

## SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS: CONCEPTOS ACTUALES

### POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: CURRENT CONCEPTS

**Emmy Arrue, Dayra Ávila, Juan Raúl Brin**

*Estudiantes de X semestre de la carrera de doctor en medicina. Universidad de Panamá.*

**Asesor: Dr. Konstantinos Tserotas**

*Ginecología-Obstetricia y Endocrinología. Médico Funcionario del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid.*

#### RESUMEN

El síndrome del ovario poliquístico es la causa de anovulación e hirsutismo más frecuente y la endocrinopatía más común de la población adolescente. Afecta entre 5-10% de mujeres en edad reproductiva. Su diagnóstico requiere la presencia de dos de los siguientes: anovulación crónica con irregularidades menstruales de por lo menos seis meses, hiperandrogenismo clínico y ovarios de apariencia poliquística al ultrasonido. Clásicamente se piensa en el síndrome de ovarios poliquísticos como la triada de oligo/amenorrea, hirsutismo y obesidad. La causa es desconocida; las pacientes con este síndrome cursan con disfunción de múltiples ejes endocrinos. Puede existir resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, dislipidemia y niveles séricos elevados del inhibidor de la activación de plasminógeno.

En cuanto al tratamiento, las modificaciones al estilo de vida, tales como restricción de calorías y ejercicio físico, mejoran la sensibilidad a la insulina y los síntomas en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos. Los anticonceptivos orales son fármacos de primera línea, aunque también se emplean hipoglucemiantes orales y drogas antiandrogénicas.

**Palabras clave.** Mujer, desórdenes hormonales, androgenismo, ovario poliquístico.

#### ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome is the most frequent anovulation and hirsutism disorder and the most common endocrinopathy in adolescents. It affects between five to ten percent of all women of reproductive age. For its diagnosis, at least two of the following are necessary: chronic anovulation with menstrual irregularities for at least six months, clinical or laboratory, hyperandrogenism and ovaries with polycystic appearances to ultrasound test. On presentation, polycystic ovary syndrome is classically considered a triad of oligo/amenorrhea, hirsutism and obesity. The cause of polycystic ovary syndrome is unknown; patients with this syndrome have multiple endocrine axes dysfunctions. Resistance could be found to insulin, hyperinsulinemia, dislipidemia and to high serumal levels of plasminogeni activator inhibitor. Lifestyle modifications such as calorie restriction and exercise can improve insulin sensibility, and symptoms in women with polycystic ovary syndrome. Oral contraceptives are first line drugs, although oral insulin-sensitizing drugs and anti-androgenic drugs are also employed.

**Key words.** Woman, hormonal disorders, androgynism, polycystic ovary.

**E**l síndrome de ovarios poliquísticos (SOPQ) es la causa de anovulación e hirsutismo más frecuente. El mismo se encuentra asociado a desórdenes metabólicos que pueden tener importantes implicaciones en la salud a largo plazo de la paciente.<sup>1</sup> Clásicamente se piensa en el SOPQ como la triada de oligo/amenorrea, hirsutismo y obesidad, descrita por Stein y Leventhal en 1935. Sin embargo, en los últimos años se ha hecho evidente que es un desorden heterogéneo y existen diversos subtipos.<sup>2</sup> La anormalidad básica radica en que los niveles séricos de la hormona luteinizante (LH) se encuentran elevados de forma constante a lo largo del ciclo menstrual, causando síntomas variables de disfunción menstrual, hirsutismo, acné, acantosis nigricans, obesidad e infertilidad. Actualmente, los criterios diagnósticos

incluyen disfunción menstrual tipo oligomenorrea o amenorrea, evidencia de hiperandrogenismo, ya sea clínico o bioquímico, y la exclusión de otros desórdenes que pudieran explicar los síntomas.<sup>3</sup>

