona con ningún índice de vascularización.

No se ha encontrado correlación entre el VO y los índices de vascularización ováricos, ni en las 62 adolescentes ni en las adolescentes con MOPQ con ecografía 3D.

5.7. OTROS DATOS DE INTERÉS

5.7.1 VOLUMEN UTERINO

El VU se correlaciona de forma directa pero débil (índice de correlación de Pearson de 0,276) con la edad ($p=0,003$).

Entre las 62 adolescentes del estudio no hemos encontrado correlaciones estadísticamente significativas entre el VU y los índices de vascularización de la arteria uterina.

5.7.2 IMC

En las adolescentes del estudio, el IMC se correlaciona de forma lineal e inversa con los niveles de SHBG (IC Pearson: -0,281, $p=0,03$). Y de forma lineal y directa con el FAI (IC Pearson: 0,434; $p=0,001$) y con los niveles de S-DHEA (IC de Pearson: 0,355; $p=0,012$).

El IMC no se correlaciona con el resto de andrógenos ni con el PN ni con los niveles de HOMA-IR.

5.7.3 PESO AL NACIMIENTO

El PN no se correlaciona ni con los niveles de andrógenos plasmáticos, ni con otras variables bioquímicas como la glucosa, la insulina, el índice HOMA-IR o la HAM.

El PN no se correlaciona tampoco con el número de folículos ni con el VO.

DISCUSIÓN

1 PREVALENCIA DE MOPQ EN ADOLESCENTES CON Y SIN ANTECEDENTE DE PUBARQUIA PRECOZ.

En base al hecho que aproximadamente el 45% de las adolescentes con PP presentarán SOPQ⁵¹ y suponiendo que la MOPQ podría ser un marcador precoz de SOPQ, esperábamos encontrar una diferencia en la prevalencia de MOPQ entre los dos grupos de adolescentes. Sin embargo, a pesar de existir diferencias en los valores de andrógenos y en la prevalencia de hirsutismo, la prevalencia de MOPQ usando la ecografía 2D o 3D no es diferente entre las adolescentes con antecedente de PP y sin antecedente de PP.

Si nos centramos en los datos obtenidos con la ecografía 2D, la prevalencia de MOPQ obtenida en el conjunto de las 62 adolescentes es de 21%. Si excluimos las tres adolescentes con oligomenorrea, la prevalencia es del 18,6%. Y si tenemos en cuenta sólo a las 41 adolescentes sin antecedente de PP, la prevalencia de MOPQ es del 17,1%

Los datos de prevalencia de MOPQ en adolescentes sanas publicados hasta la fecha difieren de los nuestros cuando los criterios utilizados son los criterios antiguos de Adams. De esta forma, Michelmore (1999) obtiene una prevalencia de MOPQ en adolescentes sanas postmenárgicas del 33%. Van Hoof (2000) encuentra una prevalencia de MOPQ en el grupo de adolescentes con ciclos regulares del 9%. El uso de criterios diferentes para definir la MOPQ podría ser la causa de estas diferencias. Los criterios de Adams no tenían en cuenta el VO, sólo el número de folículos. Si hubiésemos aplicado los criterios de Adams a nuestras adolescentes, hubiésemos diagnosticado dos adolescentes de MOPQ, que supone una prevalencia de MOPQ del 3,2%. Esta

prevalencia está lejos del 33% de Michelmore y del 9% de van Hoof. La diferencia en la prevalencia de MOPQ no es sólo debida a la aplicación de criterios diferentes. El diferente origen/etnia de la población de cada estudio podría ser la causa de las diferencias en la prevalencia de MOPQ.

Recientemente, Codner *et al* (2010) publica una prevalencia de MOPQ en adolescentes sanas a los dos años de la menarquia del 40%²⁵⁴. Utiliza los criterios de Balen. Este estudio, el más parecido al nuestro publicado hasta la fecha, obtiene una prevalencia mayor que la nuestra. Algunas diferencias respecto a nuestro estudio son: el origen étnico, el tamaño de la muestra y el IMC; factores todos ellos que podrían explicar la diferente prevalencia de MOPQ. El estudio de Codner está realizado con adolescentes de Chile, con una media de edad ginecológica mayor que la mediana de nuestras adolescentes (24,9 meses vs 18,5 meses respectivamente) y con un IMC también mayor (23,8 vs 21,4). Probablemente estos factores, especialmente el mayor IMC influya en la diferencia en la prevalencia de MOPQ. Como ya se ha dicho anteriormente al comentar los estudios de Michelmore y van Hoof, el origen étnico puede influir en la prevalencia de MOPQ, tal como se describe en la literatura¹⁹⁶. Nuestro estudio está realizado en una población homogénea, Caucásica mediterránea y los datos son extrapolables a otras adolescentes de la misma zona geográfica, pero quizás no a adolescentes de otras razas y países.

Nos ha llamado la atención que la prevalencia de MOPQ encontrada en nuestras adolescentes sea similar a la de los estudios realizados en mujeres adultas sanas: 22%, 23% y 21% en estudios de Polson (1988), Clayton (1992)

y Farquhar (1994) respectivamente^{127,128,255}. Todo esto a pesar de utilizar los criterios de Adams.

Creemos que la prevalencia de MOPQ está muy influenciada por la edad de la adolescente, los años post-menarquia, y especialmente por el origen étnico. De aquí la importancia de nuestro estudio. No hemos podido comparar nuestros datos con ningún otro estudio realizado en población adolescente de nuestra área geográfica (Barcelona) porque no existen. Conocer que la prevalencia de las adolescentes de nuestra área supone una base para futuro estudios.

Si se tiene en cuenta las 62 adolescentes, la prevalencia de MOPQ obtenida mediante la ecografía 2D (21%) y la prevalencia obtenida con 3D (45,2%) son diferentes.

Ante estos datos la pregunta es la siguiente: ¿la ecografía 2D infradiagnostica MOPQ? ¿o la ecografía 3D sobrediagnostica? Sólo hay un estudio publicado hasta la fecha que responde de forma parcial a esta pregunta.

Allemand aplica los criterios de Balen para diagnosticar MOPQ en una población de mujeres sanas y en otra población de mujeres con SOPQ. Aplica los mismos criterios tanto al usar la ecografía 2D como la ecografía 3D. El objetivo del estudio es saber, cuál es el punto de corte del número de folículos en la ecografía 3D para diagnosticar MOPQ con una mayor especificidad y sensibilidad. Su conclusión es que el punto de corte para diagnosticar MOPQ con ecografía 3D debería ser un número de folículos mayor o igual a 20. Alemand concluye que si se aplican los criterios de Balen del 2003 al utilizar la

ecografía 3D, se estará sobrediagnosticando la MOQ. Respecto al punto de corte para el VO no se comenta nada²²⁹.

Por tanto, es posible que la prevalencia de MOQP obtenida en nuestro estudio con la ecografía 3D sea mayor que la real. Pero el nuestro es el primer estudio que publica la prevalencia de MOPQ usando la ecografía 3D, aplicando los criterios de Balen, no sólo en adolescentes, sino también en población adulta. Estos datos pueden servir de base para crear unos criterios diagnósticos ecográficos específicos de ecografía 3D.

Todas las adolescentes diagnosticadas de MOPQ lo han sido por un VO mayor de 10cc. Una de estas adolescentes además presentaba 12 folículos.

La presencia del VO como criterio diagnóstico aumenta la prevalencia de MOPQ. La pregunta es si estamos sobrediagnosticando a adolescentes de MOPQ al tener en cuenta también el VO. La literatura no sólo está a favor de utilizar el VO como criterio diagnóstico, sino que además existen algunos autores que creen que el límite de 10cc aporta una baja sensibilidad^{173,194,256}. Jonard propone el límite de 7cc en población adulta europea Chen propone en adolescentes chinas el límite de 6,74cc y en población adulta china propone disminuir también el límite del número de folículos de ≥ 12 a ≥ 10 ^{194,256}.

2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS Y ECOGRÁFICAS DE LAS ADOLESCENTES DIAGNOSTICADAS DE MOPQ.

Dado que todos los estudios publicados hasta la fecha se basan en la MOPQ diagnosticada a partir de la ecografía 2D, para este apartado tendremos en cuenta la MOPQ diagnosticada a partir de la ecografía 2D.

La MOPQ en nuestras adolescentes no se asocia a los signos clásicos del SOPQ: hirsutismo y mayor IMC. La frecuencia de hirsutismo y el IMC es similar en adolescentes con y sin MOPQ. Michelmore *et al* (1999) tampoco encontraron IMC diferentes en adolescentes con y sin MOPQ¹⁹⁵.

El PN no es diferente entre las adolescentes con y sin MOPQ. Los estudios publicados hasta la fecha en adolescentes con hiperandrogenismo y sin obesidad, destacan que la presencia de una PN normal para la edad se asocia a MOPQ, mientras que un PN bajo para la edad gestacional no se asocia a MOPQ¹⁴¹. En nuestro estudio, el grupo con MOPQ presenta un mayor FAI que el grupo sin MOPQ y un IMC comparable. Esperábamos encontrar, según los datos publicados hasta ahora, un PN menor en el grupo sin MOPQ. Posiblemente, el hecho que la inmensa mayoría de pacientes del estudio presentase un PN normal para la edad gestacional (sólo dos adolescente tenían un PN bajo para la edad gestacional y una un PN elevado para la edad gestacional) explique la ausencia de diferencias en el PN entre los grupos con y sin MOPQ. A este respecto creemos que el diseño del estudio no es el apropiado para sacar conclusiones en relación al PN, por eso debemos acoger con prudencia este dato.

Las adolescentes con MOPQ presentan un mayor FAI que las adolescentes sin MOPQ. Aunque es curioso que no haya diferencias ni en la testosterona total ni en la SHBG, parámetros ambos a partir de los cuales se calcula el FAI. Tampoco hay diferencias en el resto de andrógenos estudiados: DHEA, SDHEA, androstendiona.

Michelmore (1999), en un estudio realizado en adolescentes y jóvenes (edad media de las pacientes del estudio de 21,5 años) encuentra unos datos muy parecidos a los nuestros: las adolescentes/jóvenes con MOPQ presentan unos niveles de testosterona total mayores que los de las pacientes sin MOPQ, pero no encuentra diferencia ni en el FAI ni en la SHBG. El autor cree que la ausencia de diferencias en la SHBG es secundaria a la ausencia de diferencias en el IMC y en el estado insulínico de ambos grupos¹⁹⁵. Está comprobado que los niveles de SHBG disminuyen con el hiperinsulinismo³⁸ y con un mayor IMC^{190,257}. Si los grupos con y sin MOPQ presentan un estado insulínico y un IMC similar (como sucede en nuestro estudio y en el estudio de Michelmore), es lógico pensar que no haya diferencias en los niveles de SHBG.

La ausencia de diferencias en los niveles de SHBG entre mujeres con y sin MOPQ está ampliamente descrita en la literatura^{201,255}. Sin embargo, la testosterona elevada se ha asociado clásicamente a la presencia de MOPQ^{124,184,195}.

