

Educación Continua

¿Qué es el Síndrome de Ovario Poliquístico?

Max Ruiz-Corella, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica

Ileana Holst-Schumacher, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica y Centro de Investigación en Hematología y Trastornos Afines (CIHATA), Universidad de Costa Rica

Correo electrónico: max.ruizcorella@ucr.ac.cr

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es uno de los desórdenes endocrinos más comunes en mujeres en edad reproductiva, ya que afecta, aproximadamente, al 5-10% de la población femenina ⁽¹⁻¹⁰⁾. Generalmente aparece durante la adolescencia y puede mantenerse a lo largo de toda la vida ⁽¹¹⁾. Las mujeres que presentan esta enfermedad son más propensas a sufrir de síndrome metabólico y todas sus comorbilidades asociadas ⁽¹⁾. Este síndrome se asocia con el 75% de todos los desórdenes anovulatorios que causan infertilidad, con el 90% de las mujeres con oligomenorrea, con más del 90% de aquellas con hirsutismo, y con más del 80% con acné persistente. Su etiología es desconocida, aunque existe evidencia reciente que implica a ciertos factores genéticos ⁽²⁾.

El SOP fue descrito inicialmente en 1935, por Irving Stein y Michael Leventhal, quienes describieron la coexistencia de amenorrea y ovarios aumentados de volumen con múltiples quistes foliculares, además de infertilidad, hirsutismo, escaso desarrollo mamario y obesidad ^(1-4, 12-14). Posteriormente se trató de llegar a un consenso en su definición, sin embargo esto aún no ha sido posible ⁽⁵⁾.

Se han propuesto tres características diagnósticas para este desorden: el hiperandrogenismo, la anovulación crónica y los ovarios poliquísticos en un ultrasonido. Sin embargo, es importante recalcar que existen otras condiciones que también pueden presentar, o mimetizar, algunas de estas características, tales como la hiperplasia adrenal congénita, el síndrome de Cushing, tumores secretores de andrógenos, aumentos de prolactina o insuficiencia de hormona luteinizante (LH) ^(1-3, 12-14).

Existen dos definiciones principales para el SOP. La primera es dada por el criterio del Instituto Nacional de Salud (NIH, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos de América, el cual requiere la presencia de anovulación crónica y además los signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo; por otra parte, está el criterio del Consenso de la Sociedad Europea para la Reproducción Humana y la Embriología (ESHRE, por sus siglas en inglés) y de la Sociedad Americana para la Medicina Reproductiva (ASRM) de 2003, el cual requiere la presencia de al menos dos de las tres características diagnósticas del síndrome, citadas anteriormente ^(1-3, 12, 13, 15).

Función gonadal femenina

Los ovarios son los órganos reproductivos germinales. Se localizan en la pared lateral de la cavidad pélvica superior, y se encuentran unidos al útero por el ligamento ovárico. Cumple dos funciones básicas: la producción de óvulos y la síntesis de esteroides ováricos ⁽¹⁶⁾. Contienen alrededor de 2 a 4 millones de folículos primordiales al nacer, 50% de los cuales ya se encuentran en estado degenerativo; en cada ciclo menstrual, se reúnen varios de estos (aproximadamente 400-500) para su maduración progresiva ^(16, 17). La mayor parte de estos se atrofian, con excepción de uno solo, el folículo de De Graaf, que al final libera el óvulo maduro, en el proceso que se conoce como ovulación. Este folículo de De Graaf tiene una capa interna, la teca interna, una capa externa, la teca externa, y una cavidad central que contiene líquido proveniente del plasma. La capa secretoria del folículo es la capa granulosa ⁽¹⁷⁾.

En una secuencia muy precisa de eventos, que incluyen la estimulación ovárica por la hormona folículo estimulante

...viene de página anterior

(FSH) y LH, los ovarios producen las hormonas esteroideas principales: la progesterona y los estrógenos. La primera es la que permite el mantenimiento del embarazo, mientras que los segundos son los encargados de promover el desarrollo de las características sexuales femeninas y preparan al útero para la implantación del óvulo fecundado; el estradiol es el más común y abundante de los estrógenos ^(16, 17).