El SOPQ afecta entre un 5-10 % de las mujeres en edad reproductiva.<sup>4</sup> Constituye la endocrinopatía más frecuente de la población adolescente, afectando a un 11 a 26 % de la misma.<sup>5</sup> En estas mujeres, existen reducciones significativas en la calidad de vida, siendo los problemas de infertilidad uno de los aspectos más importantes.<sup>6</sup>

En 2003, en el taller de Róterdam para el consenso de SOPQ, un grupo de expertos llegó al común acuerdo de que el SOPQ es un síndrome de disfunción ovárica, y que para su diagnóstico, son necesarios dos de los siguientes tres criterios:

anovulación crónica caracterizada por irregularidades menstruales durante al menos seis meses, hiperandrogenismo clínico o por laboratorio y ultrasonido con ovarios poliquísticos.<sup>7</sup>

El SOPQ es un síndrome y como tal, ningún criterio clínico por sí sólo es suficiente para hacer un diagnóstico. Incluso con todos los criterios presentes, en las adolescentes la única manifestación puede ser irregularidad menstrual.<sup>5</sup>

### ADOLESCENCIA Y EL SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS

El inicio de la pubertad femenina está marcada por la aparición de brotes mamarios y cambios físicos acompañados de aceleración del crecimiento, así como el comienzo de la esteroidogénesis adrenal, seguida por el crecimiento de vello púbico y finalmente, la menarca.<sup>8</sup> Luego de la menarca, se da un mecanismo de retroalimentación positiva por la acción del estrógeno en el eje hipotálamo-pituitaria, con la estimulación de picos de la LH, seguidos por la ovulación.<sup>5</sup> La menstruación que sigue a la menarca es generalmente durante los dos primeros años anovulatoria, irregular y ocasionalmente abundante, una condición atribuible a la inmadurez del eje hipotálamo-pituitaria-ovarios en las mujeres jóvenes; luego de este período, usualmente, el eje adquiere una función normal.<sup>5,9</sup>

La persistencia de ciclos anovulatorios por más de 24 meses luego de la menarca, especialmente si están asociados a otras características de desordenes hormonales, puede sugerir disfunción patológica, especialmente si está asociada a anovulación hiperandrogénica.<sup>5,8,9</sup>

### PRESENTACIÓN CLÍNICA

La típica presentación del SOPQ es aquella asociada a hiperandrogenismo y anovulación. Hirsutismo y acné son las manifestaciones más comunes de hiperandrogenismo en el SOPQ y pueden afectar seriamente el autoestima de las pacientes adolescentes.<sup>9</sup> Hirsutismo está definido como el crecimiento de vello pigmentado y grueso, el cual es andrógeno dependiente, en áreas tales como cara, tórax, espalda y abdomen inferior (figura 1). La aparición del hirsutismo puede preceder a la menarca y ser de progresión gradual. Al evaluar el



**Figura 1.** Manifestaciones físicas del síndrome de ovarios poliquísticos (hirsutismo, obesidad).

hirsutismo, se deben tomar en cuenta las diferencias étnicas y de raza en el tipo de vello corporal y su distribución. Por ejemplo, el hirsutismo es raro en mujeres de descendencia asiática (20 %), ya que en ellas hay una menor densidad de folículos pilosos, a diferencia de las norteamericanas (60-80 %).<sup>10</sup> Otro indicador de exceso de andrógenos es el acné, el cual es común entre las adolescentes con SOPQ. Cerca de un tercio de las mujeres que se presentan a la consulta dermatológica, aquejándose de acné, tienen SOPQ.<sup>11</sup>

Las irregularidades menstruales son un componente significativo del SOPQ. Amenorrea secundaria, oligomenorrea y sangrado disfuncional uterino, son algunas de las irregularidades menstruales observadas en la anovulación.<sup>12</sup> Dado que las irregularidades menstruales son comunes en los primeros años luego de la menarca, puede ser difícil establecer el diagnóstico de SOPQ, a menos que haya signos concomitantes de hiperandrogenismo.<sup>13</sup>