En cuanto al metabolismo de la glucosa, no hemos encontrado diferencias ni en los niveles de insulina, ni en el índice glucosa/insulina, ni en el IGF.1, ni en el HOMA-IR.

Durante la pubertad, la sensibilidad a la insulina desciende mientras que los requerimientos de insulina aumentan. Los niveles basales de insulina son mayores al final de la pubertad que durante la prepubertad o la edad adulta^{258,259}. En mujeres adultas se ha relacionado la MOPQ con hiperinsulinismo^{260,261}, pero en adolescentes con MOPQ el hiperinsulinismo, a pesar de lo comentado anteriormente, es poco frecuente^{195,196,200}. De hecho, en

nuestro estudio la mediana de HOMA-IR en las adolescentes con MOPQ es incluso menor que la de las adolescentes sin MOPQ, aunque no es un resultado estadísticamente significativo.

Dentro de las variables ecográficas, el VO y el grosor del endometrio son diferentes entre las adolescentes con y sin MOPQ.

El VO, como es lógico, es mayor en el grupo con MOPQ, dado que la definición se basa en el VO y/o en el número de folículos. Y en nuestro caso, todas las adolescentes con MOPQ han sido diagnosticadas por una VO >10cc.

El mayor grosor del endometrio es un hallazgo poco frecuente en la literatura, pero ya descrito por algunos autores. La primera asociación entre SOPQ y engrosamiento endometrial fue descrita en 1957 por Dockerty y Jackson²⁶². Se cree que el engrosamiento endometrial en la mujeres con SOPQ es debida a una ausencia del efecto inhibitorio producido por la progesterona. Además el hiperandrogenismo, el hiperinsulinismo y el exceso de IGF-1 también han estado implicados en el engrosamiento del endometrio²⁶³⁻²⁶⁵. En 2009, Shah *et al* en un estudio descriptivo realizado en adolescentes diagnosticadas de SOPQ según los actuales criterios de Rotterdam, encuentra que hasta un 31,4% presenta engrosamiento endometrial (definido como un grosor >7mm)²⁶⁶. En nuestro caso no podemos descartar que el mayor grosor del endometrio presentado por las adolescentes con MOPQ sea debida a la disminución de la progesterona secundaria a la presencia de ciclos anovulatorios. Pero, como se ha comentado anteriormente, los niveles de IGF-1, insulina y todos los andrógenos son similares en ambos grupos. El mayor FAI presentado por las adolescentes con MOPQ podría jugar

un papel en este mayor grosor del endometrio. Lo que no cabe duda, es que en el estudio de las adolescentes con riesgo de presentar SOPQ, además de realizar un estudio exhaustivo de los ovarios, es importante determinar el grosor del endometrio, ya que un mayor grosor endometrial mantenido puede llegar acabar siendo una hiperplasia endometrial y secundariamente aumentar el riesgo de cáncer de endometrio.

En el apartado 6 (vascularización del ovario en la adolescencia) se comentará con más detalle los resultados obtenidos en nuestro estudio.

Todos estos datos sugieren que la detección de un patrón ecográfico de MOPQ en adolescentes sin signos clínicos ni analíticos de hiperandrogenismo, debería considerarse un hallazgo normal en esta época de la vida. La elevada prevalencia de MOPQ en la adolescencia, asociado en muchos casos con la presencia fisiológica de ciclos menstruales más largos al inicio de la pubertad, puede provocar un sobrediagnóstico de SOPQ en la adolescencia si se aplican los actuales criterios de Rotterdam.

3. MOPQ y HAM

Las adolescentes con MOPQ diagnosticadas con la ecografía 3D presentan niveles mayores de HAM que las adolescentes sin MOPQ. Sin embargo, cuando la MOPQ es diagnosticada con la ecografía 2D, no existen diferencias en los niveles de HAM entre los grupos con y sin MOPQ. La ecografía 3D, como ya hemos comentado anteriormente, diagnostica a más adolescentes de MOPQ que la ecografía 2D, porque el VO obtenido con la ecografía 3D es mayor que la ecografía 2D (se comentará en el apartado

siguiente). Este hecho podría ser la causa de que la HAM sea mayor cuando la MOPQ es diagnosticada con la ecografía 3D.

A pesar que las adolescentes con MOPQ en la ecografía 3D tiene niveles más elevados de HAM, el VO medico con ecografía 3D no se correlaciona con los niveles de HAM. Tampoco se ha encontrado ninguna correlación entre el número de folículos y los niveles de HAM. Podría haber un tercer factor, que no fuese ni el volumen ovárico ni el número de folículos, que influyese en que las mujeres con MOPQ tuviesen niveles elevados de HAM.

El PN se ha relacionado con los niveles de HAM: las niñas con BPEG constituyen un grupo de riesgo para desarrollar SOPQ tras la pubertad y además presentan ya durante la infancia niveles de HAM elevados¹¹⁷. Pero en nuestro estudio no hemos encontrado ninguna correlación entre el PN y la HAM. Creemos que podría deberse a que entre las adolescentes que han participado en nuestro estudio, sólo dos presentan un PN por debajo de las dos desviaciones estándares y una un PN por encima de las dos desviaciones estándares; el resto de adolescentes presenta un PN normal para la edad gestacional.

Aunque parece que la HAM juega un papel importante en la fisiopatología de la MOPQ, los datos de nuestro estudio son ambiguos al respecto. Se necesitaría un número mayor de pacientes y sobretodo con una mayor variedad en los PN para obtener mayor información sobre el papel de la HAM en la MOPQ.

4. DIFERENCIAS DEL VOLUMEN OVÁRICO MEDIDO CON ECOGRAFÍA 2D Y 3D.

Al tener en cuenta las 62 adolescentes, la mediana del VO obtenido con ecografía 2D es de 4,88cc, y de 6,62 cc con ecografía 3D. El VO es mayor cuando se mide con la ecografía 3D.

El VO con la ecografía 2D se calcula asumiendo que el ovario es ovoide. Se aplica la fórmula matemática simplificada del prolato elipsoide. Se asume una regularidad del ovario que no es real y menos aún en los casos de MOPQ²⁶⁷.

El cálculo del VO con la ecografía 3D también se basa en asumir una determinada figura geométrica para el ovario (los datos se reconstruyen en base a la posición más probable en un sistema cartesiano) pero utiliza mucha más información²⁶⁸.

La ecografía 3D ha demostrado ser más sensible y fiable para el estudio de la patología ovárica que la ecografía 2D²⁴³. En 1995, Bonilla-Musoles F. *et al* demostraron que el VO obtenido con ecografía 3D se correlacionaba mejor con el volumen obtenido a partir de la observación directa del ovario (cirugía) que el obtenido con la ecografía 2D²²⁵. El VO obtenido con la ecografía 3D se acerca más a la realidad. En base a estos datos, en nuestro caso, la ecografía 2D ha infravalorado el VO.

Hasta la fecha sólo existe un estudio publicado en adolescentes en que se realice un estudio del VO con ecografía 2D y 3D (Sun, 2007)²⁶⁹. Pero este estudio no publica los datos obtenidos con la ecografía 2D. Publica sólo los datos obtenidos con la ecografía 3D con sonda transrectal. En el grupo de adolescentes control la media del VO obtenida con 3D por vía transrectal es de 7,69cc +/- 1,86. Esta media es mayor que la mediana obtenida en nuestras

adolescentes (6,62cc). La utilización de la vía transrectal en lugar de la transabdominal (la que nosotros hemos utilizado) puede ser la causa de estas diferencias, ya que la vía transrectal es más precisa que la transabdominal en el cálculo del VO.

En cuanto al VO medido con ecografía 2D, existe un estudio reciente de Codner *et al* (2010) donde a partir de 20 adolescentes con una media de edad de 13,8 años obtienen una media de VO de 6,8cc a los dos años postmenarquia²⁵⁴. A nuestro parecer este estudio tiene pocos pacientes (20 pacientes) y a pesar de esto utiliza pruebas paramétricas, pero sin comprobar la distribución normal de las variables cuantitativas como el VO. El uso de la media en lugar de la mediana podría explicar la diferencia en el VO obtenido entre el estudio de Codner y el nuestro. También el diferente origen geográfico (población chilena en el estudio de Codner, población del área geográfica de Barcelona en nuestro estudio), aunque ambos grupos sean de raza caucásica, juegue un papel importante en las diferencias en el VO. Por eso es importante siempre comparar los datos de nuestra población con aquellos obtenidos de una población lo más similar a la nuestra. Tenemos datos del VO de la población india (VO a los 12-13 años: 2,97cc y a los 13-14 años: 3,38cc)¹⁷¹ y de la población china adolescente²⁶⁹ (media del VO de 4,4 cc, pero usando sonda transrectal). Pero no existen publicaciones del VO en adolescentes postmenárquicas del área mediterránea.

Pero lo que posiblemente haga variar más los resultados de un VO medido con ecografía 2D sea el observador/ecografista. En la ecografía 2D el observador es probablemente el factor más importante para la medición del ovario. El VO medido con ecografía 2D depende de la imagen que el

ecografista obtenga en el momento de la exploración y de los valores que escoja en ese momento para calcular el VO. La ecografía 3D disminuye las diferencias interobservador e intraobservador. La ecografía 3D permite que los datos de diferentes estudios puedan ser comparados de una forma más fiable.

El principal problema para la implantación generalizada del uso de la ecografía 3D en el estudio ovárico es su elevado coste y la necesidad de un mayor entrenamiento por parte del ecografista.

5. RELACIONES DEL VOLUMEN OVÁRICO

El VO medido con ecografía 2D se correlaciona de forma lineal y directa con el PN y de forma lineal e inversa con la SHBG.

La relación entre el VO y el PN está en concordancia con lo publicado en la literatura^{270,271}. Sin embargo, no se puede deducir una relación causal. El PN es el resultado de una serie de acontecimientos que suceden durante la vida fetal. La restricción intrauterina del crecimiento con posterior *catch-up* del peso en la infancia es el inicio de una secuencia que continua con la aparición de PP e hiperandrogenismo hiperinsulínico durante la adolescencia³⁸.

En cuanto a la relación entre el VO y la SHBG, en la literatura no se ha descrito que el VO en adolescentes postmenárquicas esté correlacionado de forma inversa con los niveles de SHBG. En las pacientes con PP, la correlación entre el VO y los niveles de SHBG es aún más fuerte (IC: -0,35 vs -0,47 en el total de las adolescentes y en el subgrupo de las adolescentes con PP, respectivamente). Niveles bajos de SHBG en adolescentes con PP podría ser un marcador precoz de aumento de VO y a lo mejor de futuras alteraciones endocrinológicas.