La secreción de FSH y LH, en la hipófisis, se encuentra controlada por la hormona liberadora de gonadotropinas, o GnRH, que se sintetiza en el hipotálamo. Existe además una retroalimentación tanto positiva como negativa entre los estrógenos, la progesterona y la producción de FSH y LH ^(14, 17).

Además de estas hormonas, los ovarios también sintetizan andrógenos, entre ellos la androstenediona, la dehidroandrostenediona, la testosterona y la dehidrotestosterona ^(14, 17). En las mujeres, la producción excesiva de estas hormonas provoca un crecimiento excesivo de vello, conocido como hirsutismo, además de pérdida de las características femeninas y, en casos graves, masculinización o virilización ⁽¹⁷⁾.

Características clínicas de una paciente con SOP

Como ya se mencionó, son tres las principales características o signos que definen a este síndrome, las cuales se detallan a continuación:

Hiperandrogenismo

De las características diagnósticas del SOP, ésta es la más constante y prominente, y puede ser evaluada tanto de manera bioquímica como de manera clínica ^(1, 3, 6, 12). Esta última se realiza, de manera subjetiva, evaluando manifestaciones cutáneas relacionadas con un exceso de actividad androgénica, tales como hirsutismo, acné y alopecia (calvicie), estando el primero de los tres presente en aproximadamente el 60% de las mujeres con este síndrome ^(1, 2, 13). Este aspecto físico masculinizado conlleva a la pérdida de la autoestima y a la depresión en muchas mujeres jóvenes ⁽¹⁸⁾.

Bioquímicamente, la hiperandrogenemia se determina comúnmente mediante la medición de testosterona sérica total (T) y de la proteína transportadora de hormona sexual (SHBG), y luego calculando la fracción libre o biodisponible mediante el índice de andrógeno

libres (T/SHBG*100). Las concentraciones séricas de otros andrógenos, como la androstenediona o la dehidroepiandrosterona, usualmente se encuentran elevadas en las pacientes con SOP ^(1, 2, 13).

Sin embargo, existen ciertas desventajas a la hora de hacer las mediciones de estos andrógenos en el laboratorio. Uno de ellas es que los análisis séricos fallan en medir el hiperandrogenismo bioquímico en aproximadamente 20-40% de las pacientes. Además, la mayoría de los ensayos comerciales para testosterona sérica libre no están diseñados o validados para la detección en los intervalos para mujeres. Sumado a esto, el intervalo que se indica como "referencia" para las mujeres es muy amplio, y ha sido demostrado que puede incluir a muchas mujeres hiperandrogénicas ^(1, 2, 13).

Anovulación crónica

El diagnóstico de esta característica es más fácil debido a que los principales signos clínicos, la, aunque pueden variar en duración, usualmente no son ambiguos. La oligomenorrea se presenta en aquellas pacientes con menos de 8 períodos por año, o ciclos que duran más de 35 días, mientras que la amenorrea es la ausencia de menstruación por más de tres meses sin embarazo ^(1, 2). La disfunción ovulatoria se presenta en aproximadamente 80-100% de las pacientes con SOP ⁽¹²⁾.

Cuando se presenta esta característica, es necesario medir los niveles de prolactina y LH, con el fin de excluir enfermedades pituitarias o hipotalámicas, las cuales podrían causar hiperprolactinemia, deficiencia de gonadotropinas –con la consecuente disminución de LH- o ambas ⁽¹⁾.

Ovarios poliquísticos por ultrasonido

La definición de esta característica clínica incluye la presencia de 12 o más folículos, en la fase folicular, que midan entre 2 y 9 mm de diámetro, o bien, volumen ovárico aumentado (>10mL) ^(1, 2, 13, 19). Esta característica se presenta en 75-90% de las mujeres que padecen el síndrome ^(12, 13).

Patogénesis del SOP

Del 60 al 80% de las mujeres con SOP presentan altas concentraciones de testosterona, y aproximadamente el 25% presentan concentraciones elevadas de dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS), lo que lleva a



pensar que la esteroidogénesis incontrolada puede ser la anomalía primaria en este desorden ⁽¹⁾.