La obesidad se asocia frecuentemente al SOPQ. Cerca del 63,5 % de las mujeres con hiperandrogenismo anovulatorio son obesas. Se ha observado que la distribución del peso es centripeta, con un aumento de la relación cintura/cadera  $>0,85$ .<sup>9</sup> Solamente el 9 % de las pacientes con SOPQ son delgadas, con un peso  $< 85$  % del peso corporal ideal.<sup>14</sup>

La acantosis nigricans es un marcador de resistencia a la insulina. La misma se observa como una hiperpigmentación de aspecto aterciopelado y elevación de la piel, observada en las axilas, cuello y áreas intertriginosas.<sup>3</sup> El descenso significativo de la sensibilidad a la insulina ha sido observado inclusive en niñas prepuberales, las cuales presentan acantosis nigricans y adrenarquia prematura.<sup>12</sup>

### FISIOPATOLOGÍA

La causa fundamental del SOPQ no ha sido aclarada por completo.<sup>15</sup> Se sospecha que el origen fisiopatológico del síndrome se debe a múltiples mecanismos que pueden actuar de forma independiente o en combinación entre sí (tabla 1).<sup>2,16-20</sup>

Aunque la causa es desconocida, es sabido que las pacientes con este síndrome cursan con disfunción de múltiples ejes endocrinos. En el eje hipotálamo-hipófisis-ovario, los niveles séricos de LH tienen picos que son más frecuentes y de mayor amplitud que los normales, por lo que los niveles de LH se encuentran elevados de forma continua a lo largo del ciclo. Existe además un efecto exage-

rado de respuesta ante la hormona liberadora de gonadotropinas, con mayor secreción de LH. Los niveles de hormona estimulante folicular (FSH) pueden estar disminuidos, lo que usualmente resulta en una proporción de LH a FSH de dos o mayor. Además, no ocurre la elevación de estradiol y progesterona que normalmente se da luego de la ovulación, por lo cual la fase proliferativa del endometrio puede persistir y éste se torna hiperplásico. La ausencia de progesterona contribuye al aumento de LH a lo largo del ciclo menstrual.<sup>2,3,15,18,21</sup>

La elevación de los niveles de LH representa un estímulo excesivo para las células tecales, las cuales aumentan la producción de androstenediona y testosterona que no pueden convertirse a estrógenos por el pobre estímulo de las células de la granulosa, dependientes de FSH.<sup>2</sup> Los mecanismos de este exceso de andrógenos no están del todo dilucidados, y los mismos no están presentes en todas las pacientes o incluso en todo momento.<sup>22</sup> El exceso de andrógenos es el defecto más comúnmente ligado a las manifestaciones físicas del SOPQ. Aunque el sitio de producción principal para los andrógenos es el ovario, se han hallado niveles elevados de andrógenos adrenales, en particular deshidroepiandrosterona y androstenediona.<sup>15-17</sup>

Puede existir resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, dislipidemia y niveles séricos elevados del inhibidor de la activación de plasminógeno 1. La hiperinsulinemia a su vez, actúa sobre las células