6. VASCULARIZACIÓN OVÁRICA EN ADOLESCENTES CON Y SIN PP

No hay diferencias en la vascularización ovárica en adolescentes con y sin PP, ni con el Doppler 2D ni con el power Doppler 3D. Es importante remarcar que aunque se haya encontrado un IVF mayor en las adolescentes sin PP, este resultado no se puede interpretar como un aumento de la vascularización ovárica, ya que el IVF es un índice que se forma de la combinación del IV e IF. En este caso, ni el IV ni el IF son diferentes de forma estadísticamente significativa, y por tanto la interpretación final es que el flujo ovárico es similar entre las adolescentes con y sin antecedente de PP.

Tampoco hay diferencias en la ecogenicidad estromal ovárica de los ovarios de las adolescentes con y sin antecedente de PP (valorada por ecografía 3D con el MGV del ovario). En nuestro estudio, la mediana del MGV de las adolescentes sin PP ha sido de 32,2 y de 35,2 en adolescentes con PP. No sabemos si un mayor número de pacientes estudiadas hubiese dado significación estadística a estas diferencias.

Éste es el primer estudio que mira la vascularización ovárica de la población adolescente con y sin PP y el único estudio sobre MGV en ovarios de adolescentes post menárquica.

7. VASCULARIZACIÓN OVÁRICA EN ADOLESCENTES CON Y SIN MOPQ

No existen diferencias en la vascularización ovárica entre las adolescentes con y sin MOPQ ni cuando se usa el Doppler espectral ni cuando se usa el 3DPD. Los índices de flujo con el 3DPD son similares entre las adolescentes con MOPQ diagnosticadas con ecografía 3D y las adolescentes sin MOPQ. Lo mismo sucede en las adolescentes con y sin MOPQ con la ecografía 2D, donde

los IR, IP y PSV de las arterias uterinas y ováricas no difieren entre los dos grupos de adolescentes.

Hasta la fecha no hay ningún estudio realizado en adolescentes postmenárgicas Caucásicas que haya comparado el flujo sanguíneo ovárico con power Doppler tridimensional en adolescentes con y sin MOPQ. Existen estudios en adultas comparando el flujo sanguíneo en mujeres con y sin SOPQ. Y los estudios realizados con ecografía 2D y Doppler color o espectral para estudiar la vascularización del ovario poliquístico también han sido realizados en población adulta.

La mayoría de estudios en mujeres adultas realizados con color Doppler detectan un aumento del IP e IR de la arteria uterina y una disminución del IP e IR de la arteria ovárica en la población con SOPQ/ MOPQ. Esto significa una mayor vascularización ovárica^{56,205,207,211,272,273}.

Con la introducción del 3DPD, los datos son más ambiguos. Según algunos autores, el ovario de las mujeres con SOPQ está más vascularizado que el de las mujeres sin SOPQ^{207,210,244}. Sin embargo, Lam, en el mismo estudio, no encuentra diferencias en la vascularización ovárica de las mujeres con y sin SOPQ cuando utiliza el Doppler 2D²⁴⁴. Otros autores como Järvelä *et al* (2002), Ng *et al* (2005) y Pascual *et al* (2008) no son capaces de demostrar que el ovario poliquístico esté más vascularizado que el ovario normal usando el 3DPD^{242,245,246}.

Los diferentes resultados obtenidos en estos estudios vienen dados por el escaso número de pacientes en las muestras, por la diversidad étnica de las mujeres reclutadas en cada estudio y por los diferentes diseños de los estudios.

Hasta la introducción del 3DPD y el concepto del MGv, la ecogenicidad del estroma ovárico (hasta el 2003 considerado un criterio ecográfico imprescindible para el diagnóstico de MOPQ) se hacía en la mayoría de veces de forma totalmente subjetiva.

En 1999 Buckett WM *et al* publican unos resultados muy curiosos: valoran objetivamente la ecogenicidad estromal ovárica con la ecografía bidimensional y el color Doppler. Concluyen que los ovarios poliquísticos no presentan un aumento de la ecogenicidad del estroma ovárico, sino que esta sensación es debida a la suma de dos factores, por una parte al aumento del volumen del estroma ovárico y por otra a la disminución significativa de la ecogenicidad del ovario entero¹⁸⁶. De esta forma, se acababa con el concepto clásico que el ovario poliquístico tenía un estroma hiperecogénico.

Con la ecografía 3D se puede valorar de forma objetiva la ecogenicidad del estroma con el MGv. Nosotros no hemos encontrado diferencias en el MGv entre los ovarios con MOPQ y los ovarios normales. En las adolescentes sin MOPQ con la ecografía 3D el valor del MGv ha sido de 32,8, mientras que el de las adolescentes con MOPQ ha sido de 36,2. Queda por comprobar en futuros estudios si al aumentar el número de adolescentes reclutadas, estas diferencias encontradas son estadísticamente significativas.

Hasta la fecha sólo Järvelä *et al* (2002) y Lam *et al* (2007) han examinado de forma objetiva la ecogenicidad estromal a través del cálculo del MGv del ovario^{242,244}. En el estudio de Järvelä no se encontró ninguna diferencia en la ecogenicidad estromal entre las 14 mujeres con MOPQ y las 28 mujeres con morfología ovárica normal. El estudio de Lam *et al* tiene otro

diseño y compara el MGV de las mujeres con y sin SOPQ (aplica los nuevos criterios de Rotterdam para SOPQ). Lam *et al* no encuentra que las mujeres con SOPQ tengan unos ovarios con una mayor ecogenicidad ovárica que las mujeres sin SOPQ²⁴⁴.

8. CORRELACIONES DE LOS INDICES DE VASCULARIZACIÓN

Respecto a las correlaciones que hemos encontrado donde están involucrados los índices vasculares del Doppler 2D, destaca la correlación inversa entre el IR de la arteria ovárica y el número de folículos. Esta correlación se ha encontrado en el total de adolescentes (IC de Pearson=-0,320), y con una fuerza de correlación aún mayor en el subgrupo de las adolescentes con MOPQ (Rho Spearman= - 0,757). Cuanto mayor es el número de folículos ováricos, menor es la resistencia de la arteria ovárica, por tanto mayor vascularización ovárica: un mayor número de folículos parece estar relacionado con una mayor vascularización ovárica. Esta correlación también se encuentra en el estudio de Mala *et al* del 2009²⁰⁷. Pero a diferencia de Mala, el cual estudia la vascularización ovárica en 2D y 3D de 25 mujeres con SOPQ y 25 mujeres sin SOPQ, nosotros no encontramos ninguna correlación más donde estén implicados los índices vasculares del Doppler 2D. En cambio el grupo de Mala publica que tanto el IR, como el IP de la arteria uterina se correlacionan de forma directa con el VO y el cociente LH/FSH.

Las comparaciones entre nuestros resultados y los de otros estudios se deben tomar con cierta prudencia, dado que siempre partimos de una diferencia esencial: los estudios aquí comentados se hacen con mujeres adultas y nosotros estudiamos adolescentes justo en la época postmenárquica.

Tanto en las 62 adolescentes como en el subgrupo de las adolescentes con MOPQ por ecografía 3D, hemos encontrado una correlación lineal directa entre el IF y los niveles de S-DHEA. Ng *et al* (2005) no encuentran correlación entre el IF y los niveles de S-DHEA, sin embargo publican que las mujeres con MOPQ tienen una correlación lineal y directa entre los índices de vascularización (IV, IF e IVF) y el IMC, resultado que nosotros no hemos encontrado. En las mujeres con ovarios normales, Ng *et al* encuentran una correlación negativa entre los índices de vascularización power Doppler 3D y la edad; y una correlación positiva entre los mismos índices y el número de folículos²⁴⁵. Nosotros en nuestro estudio no hemos encontrado estas correlaciones en el subgrupo de las adolescentes sin MOPQ.

A pesar del avance en las tecnologías y de la introducción del power Doppler para el estudio de la vascularización ovárica y del estroma ovárico, aún hoy en día no parece claro si, como clásicamente se ha dicho, los ovarios poliquísticos presentan una mayor vascularización que los ovarios normales. Los datos obtenidos de nuestro estudio sugieren que las adolescentes con ovarios poliquísticos no presentan una mayor vascularización que los ovarios normales. Pero nuestra población de estudio consta de un número pequeño de pacientes y esta afirmación debe cogerse con reserva. Sin embargo hemos encontrado una correlación curiosa no descrita hasta la fecha en la literatura: los niveles de S-DHEA y el IF ovárico se correlacionan de forma directa en las adolescentes con MOPQ diagnosticadas con ecografía 3D. La utilidad de este hallazgo aún está por ver y deja abierta la puerta para iniciar nuevos estudios. Si tenemos en cuenta que la PP se caracteriza por unos niveles elevados de S-DHEA, la vascularización aumentada de los ovarios de aquellas adolescentes

con más S-DHEA podría estar relacionada con la fisiopatología de la PP/SOPQ.

9. LIMITACIONES

Este es un estudio novedoso en dos aspectos:

1. Es el primer estudio en la literatura que compara la prevalencia de MOPQ en adolescentes con antecedente de hiperandrogenismo prepuberal con la prevalencia en adolescentes sin antecedentes similares.

2. Se trata del primer estudio que evalúa la morfología ovárica en adolescentes mediante una técnica novedosa (ecografía 3D) y que además se ha ampliado con la utilización de los programas de cálculo de vascularización (3DPD).

Aún así nos hemos encontrado con varias limitaciones.

El reclutamiento de pacientes ha sido dificultoso, especialmente el de adolescentes sanas que cumplieren estrictamente todos los criterios de inclusión y exclusión. Por este motivo el estudio se debió alargar un año más de lo previsto inicialmente.

A pesar de que el número de pacientes valoradas ha sido superior al de otros estudios realizados en adolescentes, es insuficiente para llegar a conclusiones definitivas con repercusión poblacional.

Otra limitación es el carácter transversal del estudio, lo que hace difícil determinar si los cambios y diferencias observadas persisten en el tiempo.

La edad de las pacientes reclutadas va desde los 12 años hasta los 15 años en el caso de las adolescentes sin PP y hasta los 16 años en el caso de las adolescentes con PP. En futuros estudios sería ideal reclutar un número suficiente de pacientes entre los 12-14 años y los 14-16 años para observar si existen diferencias entre los dos grupos de edades.

10. RESUMEN

A modo de resumen podemos decir que la presencia de MOPQ en los primeros años postmenarquia es similar en adolescentes con y sin riesgo de desarrollar SOPQ en el futuro. Según nuestros datos se ha visto que el VO está infravalorado con la ecografía 2D respecto al volumen medido con la ecografía 3D y que el PN, sólo se correlaciona de forma directa con el VO cuando éste se mide con ecografía 2D en adolescentes con PP.

La vascularización de los ovarios con y sin MOPQ es similar, en contra de los estudios más antiguos, pero en cambio, nuestra conclusión concuerda con los estudios más recientes, sobretodo los hechos con la ecografía 3D. Creemos que este trabajo puede ser una buena base para empezar el estudio tridimensional del ovario de las adolescentes.