**Tabla 1:** Probables etiologías del síndrome de ovarios poliquísticos.

#### Problemas causas

##### Alteraciones genéticas de diferentes proteínas

Enzimas esteroideogénicas

Sustrato de receptor de insulina 1

Proteínas de la vía post-receptor de insulina

Reguladoras de gonadotropinas

##### Alteración del eje hipotálamo-hipófisis-ovario

Ciclos pulsátiles más frecuentes de hormona liberadora de gonadotropinas

##### Disfunción del metabolismo intermediario

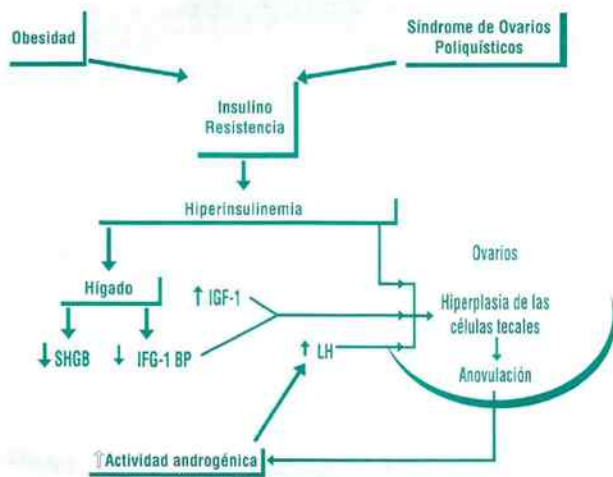
Mayor actividad del factor de crecimiento similar a insulina

##### Exposición fetal a hiperandrogenismo

**Fuente:** Compilación de las referencias. <sup>2, 16-20</sup>

tecales favoreciendo la producción de andrógenos y sobre los hepatocitos reduciendo la síntesis de globulina ligadora de hormonas sexuales (SHBG), lo que incrementa las concentraciones de andrógenos libres y en forma activa en plasma.<sup>2,22</sup> Estas pacientes presentan también secreción anormalmente reducida de hormona de crecimiento en forma de respuesta ante estímulos como L-dopa y hormona liberadora de somatotropina.<sup>19</sup> La obesidad, la insulinoresistencia y el hiperandrogenismo son factores que pueden contribuir a la disfunción de este eje en las mujeres con SOPQ (figura 2). Por último, se puede detectar un exceso

**Figura 2.** Fisiopatología del síndrome de ovarios poliquísticos.



de actividad biológica del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1).<sup>19</sup>

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de SOPQ usualmente se hace basado en una combinación de criterios clínicos, ultrasonográficos y bioquímicos. Una mujer que presenta oligomenorrea o amenorrea es diagnosticada con SOPQ si además presenta una o más de las siguientes características: ovarios de apariencia poliquística en ultrasonido, hiperandrogenemia clínica ó niveles séricos elevados de andrógenos.<sup>1</sup>

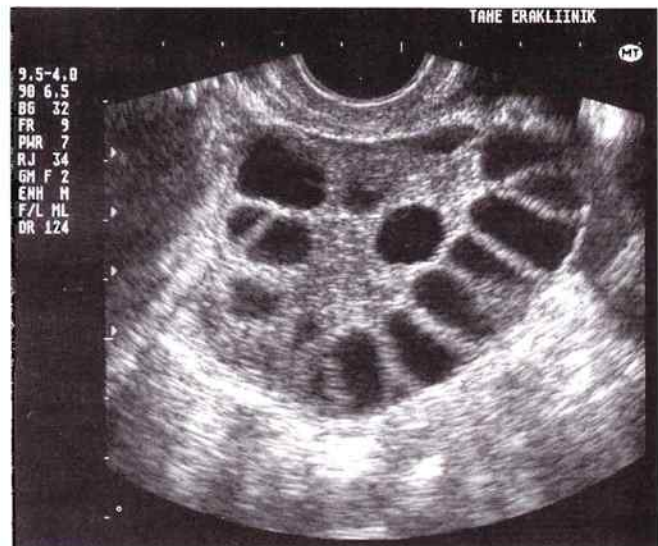
Para establecer el diagnóstico certero de SOPQ, es necesario excluir otras causas de hiperandrogenismo y disfunción menstrual, tales como tumores ováricos, hiperplasia adrenal no clásica,

síndrome de Cushing, hiperprolactinemia y enfermedad tiroidea.<sup>2</sup>

El examen físico es esencial al determinar la presencia de SOPQ. Evaluar el peso corporal, relación cintura/cadera, signos clínicos de hiperandrogenismo (hirsutismo, acné) y resistencia a la insulina (acantosis nigricans) puede ser de gran ayuda para establecer el diagnóstico.<sup>23,24</sup>