CONCLUSIONES

1. La prevalencia de morfología de ovario poliquístico en adolescentes con historia de pubarquia precoz es similar a la de la población sin pubarquia precoz: 28,6% vs 17,1 respectivamente, cuando se explora con ecografía bidimensional; 52,4% vs 41,5% respectivamente, cuando se explora con ecografía tridimensional.

2. No hay diferencias en el peso al nacimiento entre las adolescentes con y sin morfología de ovario poliquístico (diagnosticada con ecografía bidimensional o tridimensional).

3. Cuando la morfología de ovario poliquístico se diagnostica con la ecografía bidimensional, los niveles de hormona antimulleriana son similares entre las adolescentes con y sin morfología de ovario poliquístico. Sin embargo, cuando la morfología de ovario poliquístico se diagnostica con ecografía tridimensional, los niveles de hormona antimulleriana son más elevados en el grupo de adolescentes con morfología de ovario poliquístico.

4. El volumen ovárico de las adolescentes medido con ecografía tridimensional es mayor que cuando se mide con ecografía bidimensional. En las adolescentes con pubarquia precoz existe una correlación lineal directa entre el volumen ovárico medido con ecografía bidimensional y el peso al nacimiento.

5. No existen diferencias en la vascularización ovárica (medida con Doppler bidimensional o tridimensional) entre las adolescentes con y sin pubarquia precoz. Tampoco existen diferencias en la vascularización ovárica (medida con Doppler bidimensional o tridimensional) entre las adolescentes con y sin morfología de ovario poliquístico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Emans JH, Laufer MR. Ginecología en pediatría y la adolescente. 4ta ed. Mexico: 2000.
2. de RN, Genin E, Carel JC, Matsuda F, Chaussain JL, Milgrom E. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:10972-10976.
3. Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno JS, Jr., Shagoury JK, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med*. 2003;349:1614-1627.
4. Dhillon WS, Chaudhri OB, Patterson M, Thompson EL, Murphy KG, Badman MK, et al. Kisspeptin-54 stimulates the hypothalamic-pituitary gonadal axis in human males. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:6609-6615.
5. Dhillon WS, Chaudhri OB, Thompson EL, Murphy KG, Patterson M, Ramachandran R, et al. Kisspeptin-54 stimulates gonadotropin release most potently during the preovulatory phase of the menstrual cycle in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:3958-3966.
6. Dhillon WS, Murphy KG, Bloom SR. The neuroendocrine physiology of kisspeptin in the human. *Rev Endocr Metab Disord*. 2007;8:41-46.
7. Messenger S. Kisspeptin and its receptor: new gatekeepers of puberty. *J Neuroendocrinol*. 2005;17:687-688.
8. Parhar IS, Ogawa S, Sakuma Y. Laser-captured single digoxigenin-labeled neurons of gonadotropin-releasing hormone types reveal a novel

- G protein-coupled receptor (Gpr54) during maturation in cichlid fish. *Endocrinology*. 2004;145:3613-3618.
9. Funes S, Hedrick JA, Vassileva G, Markowitz L, Abbondanzo S, Golovko A, et al. The KiSS-1 receptor GPR54 is essential for the development of the murine reproductive system. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;312:1357-1363.
 10. Estrada KM, Clay CM, Pompolo S, Smith JT, Clarke IJ. Elevated KiSS-1 expression in the arcuate nucleus prior to the cyclic preovulatory gonadotrophin-releasing hormone/lutenising hormone surge in the ewe suggests a stimulatory role for kisspeptin in oestrogen-positive feedback. *J Neuroendocrinol*. 2006;18:806-809.
 11. Franceschini I, Lomet D, Cateau M, Delsol G, Tillet Y, Caraty A. Kisspeptin immunoreactive cells of the ovine preoptic area and arcuate nucleus co-express estrogen receptor alpha. *Neurosci Lett*. 2006;401:225-230.
 12. Smith JT, Dungan HM, Stoll EA, Gottsch ML, Braun RE, Eacker SM, et al. Differential regulation of KiSS-1 mRNA expression by sex steroids in the brain of the male mouse. *Endocrinology*. 2005;146:2976-2984.
 13. Han SK, Gottsch ML, Lee KJ, Popa SM, Smith JT, Jakawich SK, et al. Activation of gonadotropin-releasing hormone neurons by kisspeptin as a neuroendocrine switch for the onset of puberty. *J Neurosci*. 2005;25:11349-11356.
 14. Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, Magrini O, Paradisi R, Pallotti G, et al. Postmenarchal evolution of endocrine pattern and ovarian aspects in adolescents with menstrual irregularities. *Fertil Steril*. 1987;48:78-85.

15. Ong KK, Ahmed ML, Dunger DB. Lessons from large population studies on timing and tempo of puberty (secular trends and relation to body size): the European trend. *Mol Cell Endocrinol.* 2006;254-255:8-12.
16. Wyshak G, Frisch RE. Evidence for a secular trend in age of menarche. *N Engl J Med.* 1982;306:1033-1035.
17. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev.* 2003;24:668-693.
18. Aksglaede L, Sorensen K, Petersen JH, Skakkebaek NE, Juul A. Recent decline in age at breast development: the Copenhagen Puberty Study. *Pediatrics.* 2009;123:e932-e939.
19. Euling SY, Herman-Giddens ME, Lee PA, Selevan SG, Juul A, Sorensen TI, et al. Examination of US puberty-timing data from 1940 to 1994 for secular trends: panel findings. *Pediatrics.* 2008;121 Suppl 3:S172-S191.
20. Mul D, Fredriks AM, van BS, Oostdijk W, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM. Pubertal development in The Netherlands 1965-1997. *Pediatr Res.* 2001;50:479-486.
21. Ma HM, Du ML, Luo XP, Chen SK, Liu L, Chen RM, et al. Onset of breast and pubic hair development and menses in urban chinese girls. *Pediatrics.* 2009;124:e269-e277.
22. Juul A, Teilmann G, Scheike T, Hertel NT, Holm K, Laursen EM, et al. Pubertal development in Danish children: comparison of recent European and US data. *Int J Androl.* 2006;29:247-255.

23. Rueda C, Labena C, Boldova C, León E, Labarta J, Fernández Longas A. Spanish longitudinal study of growth and development:pubertal development standards. *Horm Res.* 2002;58:36.
24. Cole TJ. The international growth standard for preadolescent and adolescent children: statistical considerations. *Food Nutr Bull.* 2006;27:S237-S243.
25. Kaplowitz PB. Link between body fat and the timing of puberty. *Pediatrics.* 2008;121 Suppl 3:S208-S217.
26. Frisch RE, Revelle R. Height and weight at menarche and a hypothesis of critical body weights and adolescent events. *Science.* 1970;169:397-399.
27. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics.* 1997;99:505-512.
28. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Relation of age at menarche to race, time period, and anthropometric dimensions: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics.* 2002;110:e43.
29. Castellano JM, Bentsen AH, Sanchez-Garrido MA, Ruiz-Pino F, Romero M, Garcia-Galiano D, et al. Early metabolic programming of puberty onset: impact of changes in postnatal feeding and rearing conditions on the timing of puberty and development of the hypothalamic kisspeptin system. *Endocrinology.* 2011;152:3396-3408.

30. Welt CK, Chan JL, Bullen J, Murphy R, Smith P, DePaoli AM, et al. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med.* 2004;351:987-997.
31. Cheung CC, Thornton JE, Kuijper JL, Weigle DS, Clifton DK, Steiner RA. Leptin is a metabolic gate for the onset of puberty in the female rat. *Endocrinology.* 1997;138:855-858.
32. Ahmed ML, Ong KK, Morrell DJ, Cox L, Drayer N, Perry L, et al. Longitudinal study of leptin concentrations during puberty: sex differences and relationship to changes in body composition. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:899-905.
33. Casazza K, Hanks LJ, Alvarez JA. Role of various cytokines and growth factors in pubertal development. *Med Sport Sci.* 2010;55:14-31.
34. Dunger DB, Ahmed ML, Ong KK. Early and late weight gain and the timing of puberty. *Mol Cell Endocrinol.* 2006;254-255:140-145.
35. Ong KK, Emmett P, Northstone K, Golding J, Rogers I, Ness AR, et al. Infancy weight gain predicts childhood body fat and age at menarche in girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1527-1532.
36. Novotny R, Daida YG, Grove JS, Acharya S, Vogt TM. Formula feeding in infancy is associated with adolescent body fat and earlier menarche. *Cell Mol Biol (Noisy -le-grand).* 2003;49:1289-1293.
37. Ong KK, Potau N, Petry CJ, Jones R, Ness AR, Honour JW, et al. Opposing influences of prenatal and postnatal weight gain on adrenarche in normal boys and girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2647-2651.

38. Ibanez L, Potau N, Francois I, de ZF. Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3558-3562.
39. Klein KO, Baron J, Colli MJ, McDonnell DP, Cutler GB, Jr. Estrogen levels in childhood determined by an ultrasensitive recombinant cell bioassay. *J Clin Invest.* 1994;94:2475-2480.
40. de Ridder CM, Thijssen JH, Bruning PF, Van den Brande JL, Zonderland ML, Erich WB. Body fat mass, body fat distribution, and pubertal development: a longitudinal study of physical and hormonal sexual maturation of girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75:442-446.
41. Smith JT, Acohido BV, Clifton DK, Steiner RA. KiSS-1 neurones are direct targets for leptin in the ob/ob mouse. *J Neuroendocrinol.* 2006;18:298-303.
42. Panidis D, Rousso D, Koliakos G, Kourtis A, Katsikis I, Farmakiotis D, et al. Plasma metastin levels are negatively correlated with insulin resistance and free androgens in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2006;85:1778-1783.
43. Ibáñez I, Ferrer A, Marcos MV. Patología ovárica. In: Cruz M, editor. *Tratado de Pediatría.* 10ª ed. Madrid: Ergon; 2009. 953.
44. Ibanez L, Dimartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature adrenarche--normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Rev.* 2000;21:671-696.
45. de PE, Forest MG. Pattern of plasma dehydroepiandrosterone sulfate levels in humans from birth to adulthood: evidence for testicular production. *J Clin Endocrinol Metab.* 1978;47:572-577.

46. Palmert MR, Hayden DL, Mansfield MJ, Crigler JF, Jr., Crowley WF, Jr., Chandler DW, et al. The longitudinal study of adrenal maturation during gonadal suppression: evidence that adrenarche is a gradual process. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4536-4542.
47. Ibanez L, Diaz R, Lopez-Bermejo A, Marcos MV. Clinical spectrum of premature pubarche: links to metabolic syndrome and ovarian hyperandrogenism. *Rev Endocr Metab Disord.* 2009;10:63-76.
48. Jabbar M, Pugliese M, Fort P, Recker B, Lifshitz F. Excess weight and precocious pubarche in children: alterations of the adrenocortical hormones. *J Am Coll Nutr.* 1991;10:289-296.
49. Rosenbaum M, Leibel RL. Obesity in childhood. *Pediatr Rev.* 1989;11:43-55.
50. Ibáñez L. Hiperandrogenismo. In: Cruz-Hernández M, editor. *Tratado de Pediatría.* 9ª ed. 2006. 953-960.
51. Ibanez L, Potau N, Virdis R, Zampolli M, Terzi C, Gussinye M, et al. Postpubertal outcome in girls diagnosed of premature pubarche during childhood: increased frequency of functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76:1599-1603.
52. Zawadski JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens J, Haseltine F, editors. *Polycystic ovary syndrome.* Boston: Blackwell Scientific; 1992. 377-384.
53. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986;293:355-359.

54. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 1995;333:853-861.
55. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81:19-25.
56. Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update*. 2003;9:505-514.
57. 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;18:598-603.
58. Khan U. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2007;20:101-104.
59. Apter D, Vihko R. Serum pregnenolone, progesterone, 17-hydroxyprogesterone, testosterone and 5 alpha-dihydrotestosterone during female puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1977;45:1039-1048.
60. Adams J, Franks S, Polson DW, Mason HD, Abdulwahid N, Tucker M, et al. Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin releasing hormone. *Lancet*. 1985;2:1375-1379.
61. Brook CG, Jacobs HS, Stanhope R. Polycystic ovaries in childhood. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988;296:878.
62. Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203:201-205.
63. Shayya R, Chang RJ. Reproductive endocrinology of adolescent polycystic ovary syndrome. *BJOG*. 2010;117:150-155.
64. Sultan C, Paris F. Clinical expression of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Fertil Steril*. 2006;86 Suppl 1:S6.

65. Olutunmbi Y, Paley K, English JC, III. Adolescent female acne: etiology and management. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2008;21:171-176.
66. Silfen ME, Denburg MR, Manibo AM, Lobo RA, Jaffe R, Ferin M, et al. Early endocrine, metabolic, and sonographic characteristics of polycystic ovary syndrome (PCOS): comparison between nonobese and obese adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4682-4688.
67. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2434-2438.
68. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:4006-4011.
69. Kent SC, Legro RS. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *Adolesc Med.* 2002;13:73-88, vi.
70. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. 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;83:3078-3082.
71. Hashemipour M, Faghihimani S, Zolfaghary B, Hovsepian S, Ahmadi F, Haghighi S. Prevalence of polycystic ovary syndrome in girls aged 14-18 years in Isfahan, Iran. *Horm Res.* 2004;62:278-282.

72. Nidhi R, Padmalatha V, Nagarathna R, Amritanshu R. Prevalence of polycystic ovarian syndrome in Indian adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2011;24:223-227.
73. GOLDZIEHER JW, GREEN JA. The polycystic ovary. I. Clinical and histologic features. *J Clin Endocrinol Metab.* 1962;22:325-338.
74. TRACE RJ, KEATY EC, McCALL ML. An investigation of ovarian tissue and urinary 17-ketosteroids in patients with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1960;79:310-315.
75. Carey AH, Chan KL, Short F, White D, Williamson R, Franks S. Evidence for a single gene effect causing polycystic ovaries and male pattern baldness. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993;38:653-658.
76. Cooper HE, Spellacy WN, Prem KA, Cohen WD. Hereditary factors in the Stein-Leventhal syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1968;100:371-387.
77. Diamanti-Kandarakis E, Piperi C. Genetics of polycystic ovary syndrome: searching for the way out of the labyrinth. *Hum Reprod Update.* 2005;11:631-643.
78. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, San Millan JL. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev.* 2005;26:251-282.
79. Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril.* 2001;75:53-58.
80. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF, III, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95:14956-14960.

81. Waterworth DM, Bennett ST, Gharani N, McCarthy MI, Hague S, Batty S, et al. Linkage and association of insulin gene VNTR regulatory polymorphism with polycystic ovary syndrome. *Lancet*. 1997;349:986-990.
82. Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AG. Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Trends Mol Med*. 2006;12:324-332.
83. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev*. 1997;18:774-800.
84. Vollmert C, Hahn S, Lamina C, Huth C, Kolz M, Schopfer-Wendels A, et al. Calpain-10 variants and haplotypes are associated with polycystic ovary syndrome in Caucasians. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;292:E836-E844.
85. Escobar-Morreale HF, Villuendas G, Botella-Carretero JI, Alvarez-Blasco F, Sanchon R, Luque-Ramirez M, et al. Adiponectin and resistin in PCOS: a clinical, biochemical and molecular genetic study. *Hum Reprod*. 2006;21:2257-2265.
86. San Millan JL, Corton M, Villuendas G, Sancho J, Peral B, Escobar-Morreale HF. Association of the polycystic ovary syndrome with genomic variants related to insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2640-2646.
87. Xita N, Georgiou I, Chatzikiyriakidou A, Vounatsou M, Papassotiriou GP, Papassotiriou I, et al. Effect of adiponectin gene polymorphisms on

- circulating adiponectin and insulin resistance indexes in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Chem.* 2005;51:416-423.
88. Zhang N, Shi YH, Hao CF, Gu HF, Li Y, Zhao YR, et al. Association of +45G15G(T/G) and +276(G/T) polymorphisms in the ADIPOQ gene with polycystic ovary syndrome among Han Chinese women. *Eur J Endocrinol.* 2008;158:255-260.
89. Ferk P, Teran N, Gersak K. The (TAAAA)n microsatellite polymorphism in the SHBG gene influences serum SHBG levels in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2007;22:1031-1036.
90. Hogeveen KN, Talikka M, Hammond GL. Human sex hormone-binding globulin promoter activity is influenced by a (TAAAA)n repeat element within an Alu sequence. *J Biol Chem.* 2001;276:36383-36390.
91. Xita N, Tsatsoulis A, Chatzikiyriakidou A, Georgiou I. Association of the (TAAAA)n repeat polymorphism in the sex hormone-binding globulin (SHBG) gene with polycystic ovary syndrome and relation to SHBG serum levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5976-5980.
92. Hickey T, Chandy A, Norman RJ. The androgen receptor CAG repeat polymorphism and X-chromosome inactivation in Australian Caucasian women with infertility related to polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:161-165.
93. Ibanez L, Ong KK, Mongan N, Jaaskelainen J, Marcos MV, Hughes IA, et al. Androgen receptor gene CAG repeat polymorphism in the development of ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3333-3338.

94. Krithivas K, Yurgalevitch SM, Mohr BA, Wilcox CJ, Batter SJ, Brown M, et al. Evidence that the CAG repeat in the androgen receptor gene is associated with the age-related decline in serum androgen levels in men. *J Endocrinol.* 1999;162:137-142.
95. Ehrmann DA, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN. Effects of race and family history of type 2 diabetes on metabolic status of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:66-71.
96. Franks S, Gharani N, Waterworth D, Batty S, White D, Williamson R, et al. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 1997;12:2641-2648.
97. Harwood K, Vuguin P, Dimartino-Nardi J. Current approaches to the diagnosis and treatment of polycystic ovarian syndrome in youth. *Horm Res.* 2007;68:209-217.
98. Rosenfield RL. Clinical review: Identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:787-796.
99. Shepherd PR, Crowther NJ, Desai M, Hales CN, Ozanne SE. Altered adipocyte properties in the offspring of protein malnourished rats. *Br J Nutr.* 1997;78:121-129.
100. Ibanez L, Lopez-Bermejo A, Diaz M, Angulo M, Sebastiani G, de ZF. High-molecular-weight adiponectin in children born small- or appropriate-for-gestational-age. *J Pediatr.* 2009;155:740-742.
101. Ibanez L, Ong K, Dunger DB, de ZF. Early development of adiposity and insulin resistance after catch-up weight gain in small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2153-2158.

102. Ibanez L, Lopez-Bermejo A, Suarez L, Marcos MV, Diaz M, de ZF. Visceral adiposity without overweight in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2079-2083.
103. Ibanez L, Suarez L, Lopez-Bermejo A, Diaz M, Valls C, de ZF. Early development of visceral fat excess after spontaneous catch-up growth in children with low birth weight. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:925-928.
104. Stefan N, Bunt JC, Salbe AD, Funahashi T, Matsuzawa Y, Tataranni PA. Plasma adiponectin concentrations in children: relationships with obesity and insulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4652-4656.
105. Tao T, Wickham EP, III, Fan W, Yang J, Liu W. Distribution of adiponectin multimeric forms in Chinese women with polycystic ovary syndrome and their relation to insulin resistance. *Eur J Endocrinol.* 2010;163:399-406.
106. Nestler JE, Jakubowicz DJ, de Vargas AF, Brik C, Quintero N, Medina F. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:2001-2005.
107. Rosenfield RL. Normal and almost normal precocious variations in pubertal development premature pubarche and premature thelarche revisited. *Horm Res.* 1994;41 Suppl 2:7-13.
108. Ibanez L, Potau N, Marcos MV, de ZF. Exaggerated adrenarche and hyperinsulinism in adolescent girls born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:4739-4741.

109. Ibanez L, Potau N, Zampolli M, Street ME, Carrascosa A. Girls diagnosed with premature pubarche show an exaggerated ovarian androgen synthesis from the early stages of puberty: evidence from gonadotropin-releasing hormone agonist testing. *Fertil Steril.* 1997;67:849-855.
110. Ibanez L, de ZF, Potau N. Anovulation after precocious pubarche: early markers and time course in adolescence. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:2691-2695.
111. Josso N, di CN. TGF-beta Family Members and Gonadal Development. *Trends Endocrinol Metab.* 1999;10:216-222.
112. Cook CL, Siow Y, Taylor S, Fallat ME. Serum mullerian-inhibiting substance levels during normal menstrual cycles. *Fertil Steril.* 2000;73:859-861.
113. Laven JS, Mulders AG, Visser JA, Themmen AP, de Jong FH, Fauser BC. Anti-Mullerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:318-323.
114. 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;88:5957-5962.
115. Piltonen T, Morin-Papunen L, Koivunen R, Perheentupa A, Ruokonen A, Tapanainen JS. Serum anti-Mullerian hormone levels remain high until late reproductive age and decrease during metformin therapy in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2005;20:1820-1826.

116. Sir-Petermann T, Codner E, Maliqueo M, Echiburu B, Hitschfeld C, Crisosto N, et al. Increased anti-Mullerian hormone serum concentrations in prepubertal daughters of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3105-3109.
117. Sir-Petermann T, Hitschfeld C, Codner E, Maliqueo M, Iniguez G, Echiburu B, et al. Gonadal function in low birth weight infants: a pilot study. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007;20:405-414.
118. Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. *Fertil Steril.* 2005;83:1717-1723.
119. Falsetti L, Eleftheriou G. Hyperinsulinemia in the polycystic ovary syndrome: a clinical, endocrine and echographic study in 240 patients. *Gynecol Endocrinol.* 1996;10:319-326.
120. DeUgarte CM, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Degree of facial and body terminal hair growth in unselected black and white women: toward a populational definition of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1345-1350.
121. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2745-2749.
122. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:453-462.

123. Galobardes B, Davey SG, Jefferys M, McCarron P. Has acne increased? Prevalence of acne history among university students between 1948 and 1968. The Glasgow Alumni Cohort Study. *Br J Dermatol*. 2005;152:824-825.
124. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West C, et al. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod*. 1995;10:2107-2111.
125. Conway GS, Honour JW, Jacobs HS. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1989;30:459-470.
126. Hahn S, Tan S, Elsenbruch S, Quadbeck B, Herrmann BL, Mann K, et al. Clinical and biochemical characterization of women with polycystic ovary syndrome in North Rhine-Westphalia. *Horm Metab Res*. 2005;37:438-444.
127. Clayton RN, Ogden V, Hodgkinson J, Worswick L, Rodin DA, Dyer S, et al. How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;37:127-134.
128. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries--a common finding in normal women. *Lancet*. 1988;1:870-872.
129. Eden JA, Place J, Carter GD, Alaghband-Zadeh J, Pawson M. Is the polycystic ovary a cause of infertility in the ovulatory woman? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1989;30:77-82.

130. Kousta E, White DM, Cela E, McCarthy MI, Franks S. The prevalence of polycystic ovaries in women with infertility. *Hum Reprod.* 1999;14:2720-2723.
131. 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;89:4343-4350.
132. Chang PL, Lindheim SR, Lowre C, Ferin M, Gonzalez F, Berglund L, et al. Normal ovulatory women with polycystic ovaries have hyperandrogenic pituitary-ovarian responses to gonadotropin-releasing hormone-agonist testing. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:995-1000.
133. Jahanfar S, Eden JA, Nguyent TV. Bulimia nervosa and polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 1995;9:113-117.
134. Morgan JF, McCluskey SE, Brunton JN, Hubert LJ. Polycystic ovarian morphology and bulimia nervosa: a 9-year follow-up study. *Fertil Steril.* 2002;77:928-931.
135. Ardaens Y, Robert Y, Lemaitre L, Fossati P, Dewailly D. Polycystic ovarian disease: contribution of vaginal endosonography and reassessment of ultrasonic diagnosis. *Fertil Steril.* 1991;55:1062-1068.
136. Futterweit W, Yeh HC, Mechanick JI. Ultrasonographic study of ovaries of 19 women with weight loss-related hypothalamic oligo-amenorrhea. *Biomed Pharmacother.* 1988;42:279-283.
137. Giorlandino C, Gleicher N, Taramanni C, Vizzone A, Gentili P, Mancuso S, et al. Ovarian development of the female child and adolescent: I. Morphology. *Int J Gynaecol Obstet.* 1989;29:57-63.

138. Rosenfield RL, Ghai K, Ehrmann DA, Barnes RB. Diagnosis of the polycystic ovary syndrome in adolescence: comparison of adolescent and adult hyperandrogenism. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13 Suppl 5:1285-1289.
139. Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB. Polycystic ovaries and eating disorders: Are they related? *Hum Reprod.* 2001;16:765-769.
140. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4237-4245.
141. Ibanez L, Lopez-Bermejo A, Callejo J, Torres A, Cabre S, Dunger D, et al. Polycystic ovaries in nonobese adolescents and young women with ovarian androgen excess: relation to prenatal growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:196-199.
142. Coviello AD, Legro RS, Dunaif A. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:492-497.
143. Ghirri P, Bernardini M, Vuerich M, Cuttano AM, Coccoli L, Merusi I, et al. Adrenarche, pubertal development, age at menarche and final height of full-term, born small for gestational age (SGA) girls. *Gynecol Endocrinol.* 2001;15:91-97.
144. Blank SK, Helm KD, McCartney CR, Marshall JC. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1135:76-84.

145. Chhabra S, McCartney CR, Yoo RY, Eagleson CA, Chang RJ, Marshall JC. Progesterone inhibition of the hypothalamic gonadotropin-releasing hormone pulse generator: evidence for varied effects in hyperandrogenemic adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2810-2815.
146. Southam AL, Richart RM. The prognosis for adolescents with menstrual abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* 1966;94:637-645.
147. Veldhuis JD, Pincus SM, Garcia-Rudaz MC, Ropelato MG, Escobar ME, Barontini M. Disruption of the synchronous secretion of leptin, LH, and ovarian androgens in nonobese adolescents with the polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3772-3778.
148. Mastorakos G, Koliopoulos C, Deligeoroglou E, Diamanti-Kandarakis E, Creatsas G. Effects of two forms of combined oral contraceptives on carbohydrate metabolism in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2006;85:420-427.
149. Freemark M, Bursey D. The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes. *Pediatrics.* 2001;107:E55.
150. Ibanez L, de ZF. Flutamide-metformin therapy to reduce fat mass in hyperinsulinemic ovarian hyperandrogenism: effects in adolescents and in women on third-generation oral contraception. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4720-4724.

151. Costello MF, Eden JA. A systematic review of the reproductive system effects of metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2003;79:1-13.
152. Ibanez L, de ZF. Low-dose flutamide-metformin therapy for hyperinsulinemic hyperandrogenism in nonobese adolescents and women. *Fertil Steril*. 2006;86 Suppl 1:S24-S25.
153. Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovarian syndrome: pathophysiology, molecular aspects and clinical implications. *Expert Rev Mol Med*. 2008;10:e3.
154. Diamanti-Kandarakis E, Economou F, Palimeri S, Christakou C. Metformin in polycystic ovary syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1205:192-198.
155. Diaz M, Lopez-Bermejo A, Petry CJ, de ZF, Ibanez L. Efficacy of metformin therapy in adolescent girls with androgen excess: relation to sex hormone-binding globulin and androgen receptor polymorphisms. *Fertil Steril*. 2010;94:2800-2803.
156. Lopez-Bermejo A, Diaz M, Moran E, de ZF, Ibanez L. A single nucleotide polymorphism in STK11 influences insulin sensitivity and metformin efficacy in hyperinsulinemic girls with androgen excess. *Diabetes Care*. 2010;33:1544-1548.
157. de ZF, Lopez-Bermejo A, Ibanez L. Adipose tissue expandability and the early origins of PCOS. *Trends Endocrinol Metab*. 2009;20:418-423.
158. Gambineri A, Semple RK, Forlani G, Genghini S, Grassi I, Hyden CS, et al. Monogenic polycystic ovary syndrome due to a mutation in the lamin

- A/C gene is sensitive to thiazolidinediones but not to metformin. *Eur J Endocrinol.* 2008;159:347-353.
159. Ibanez L, Lopez-Bermejo A, del RL, Enriquez G, Valls C, de ZF. Combined low-dose pioglitazone, flutamide, and metformin for women with androgen excess. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1710-1714.
160. Ibanez L, Lopez-Bermejo A, Diaz M, Enriquez G, Valls C, de ZF. Pioglitazone (7.5 mg/day) added to flutamide-metformin in women with androgen excess: additional increments of visfatin and high molecular weight adiponectin. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68:317-320.
161. Kratochwil A, Zeibekis N. Ultrasonic pelvimetry. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1972;51:357-362.
162. Kratochwil A, Urban G, Friedrich F. Ultrasonic tomography of the ovaries. *Ann Chir Gynaecol Fenn.* 1972;61:211-214.
163. Zemlyn S. Comparison of pelvic ultrasonography and pneumography for ovarian size. *J Clin Ultrasound.* 1974;2:331-338.
164. Herter LD, Golendziner E, Flores JA, Becker E Jr, Spritzer PM. Ovarian and uterine sonography in healthy girls between 1 and 13 years old: correlation of findings with age and pubertal status. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;178:1531-1536.
165. Caballero Merino R. Estudio ecográfico y doppler de los quistes y tumores de ovario. Navarra: Universidad de Navarra; 1996.
166. Jokubkiene L, Sladkevicius P, Rovas L, Valentin L. Assessment of changes in volume and vascularity of the ovaries during the normal menstrual cycle using three-dimensional power Doppler ultrasound. *Hum Reprod.* 2006;21:2661-2668.

167. Fraser HM, Duncan WC. Vascular morphogenesis in the primate ovary. *Angiogenesis*. 2005;8:101-116.
168. Ivarsson SA, Nilsson KO, Persson PH. Ultrasonography of the pelvic organs in prepubertal and postpubertal girls. *Arch Dis Child*. 1983;58:352-354.
169. Merce LT, Andrino R, Barco MJ, de la Fuente F. Cyclic changes of the functional ovarian compartments: echographic assessment. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1990;69:327-332.
170. Siegel MJ, Surratt JT. Pediatric gynecologic imaging. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1992;19:103-127.
171. Khadilkar VV, Khadilkar AV, Kinare AS, Tapasvi HS, Deshpande SS, Maskati GB. Ovarian and uterine ultrasonography in healthy girls between birth to 18 years. *Indian Pediatr*. 2006;43:625-630.
172. Sample WF, Lippe BM, Gyepes MT. Gray-scale ultrasonography of the normal female pelvis. *Radiology*. 1977;125:477-483.
173. Chen Y, Yang D, Li L, Chen X. The role of ovarian volume as a diagnostic criterion for Chinese adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2008;21:347-350.
174. Salardi S, Orsini LF, Cacciari E, Bovicelli L, Tassoni P, Reggiani A. Pelvic ultrasonography in premenarcheal girls: relation to puberty and sex hormone concentrations. *Arch Dis Child*. 1985;60:120-125.
175. Cohen HL, Tice HM, Mandel FS. Ovarian volumes measured by US: bigger than we think. *Radiology*. 1990;177:189-192.

176. Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, Paradisi R, Orsini LF, Flamigni C. Ovaries and menstrual cycles in adolescence. *Gynecol Obstet Invest.* 1984;17:219-222.
177. Stanhope R, Adams J, Jacobs HS, Brook CG. Ovarian ultrasound assessment in normal children, idiopathic precocious puberty, and during low dose pulsatile gonadotrophin releasing hormone treatment of hypogonadotrophic hypogonadism. *Arch Dis Child.* 1985;60:116-119.
178. Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW, Franks S. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:1158-1165.
179. Saxton DW, Farquhar CM, Rae T, Beard RW, Anderson MC, Wadsworth J. Accuracy of ultrasound measurements of female pelvic organs. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990;97:695-699.
180. Takahashi K, Ozaki T, Okada M, Uchida A, Kitao M. Relationship between ultrasonography and histopathological changes in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod.* 1994;9:2255-2258.
181. Swanson M, Sauerbrei EE, Cooperberg PL. Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries. *J Clin Ultrasound.* 1981;9:219-222.
182. Nicolini U, Ferrazzi E, Bellotti M, Travaglini P, Elli R, Scaperrotta RC. The contribution of sonographic evaluation of ovarian size in patients with polycystic ovarian disease. *J Ultrasound Med.* 1985;4:347-351.
183. Orsini LF, Venturoli S, Lorusso R, Pluchinotta V, Paradisi R, Bovicelli L. Ultrasonic findings in polycystic ovarian disease. *Fertil Steril.* 1985;43:709-714.

184. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1989;31:87-120.
185. Dewailly D, Robert Y, Helin I, Ardaens Y, Thomas-Desrousseaux P, Lemaitre L, et al. Ovarian stromal hypertrophy in hyperandrogenic women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;41:557-562.
186. Buckett WM, Bouzayen R, Watkin KL, Tulandi T, Tan SL. Ovarian stromal echogenicity in women with normal and polycystic ovaries. *Hum Reprod*. 1999;14:618-621.
187. Pache TD, Wladimiroff JW, Hop WC, Fauser BC. How to discriminate between normal and polycystic ovaries: transvaginal US study. *Radiology*. 1992;183:421-423.
188. Timor-Tritsch IE, Bar-Yam Y, Elgali S, Rottem S. The technique of transvaginal sonography with the use of a 6.5 MHz probe. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;158:1019-1024.
189. Takahashi K, Eda Y, Okada S, Abu-Musa A, Yoshino K, Kitao M. Morphological assessment of polycystic ovary using transvaginal ultrasound. *Hum Reprod*. 1993;8:844-849.
190. Fox R, Corrigan E, Thomas PA, Hull MG. The diagnosis of polycystic ovaries in women with oligo-amenorrhoea: predictive power of endocrine tests. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1991;34:127-131.
191. van Santbrink EJ, Hop WC, Fauser BC. Classification of normogonadotropic infertility: polycystic ovaries diagnosed by ultrasound versus endocrine characteristics of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 1997;67:452-458.

192. Kyei-Mensah AA, LinTan S, Zaidi J, Jacobs HS. Relationship of ovarian stromal volume to serum androgen concentrations in patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 1998;13:1437-1441.
193. Nardo LG, Buckett WM, Khullar V. Determination of the best-fitting ultrasound formulaic method for ovarian volume measurement in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2003;79:632-633.
194. Jonard S, Robert Y, Dewailly D. Revisiting the ovarian volume as a diagnostic criterion for polycystic ovaries. *Hum Reprod.* 2005;20:2893-2898.
195. Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;51:779-786.
196. van Hooff MH, Voorhorst FJ, Kaptein MB, Hirasing RA, Koppenaal C, Schoemaker J. Polycystic ovaries in adolescents and the relationship with menstrual cycle patterns, luteinizing hormone, androgens, and insulin. *Fertil Steril.* 2000;74:49-58.
197. Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, Pluchinotta V, Ruggeri S, Macrelli S, et al. Longitudinal change of sonographic ovarian aspects and endocrine parameters in irregular cycles of adolescence. *Pediatr Res.* 1995;38:974-980.
198. Gilling-Smith C, Story H, Rogers V, Franks S. Evidence for a primary abnormality of thecal cell steroidogenesis in the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;47:93-99.

199. Nelson VL, Legro RS, Strauss JF, III, McAllister JM. Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries. *Mol Endocrinol*. 1999;13:946-957.
200. Mortensen M, Rosenfield RL, Littlejohn E. Functional significance of polycystic-size ovaries in healthy adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:3786-3790.
201. Cresswell JL, Barker DJ, Osmond C, Egger P, Phillips DI, Fraser RB. Fetal growth, length of gestation, and polycystic ovaries in adult life. *Lancet*. 1997;350:1131-1135.
202. Battaglia C, Mancini F, Cianciosi A, Busacchi P, Facchinetti F, Marchesini GR, et al. Vascular risk in young women with polycystic ovary and polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*. 2008;111:385-395.
203. Rodríguez Morante D. Papel de la angiografía ecográfica con power doppler tridimensional (sistema vocal) en el manejo de masas anexiales Universitat de Barcelona; 2009.
204. Ajossa S, Guerriero S, Paoletti AM, Orru M, Floris S, Mannias M, et al. Uterine perfusion and hormonal pattern in patients with polycystic ovary syndrome. *J Assist Reprod Genet*. 2001;18:436-440.
205. Battaglia C, Artini PG, D'Ambrogio G, Genazzani AD, Genazzani AR. The role of color Doppler imaging in the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172:108-113.
206. Engmann L, Sladkevicius P, Agrawal R, Bekir J, Campbell S, Tan SL. The pattern of changes in ovarian stromal and uterine artery blood flow velocities during in vitro fertilization treatment and its relationship with outcome of the cycle. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1999;13:26-33.

207. Mala YM, Ghosh SB, Tripathi R. Three-dimensional power Doppler imaging in the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;105:36-38.
208. Zaidi J, Barber J, Kyei-Mensah A, Bekir J, Campbell S, Tan SL. Relationship of ovarian stromal blood flow at the baseline ultrasound scan to subsequent follicular response in an in vitro fertilization program. *Obstet Gynecol.* 1996;88:779-784.
209. Loverro G, Vicino M, Lorusso F, Vimercati A, Greco P, Selvaggi L. Polycystic ovary syndrome: relationship between insulin sensitivity, sex hormone levels and ovarian stromal blood flow. *Gynecol Endocrinol.* 2001;15:142-149.
210. Pan HA, Wu MH, Cheng YC, Li CH, Chang FM. Quantification of Doppler signal in polycystic ovarian syndrome using 3D power Doppler ultrasonography. *Hum Reprod.* 2002;17:2484.
211. Aleem FA, Predanic M. Transvaginal color Doppler determination of the ovarian and uterine blood flow characteristics in polycystic ovary disease. *Fertil Steril.* 1996;65:510-516.
212. Zaidi J, Campbell S, Pittrof R, Kyei-Mensah A, Shaker A, Jacobs HS, et al. Ovarian stromal blood flow in women with polycystic ovaries--a possible new marker for diagnosis? *Hum Reprod.* 1995;10:1992-1996.
213. Fleischer AC. New developments in the sonographic assessment of ovarian, uterine, and breast vascularity. *Semin Ultrasound CT MR.* 2001;22:42-49.
214. Timmerman D, Schwarzler P, Collins WP, Claerhout F, Coenen M, Amant F, et al. Subjective assessment of adnexal masses with the use of

- ultrasonography: an analysis of interobserver variability and experience. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;13:11-16.
215. Weskott HP. Amplitude Doppler US: slow blood flow detection tested with a flow phantom. *Radiology.* 1997;202:125-130.
216. MacSweeney JE, Cosgrove DO, Arenson J. Colour Doppler energy (power) mode ultrasound. *Clin Radiol.* 1996;51:387-390.
217. Battaglia C, Genazzani AD, Artini PG, Salvatori M, Giulini S, Volpe A. Ultrasonographic and color Doppler analysis in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;12:180-187.
218. Carmina E, Orio F, Palomba S, Longo RA, Lombardi G, Lobo RA. Ovarian size and blood flow in women with polycystic ovary syndrome and their correlations with endocrine parameters. *Fertil Steril.* 2005;84:413-419.
219. Munn CS, Kiser LC, Wetzner SM, Baer JE. Ovary volume in young and premenopausal adults: US determination. Work in progress. *Radiology.* 1986;159:731-732.
220. Homburg R, Giudice LC, Chang RJ. Polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 1996;11:465-466.
221. Raine-Fenning N, Fleischer AC. Clarifying the role of three-dimensional transvaginal sonography in reproductive medicine: an evidenced-based appraisal. *J Exp Clin Assist Reprod.* 2005;2:10.
222. Raine-Fenning NJ, Clewes JS, Kendall NR, Bunkheila AK, Campbell BK, Johnson IR. The interobserver reliability and validity of volume

- calculation from three-dimensional ultrasound datasets in the in vitro setting. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21:283-291.
223. Wu MH, Tang HH, Hsu CC, Wang ST, Huang KE. The role of three-dimensional ultrasonographic images in ovarian measurement. *Fertil Steril.* 1998;69:1152-1155.
224. Amer SA, Li TC, Bygrave C, Sprigg A, Saravelos H, Cooke ID. An evaluation of the inter-observer and intra-observer variability of the ultrasound diagnosis of polycystic ovaries. *Hum Reprod.* 2002;17:1616-1622.
225. Bonilla-Musoles F, Raga F, Osborne NG. Three-dimensional ultrasound evaluation of ovarian masses. *Gynecol Oncol.* 1995;59:129-135.
226. Kurjak A, Kupesic S, Anic T, Kosuta D. Three-dimensional ultrasound and power doppler improve the diagnosis of ovarian lesions. *Gynecol Oncol.* 2000;76:28-32.
227. Kyei-Mensah A, Zaidi J, Pittrof R, Shaker A, Campbell S, Tan SL. Transvaginal three-dimensional ultrasound: accuracy of follicular volume measurements. *Fertil Steril.* 1996;65:371-376.
228. Jarvela IY, Sladkevicius P, Tekay AH, Campbell S, Nargund G. Intraobserver and interobserver variability of ovarian volume, gray-scale and color flow indices obtained using transvaginal three-dimensional power Doppler ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21:277-282.
229. Allemand MC, Tummon IS, Phy JL, Foong SC, Dumesic DA, Session DR. Diagnosis of polycystic ovaries by three-dimensional transvaginal ultrasound. *Fertil Steril.* 2006;85:214-219.

230. Scheffer GJ, Broekmans FJ, Bancsi LF, Habbema JD, Looman CW, Te Velde ER. Quantitative transvaginal two- and three-dimensional sonography of the ovaries: reproducibility of antral follicle counts. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;20:270-275.
231. Alcazar JL, Merce LT, Garcia MM. Three-dimensional power Doppler vascular sampling: a new method for predicting ovarian cancer in vascularized complex adnexal masses. *J Ultrasound Med.* 2005;24:689-696.
232. Cohen LS, Escobar PF, Scharm C, Glimco B, Fishman DA. Three-dimensional power Doppler ultrasound improves the diagnostic accuracy for ovarian cancer prediction. *Gynecol Oncol.* 2001;82:40-48.
233. Ritchie CJ, Edwards WS, Mack LA, Cyr DR, Kim Y. Three-dimensional ultrasonic angiography using power-mode Doppler. *Ultrasound Med Biol.* 1996;22:277-286.
234. Jarvela IY, Sladkevicius P, Kelly S, Ojha K, Nargund G, Campbell S. Three-dimensional sonographic and power Doppler characterization of ovaries in late follicular phase. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;20:281-285.
235. Rubin JM, Bude RO, Carson PL, Bree RL, Adler RS. Power Doppler US: a potentially useful alternative to mean frequency-based color Doppler US. *Radiology.* 1994;190:853-856.
236. Downey DB, Fenster A. Vascular imaging with a three-dimensional power Doppler system. *AJR Am J Roentgenol.* 1995;165:665-668.