Es recomendable evaluar los niveles de prolactina y hormona estimulante de la tiroides, ya que ambos pueden cursar con irregularidades menstruales y anovulación. La relación LH/FSH no es útil para el diagnóstico de SOPQ, dado que más del 40 % de mujeres con SOPQ tienen relaciones LH/FSH normales.<sup>25</sup>

Las características de los quistes ováricos en el ultrasonido, se definen según los criterios de Rotterdam, como 12 o más folículos en cualquier área del ovario, de 2 a 9 mm de diámetro, y/o un volumen total >10 mL<sup>3</sup>, determinados por ultrasonido transvaginal (figura 3).<sup>7</sup> Sin embargo, la



**Figura 3.** Imagen ultrasonográfica de ovario con apariencia poliquística.

presencia de ovarios de apariencia poliquística no es específica del SOPQ y puede observarse en un 9 a 33 % de adolescentes sin el síndrome, en niñas prepuberales y en otras condiciones como hiperplasia adrenal, amenorrea hipotalámica e hiperprolactinemia.<sup>26,27</sup>

Se deben realizar pruebas de tamizaje para diabetes mellitus a todas las pacientes con SOPQ debido al riesgo de intolerancia a la glucosa y diabetes observada en esta población (31 a 35 % y 7,5 a 10 %, respectivamente),<sup>28,29</sup> haciendo especial énfasis en adolescentes con obesidad y acantosis nigricans. Un índice de glucosa/insulina en ayuno menor de 4,5 ha demostrado indicar resistencia a la insulina en mujeres con SOPQ.<sup>30</sup>

## TRATAMIENTO

### Modificaciones al estilo de vida

Debe promoverse una dieta para diabéticos en mujeres con resistencia periférica a la insulina, conservando las metas adicionales de lograr una pérdida de peso en mujeres obesas y de mantener los niveles séricos de colesterol dentro de rangos normales. La restricción alimentaria por cuatro a 12 semanas en mujeres obesas con SOPQ logra incrementar los niveles plasmáticos de SHBG al doble y reducir los valores séricos de testosterona libre, IGF-1 e insulina. Se ha visto mejoría del hirsutismo y regularización de ciclos menstruales en 30 % de las mujeres, utilizando únicamente medidas dietéticas ligadas a la pérdida de peso. Si el hirsutismo persiste, es común el uso de medidas locales tales como depilación química o con cera, rasurado, electrolisis o cremas blanqueadoras.<sup>3,10,22</sup>

Una cantidad moderada de ejercicio diario también resulta en mejoría de la resistencia periférica a la insulina y en disminución de los valores de IGF-1.<sup>3,22</sup> Debe promoverse actividad física en toda paciente con este síndrome que no tenga contraindicaciones para actividad física vigorosa, ya que la regularización de los ciclos menstruales puede llegar hasta a un 90 % con programas intensivos de ejercicio y dieta.<sup>3,22</sup>

### Anticonceptivos orales

Los anticonceptivos orales han sido utilizados como fármacos de primera línea para el tratamiento del SOPQ. El componente estrogénico de los mismos suprime a la hormona LH, en consecuencia, disminuyen la producción de andrógenos en el ovario. Los estrógenos también aumentan la producción hepática de la globulina transportadora de hormonas sexuales, reduciendo la fracción libre de

testosterona plasmática.<sup>2</sup> Por este mecanismo se ha demostrado que los mismos mejoran las manifestaciones androgénicas observadas en el SOPQ, como el hirsutismo y el acné.<sup>31</sup>

Por otro lado, los progestágenos, ya sea solos o en combinación con estrógenos, inhiben la proliferación endometrial, disminuyendo el riesgo de hiperplasia endometrial y carcinoma.<sup>2</sup>

A pesar de que poseen efectos benéficos, mejorando diversas manifestaciones presentes en el SOPQ, existe cierta controversia en el uso de los mismos por sus efectos adversos potenciales como insulinoresistencia y tolerancia a la glucosa, por lo cual deben ser usados con precaución, sobre todo en pacientes con predisposición familiar de diabetes mellitus tipo 2.<sup>2,31</sup>

### Hipoglicemiantes

La terapia con este tipo de fármacos ha aumentado debido a que muchas de las afecciones presentes en el SOPQ son consecuencia de la hiperinsulinemia. Se ha demostrado que la metformina mejora las manifestaciones clínicas y los parámetros bioquímicos producidos en esta enfermedad. La metformina reduce la hiperinsulinemia, en forma paralela disminuye el hiperandrogenismo y normaliza los ciclos ovulatorios, mejorando la función reproductiva. El efecto sobre la hiperinsulinemia se puede explicar por diversos mecanismos, ya que la misma aumenta la extracción de insulina a nivel hepático y mejora la sensibilidad de ésta en los tejidos periféricos. A su vez, disminuye los niveles séricos de ácidos grasos libres y la lipoxidación durante el ayuno; en forma concomitante, aumenta la utilización oxidativa de la glucosa y la reducción de la hiperinsulinemia.<sup>2,31</sup>

En diversos estudios, su uso ha dado como resultado una mejoría en la tasa de ovulación, así como un aumento en el porcentaje de embarazos en pacientes con SOPQ, al ser administrada ya sea sola o en combinación con anticonceptivos orales. El porcentaje de abortos también se ha visto disminuido en las pacientes embarazadas que utilizaron este fármaco.<sup>31-34</sup> El uso de la metformina ha sido bien tolerado durante el embarazo y el porcentaje de efectos adversos no ha sido significativo.<sup>33,34</sup> Aunque la misma ha mostrado una

disminución del hiperandrogenismo, a diferencia de los anticonceptivos orales, no se han observado efectos terapéuticos sobre el hirsutismo.<sup>31, 32</sup>

Al compararla con la espironolactona, ambas resultaron efectivas tanto en la regulación de los ciclos menstruales como en la disminución de andrógenos y en el aumento de la sensibilidad a la insulina. La espironolactona mostró resultados superiores en el tratamiento del hirsutismo y en la regulación ovulatoria, mientras que la metformina presentó una acción más efectiva sobre los niveles de insulina.<sup>35</sup>

Se ha probado el uso de otros hipoglicemiantes como las tiazolinedionas. Uno de estos fármacos es la rosiglitazona, cuyo uso ha demostrado un aumento en la sensibilidad a la insulina, disminución de la testosterona libre y regulación de la función ovulatoria. Se postula que la rosiglitazona es una buena alternativa para aquellas pacientes que no hayan tenido resultados satisfactorios en la terapia con metformina, aunque se requiere de estudios en donde se comparen ambas drogas.<sup>36</sup>

### Antiandrógenos

Estas drogas buscan contrarrestar el efecto del exceso de andrógenos en las pacientes con SOPQ. Estos fármacos deben administrarse junto con anticonceptivos orales para prevenir la feminización de un feto masculino y porque su uso combinado brinda mejores resultados.<sup>3,10</sup>

La espironolactona, un inhibidor competitivo de aldosterona, posee un efecto antiandrogénico moderado al ser administrado en dosis altas, de 50 a 100 mg dos veces al día.<sup>2,3</sup> Su efecto adverso principal es el desequilibrio hidroelectrolítico, pero éste parece ser mínimo. La flutamida es un antiandrógeno potente no esteroideo con múltiples mecanismos de acción que se prescribe comúnmente en conjunto con espironolactona y posee efectos lipolíticos y antiateromatosos; sin embargo, existe preocupación de que pueda causar disfunción hepatocelular. El acetato de ciproterona es un progestágeno y antiandrógeno potente, que bloquea el acoplamiento de dihidrotestosterona con su receptor y disminuye la actividad 5 $\alpha$ -reductasa, inhibiendo la conversión de testosterona a metabolitos más activos y disminuyendo la androgénesis.<sup>37</sup>