237. Alcazar JL. Three-dimensional power Doppler derived vascular indices: what are we measuring and how are we doing it? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32:485-487.
238. Kupesic S, Hafner T, Bjelos D. Events from ovulation to implantation studied by three-dimensional ultrasound. *J Perinat Med.* 2002;30:84-98.
239. Pairleitner H, Steiner H, Hasenoehrl G, Staudach A. Three-dimensional power Doppler sonography: imaging and quantifying blood flow and vascularization. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;14:139-143.
240. Deane C. Placing value on pictures: what information is there in color flow images and how can we use it? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;17:189-190.
241. Raine-Fenning NJ, Nordin NM, Ramnarine KV, Campbell BK, Clewes JS, Perkins A, et al. Determining the relationship between three-dimensional power Doppler data and true blood flow characteristics: an in-vitro flow phantom experiment. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32:540-550.
242. Jarvela IY, Mason HD, Sladkevicius P, Kelly S, Ojha K, Campbell S, et al. Characterization of normal and polycystic ovaries using three-dimensional power Doppler ultrasonography. *J Assist Reprod Genet.* 2002;19:582-590.
243. Lam PM, Raine-Fenning N. The role of three-dimensional ultrasonography in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2006;21:2209-2215.
244. Lam PM, Johnson IR, Raine-Fenning NJ. Three-dimensional ultrasound features of the polycystic ovary and the effect of different phenotypic expressions on these parameters. *Hum Reprod.* 2007;22:3116-3123.

245. Ng EH, Chan CC, Yeung WS, Ho PC. Comparison of ovarian stromal blood flow between fertile women with normal ovaries and infertile women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2005;20:1881-1886.
246. Pascual MA, Graupera B, Hereter L, Tresserra F, Rodriguez I, Alcazar JL. Assessment of ovarian vascularization in the polycystic ovary by three-dimensional power Doppler ultrasonography. *Gynecol Endocrinol.* 2008;24:631-636.
247. Nardo LG, Buckett WM, White D, Digesu AG, Franks S, Khullar V. Three-dimensional assessment of ultrasound features in women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovarian syndrome (PCOS): ovarian stromal volume does not correlate with biochemical indices. *Hum Reprod.* 2002;17:1052-1055.
248. Michelmore KF. Polycystic ovary syndrome in adolescence and early adulthood. *Hum Fertil (Camb).* 2000;3:96-100.
249. Kratochwil A, Lee A, Schoisswohl A. Networking of three dimensional sonography volume data. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16:335-340.
250. Jay N, Mansfield MJ, Blizzard RM, Crowley WF, Jr., Schoenfeld D, Rhubin L, et al. Ovulation and menstrual function of adolescent girls with central precocious puberty after therapy with gonadotropin-releasing hormone agonists. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75:890-894.
251. van Hooff MH, Voorhorst FJ, Kaptein MB, Hirasing RA, Koppenaal C, Schoemaker J. Predictive value of menstrual cycle pattern, body mass index, hormone levels and polycystic ovaries at age 15 years for oligo-amenorrhoea at age 18 years. *Hum Reprod.* 2004;19:383-392.

252. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81:19-25.
253. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-419.
254. Codner E, Villarroel C, Eyzaguirre FC, Lopez P, Merino PM, Perez-Bravo F, et al. Polycystic ovarian morphology in postmenarchal adolescents. *Fertil Steril*. 2010.
255. Farquhar CM, Birdsall M, Manning P, Mitchell JM, France JT. The prevalence of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1994;34:67-72.
256. Chen Y, Li L, Chen X, Zhang Q, Wang W, Li Y, et al. Ovarian volume and follicle number in the diagnosis of polycystic ovary syndrome in Chinese women. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32:700-703.
257. Insler V, Shoham Z, Barash A, Koistinen R, Seppala M, Hen M, et al. Polycystic ovaries in non-obese and obese patients: possible pathophysiological mechanism based on new interpretation of facts and findings. *Hum Reprod*. 1993;8:379-384.
258. Bloch CA, Clemons P, Sperling MA. Puberty decreases insulin sensitivity. *J Pediatr*. 1987;110:481-487.
259. Smith CP, Archibald HR, Thomas JM, Tarn AC, Williams AJ, Gale EA, et al. Basal and stimulated insulin levels rise with advancing puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1988;28:7-14.

260. Poretsky L. On the paradox of insulin-induced hyperandrogenism in insulin-resistant states. *Endocr Rev.* 1991;12:3-13.
261. van Montfrans JM, van Hooff MH, Hompes PG, Lambalk CB. Treatment of hyperinsulinaemia in polycystic ovary syndrome? *Hum Reprod.* 1998;13:5-6.
262. DOCKERTY MB, JACKSON RL. The Stein-Leventhal syndrome: analysis of 43 cases with special reference to association with endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 1957;73:161-173.
263. Lathi RB, Hess AP, Tulac S, Nayak NR, Conti M, Giudice LC. Dose-dependent insulin regulation of insulin-like growth factor binding protein-1 in human endometrial stromal cells is mediated by distinct signaling pathways. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1599-1606.
264. Nagamani M, Stuart CA. Specific binding and growth-promoting activity of insulin in endometrial cancer cells in culture. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179:6-12.
265. Pillay OC, Te Fong LF, Crow JC, Benjamin E, Mould T, Atiomo W, et al. The association between polycystic ovaries and endometrial cancer. *Hum Reprod.* 2006;21:924-929.
266. Shah B, Parnell L, Milla S, Kessler M, David R. Endometrial thickness, uterine, and ovarian ultrasonographic features in adolescents with polycystic ovarian syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2010;23:146-152.
267. DePriest PD, Shenson D, Fried A, Hunter JE, Andrews SJ, Gallion HH, et al. A morphology index based on sonographic findings in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1993;51:7-11.

268. Raine-Fenning NJ, Campbell BK, Clewes JS, Johnson IR. The interobserver reliability of ovarian volume measurement is improved with three-dimensional ultrasound, but dependent upon technique. *Ultrasound Med Biol.* 2003;29:1685-1690.
269. Sun L, Fu Q. Three-dimensional transrectal ultrasonography in adolescent patients with polycystic ovarian syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;98:34-38.
270. Ibanez L, Potau N, Enriquez G, de ZF. Reduced uterine and ovarian size in adolescent girls born small for gestational age. *Pediatr Res.* 2000;47:575-577.
271. Ibanez L, Potau N, Enriquez G, Marcos MV, de ZF. Hypergonadotrophinaemia with reduced uterine and ovarian size in women born small-for-gestational-age. *Hum Reprod.* 2003;18:1565-1569.
272. Dolz M, Osborne NG, Blanes J, Raga F, Abad-Velasco L, Villalobos A, et al. Polycystic ovarian syndrome: assessment with color Doppler angiography and three-dimensional ultrasonography. *J Ultrasound Med.* 1999;18:303-313.
273. Zaidi J. Blood flow changes in the ovarian and uterine arteries in women with normal and polycystic ovaries. *Hum Fertil (Camb).* 2000;3:194-198.

**ANEXO1: CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL ESTUDIO
“PREVALENCIA DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS EN ADOLESCENTES
SANAS Y EN ADOLESCENTES CON ANTECEDENTE DE PUBARQUIA
PRECOZ. NUEVAS APORTACIONES DE LA ECOGRAFÍA
TRIDIMENSIONAL”.**

INFORMACIÓN CLÍNICA PARA LAS FAMILIAS

El Hospital Sant Joan de Déu les ofrece la posibilidad de participar en un estudio clínico, de carácter gratuito, que se está realizando en la Sección de Endocrinología y Ginecología-Obstetricia y que incluye niñas que tengan en la actualidad entre 12 y 16 años, y **que ya hayan tenido la primera regla (menarquia) entre 6 y 24 meses antes.**

La finalidad de este estudio es determinar la prevalencia de ovarios poliquísticos en adolescentes sanas de nuestro entorno, y relacionarla con la regularidad de los ciclos menstruales, y con las concentraciones de las hormonas del ovario.

El ovario normal segrega estrógenos (hormonas femeninas) y también en menor proporción, andrógenos (hormonas masculinas). Para el correcto funcionamiento del ovario, y para que una mujer sea fértil, la proporción de hormonas masculinas y femeninas debe estar equilibrada. Si la secreción de andrógenos es superior a lo normal (hiperandrogenismo), puede producirse, en los años que siguen a la menarquia, aumento del vello corporal y facial (hirsutismo), trastornos de la regla, y ciclos anovulatorios (no se produce ovulación), que pueden condicionar una menor fertilidad. Las niñas que en la infancia presentaron aparición precoz de vello en el pubis (antes de los 8 años) desarrollan con más frecuencia este tipo de trastorno.

En estudios realizados en mujeres adultas aparentemente sanas, se ha observado que hasta el 30% de ellas presentan quistes en los ovarios visibles en la ecografía (ovarios poliquísticos). En estas mujeres, las cifras de

andrógenos en sangre suelen estar elevadas, y pueden presentar, además, signos de hiperandrogenismo, ciclos anovulatorios, y subfertilidad. Se desconoce la validez de la presencia de ovarios poliquísticos en la ecografía como marcador de riesgo de hiperandrogenismo en adolescentes. En este estudio, pretendemos determinar si la existencia ecográfica de ovarios poliquísticos se asocia a concentraciones elevadas de andrógenos ováricos. Si el ovario poliquístico ecográfico resulta ser un marcador precoz de hiperandrogenismo, se podrán establecer medidas preventivas que eviten el desarrollo de complicaciones posteriores, incluyendo las anteriormente mencionadas.

El estudio incluye una analítica en sangre y una ecografía abdominal bidimensional y tridimensional, que permitirán conocer: 1) Las cifras de las hormonas ováricas, y por tanto, si la secreción de estas hormonas es normal para la edad y 2) la morfología del ovario (presencia o ausencia de quistes).

Durante el estudio se realizará una visita (lunes tarde) en el Hospital Sant Joan de Déu en la que se completará la historia clínica, se recogerán los datos de peso y talla actual, peso y longitud al nacimiento, y se hará una ecografía abdominal en el servicio de Ginecología-Obstetricia. Al finalizar la visita, se facilitará la cita para la realización de una analítica en ayunas en horario de mañana. Tanto la analítica como la ecografía deberán realizarse en los primeros 10 días de la regla.

La analítica requiere la extracción de 4 mL de sangre total, que es una cantidad muy pequeña para una niña de 12-16 años de edad, y por tanto, no supone un riesgo para la salud.

La ecografía abdominal se realiza con la paciente echada en una camilla, no requiere sedación previa, y no imparte radiación. Su duración es de unos 10 minutos.

Si están interesados en que sus hijas participen, les facilitaremos toda la información adicional que requiera vía e-mail o vía telefónica (680 936 471).

Gracias por su colaboración.

Dra. Nuria Conde

Dra. Lourdes Ibáñez

nconde@hsjdbcn.org

libanez@hsjdbcn.org

CONSENTIMIENTO POR ESCRITO DE LOS PADRES O TUTORES

Yo.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado. He podido hacer preguntas sobre el estudio. He recibido la información adecuada a mis preguntas. En consecuencia, doy mi conformidad para participar en el estudio.

Firmado

DNI.....

Esplugues, a