Por último, el finasteride es también un inhibidor de 5 $\alpha$ -reductasa que no posee otra actividad relacionada a hormonas esteroideas y se prescribe en dosis bajas con pocos efectos adversos.<sup>2,15,38</sup>

### CONCLUSIONES

El SOPQ es una entidad capaz de disminuir profundamente la calidad de vida de las mujeres que lo padecen. Sin embargo, aunque la causa sigue siendo objeto de estudio y especulación, se ha demostrado que las diferentes modalidades de tratamiento son eficaces en controlar las manifestaciones clínicas del síndrome. Muchas de las mujeres que sufren de SOPQ pueden experimentar una mejoría sustancial en su calidad de vida con modificaciones sencillas a sus hábitos, tales como dietas más saludables, ejercicio regular y pérdida de peso. Para controlar los aspectos específicos: amenorrea, hiperandrogenismo y resistencia a la insulina, se dispone de terapia farmacológica en los casos donde los cambios saludables no logren los resultados deseados. Con la disponibilidad de un tratamiento adecuado, el diagnóstico de SOPQ debe lograrse de forma temprana para permitir que estas pacientes alcancen una vida saludable, gratificante y productiva.

### REFERENCIAS

1. Franks S. Medical progress: polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 1995;333: 853-61.
2. Ehrmann DA. Medical progress: polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2005; 352:1223-36.
3. Pfeifer S. Polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2003;16:259-63.
4. Aguirre A, Benvenuto G, Urrutia MT. Calidad de vida en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2005;70(2):103-7.
5. Avvad CK, Holewenger R, Silva VCG, Bordalo MAN, Breitenbach MMD. Menstrual irregularity in the first postmenarcheal years: an early clinical sign of polycystic ovary syndrome in adolescence. *Gynecol Endocrinol*. 2001;15:170.
6. Trent ME, Rich M, Austin B, Gordon C. Fertility concerns and sexual behavior in adolescent girls with polycystic ovary syndrome: implications for quality of life. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2003;16:33-37.
7. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81:19-25.
8. Rodrigues A, Japur AC, Salata G, Carbol M, dos Reis RM. Insulin resistance in adolescents with menstrual irregularities. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2005 18:269-74.
9. Driscoll DA. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Semin Reprod Med*. 2003;21:301.
10. Archer J, Chang RJ. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004;18(5):737-54.

11. Timpatanapong P, Rojanasakul A: Hormonal profiles and prevalence of polycystic ovary syndrome in women with acne. *J Dermatol*. 1997;24(4):223.
12. Pérez J, Méndez MJ, Fuhrer J, Marquez J, Cumsille M, Fuhrer J. Síndrome de ovario poliquístico. Presentación clínica, bioquímica y ultrasonográfica. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2003; 68(6):471-76.
13. Homburg R. What is polycystic ovarian syndrome? *Human Reprod*. 2002; 17(10): 2495-9.
14. Dramusic V, Goh VHH, Rajan U, Wong YC, Ratnam SS. Clinical, endocrinologic and ultrasound features of polycystic ovary syndrome in Singaporean adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 1997; 10:125.
15. Silverman K, Alderman EM. Polycystic ovarian syndrome [monografía en internet]. Omaha: eMedicine.com, Inc; 2005. [citado 23 de octubre de 2005]. Disponible en: <http://www.emedicine.com/ped/topic2155.htm>
16. Balen A. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome: trying to understand PCOS and its endocrinology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004 Oct;18(5):685-706.
17. Zhou R, Bird IM, Dumesic DA, Abbott DH. Adrenal hyperandrogenism is induced by fetal androgen excess in a rhesus monkey model of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Sep 20 [Epub ahead of print].
18. Acien P, Quereda F, Matallín P, Villarroja E, Lopez-Fernandez JA, Acien M, Mauri M, Alfayate R. Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. *Fertil Steril*. 1999 Jul;72(1):32-40.
19. Premoli AC, Santana LF, Ferriani RA, Moura MD, De Sa MF, Reis RM. Growth hormone secretion and insulin-like growth factor-1 are related to hyperandrogenism in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2005 Jun; 83(6):1852-5.
20. Dilek S, Ertunc D, Tok EC, Erdal EM, Aktas A. Association of Gly972Arg variant of insulin receptor substrate-1 with metabolic features in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2005 Aug;84(2):407-12.
21. Ibanez L, Valls C, Cabre S, De Zegher F. Flutamide-metformin plus ethinylestradiol-drospirenone for lipolysis and antiatherogenesis in young women with ovarian hyperandrogenism: the key role of early, low-dose flutamide. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Sep; 89(9):4716-20.
22. Khan MI, Klachko DM. Polycystic ovarian syndrome [monografía en internet]. Omaha: eMedicine.com, Inc; 2005. [citado 23 de octubre de 2005]. Disponible en: <http://www.emedicine.com/med/topic2173.htm>
23. Azziz R: The time has come to simplify the evaluation of the hirsute patient. *Fertil Steril*. 2000; 74:870.
24. Michelmores KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999 Dec;51(6):779-86.
25. Oppenheimer E, Linder B, Dimartino-Nardi J. Decreased insulin sensitivity in prepubertal girls with premature adrenarche and acanthosis nigricans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80(2):614.
26. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *Arch Dis Child*. 1997; 77:89.
27. Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC, et al: Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84:165.
28. Knowler W, Barrett E, Fowler S, Hamman RF, Lachin J, Walker E et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention of metformin. *N Engl J Med*. 2002; 346:393.
29. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfeld RL, et al: Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care*. 1999; 22:141.
30. Huber-Buchholz MM, Carey DGP, Norman RJ: Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: Role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84:1470.
31. Morin-Papunen L, Vauhkonen I, Koivunen R, Ruokonen A, Martikainen H, Tapanainen J. Endocrine and metabolic effects of metformin vs ethinyl estradiol-cyproterone acetate in obese women with polycystic ovary syndrome: Randomized study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 3161-68.
32. Orio F, Palombo S, Falbo A, Manguso F, Russo T, Cascella T et al. Prospective parallel randomized double-blind double-dummy controlled clinical trial comparing clomiphene citrate and metformin as the first line treatment for ovulation induction in non-obese anovulatory women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(7):4068-74.
33. Batukan C, Baysal B. Metformin improves ovulation and pregnancy rates in patients with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet*. 2001 Aug;265(3):124-7.
34. Arias M, Reid I, Acuña M, Muster H. Terapia con metformina y embarazo en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2004; 69(4):290-93.
35. Ashraf M, Khurana ML, Eunice M, Gulati M, Dwivedi SN, Ammini A. Comparison of efficacy of spironolactone with metformin in the management of polycystic ovary syndrome: an open-labeled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89 (6): 2756-62.
36. Dereli D, Dereli T, Bayraktar F, Ozgen AG, Yilmaz C. Endocrine and metabolic effects of rosiglitazone in non-obese women with polycystic ovary disease. *Endocr J*. 2005; 52(3):299-308.
37. Mitkov M, Pehlivanov B, Terzieva D. Combined use of metformin and ethinyl estradiol-cyproterone acetate in polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005 Feb 1;118(2):209-13.
38. Tartagni M, Schonauer MM, Cicinelli E, Petruzzelli F, De Pergola G, De Salvia MA et al. Intermittent low-dose finasteride is as effective as daily administration for the treatment of hirsute women. *Fertil Steril*. 2004 Sep;82(3):752-5.