El 90-100% de las mujeres con SOP presentan ovarios poliquísticos, y se ha reportado una correlación positiva entre el número de folículos y las concentraciones séricas de testosterona y androstenediona. Los ovarios poliquísticos tienen de dos a seis veces mayor cantidad de folículos primarios, secundarios y antrales que los ovarios normales. El mecanismo por el cual esto sucede se desconoce, aunque existe evidencia que implica una anomalía en el señalamiento de andrógenos, sumado a un polimorfismo en el receptor de andrógenos que afecta la potencia de su actividad ^(1,2).

En mujeres anovulatorias con SOP, el crecimiento de los folículos antrales se detiene cuando el folículo mide menos de 10 mm de diámetro, que es la etapa justo antes de que emerja el folículo dominante. Este arresto folicular se asocia con una estimulación excesiva de células foliculares por parte de la insulina, LH, o ambas, sumado a un ambiente hiperandrogénico ⁽¹⁻³⁾. La insulina aumenta la respuesta de las células de la granulosa a la LH, y, en los ovarios de mujeres hiperinsulinémicas con SOP, los folículos en arresto muestran signos de luteinización prematura ⁽¹⁾. Además, la insulina inhibe la síntesis hepática de SHBG, con lo que se incrementa la proporción de testosterona libre en estas pacientes ⁽¹⁴⁾.

Las células de la capa granulosa de los folículos de las pacientes con SOP parecen ser además insulino resistentes. Asimismo, el metabolismo de glucosa estimulado por insulina está dañado, mientras que la esteroidogénesis estimulada por la insulina es normal, lo que sugiere que la deficiencia en la movilización energética dentro del folículo contribuye a la anovulación ⁽¹⁾.

Las mujeres con SOP presentan, además de una secreción excesiva de LH, una secreción normal o adecuada de FSH, lo que conlleva una relación FSH/LH anormal en algunas pacientes, especialmente aquellas que tienen peso normal. Esto sugiere la presencia de un defecto del eje hipotalámico-pituitario, lo que también se sustenta por la evidencia existente de sensibilidad pituitaria aumentada a la estimulación con el factor liberador de corticotropina (CRF), que resulta en una respuesta excesiva a la ACTH y al cortisol en estas mujeres. Sin embargo, las altas concentraciones de andrógenos desensibilizan al hipotálamo a la retroalimentación negativa por la progesterona, lo que sugiere que las anomalías en la liberación de gonadotropinas son secundarias a una liberación anormal de esteroides por los ovarios o las glándulas adrenales ^(1,4,14).

Las pacientes con SOP presentan un nivel de resistencia periférica a la insulina que se asemeja mucho al de las

mujeres con diabetes mellitus tipo 2, el cual se caracteriza por una disminución de aproximadamente 35-40% del consumo de glucosa mediado por insulina ⁽¹⁾.

La resistencia a la insulina podría contribuir al hiperandrogenismo y a las anomalías en las gonadotropinas a través de varios mecanismos. Altas concentraciones de insulina disminuyen los valores circulantes de SHBG, lo que incrementa la biodisponibilidad de la testosterona, y también podría servir como un cofactor que estimula la biosíntesis adrenal y ovárica de andrógenos. Sumado a lo anterior, la insulina podría también actuar directamente en el hipotálamo, en la glándula pituitaria, o en ambos, para regular la liberación de gonadotropinas ^(1,7,14).

La resistencia a la insulina en este desorden se caracteriza por una sensibilidad tejido-específica, en la cual algunos tejidos, como el músculo esquelético, son altamente resistentes, mientras otros, como las glándulas adrenales o los ovarios, son altamente sensibles. En los tejidos afectados, las vías metabólicas son generalmente resistentes a esta hormona, mientras que las vías mitogénicas o esteroidogénicas no lo son ⁽¹⁾.

Causas y factores de riesgo del SOP

La causa de este síndrome se mantiene desconocida, aunque, como en la mayoría de las enfermedades heterogéneas, tanto los factores genéticos como ambientales se encuentran implicados ^(1,2). El análisis genético se dificulta debido a la baja fecundidad de las mujeres afectadas, ausencia de un fenotipo masculino, ausencia de un modelo animal, cambios fenotípicos reproductivos relacionados con la edad y variación en los criterios diagnósticos ^(1,3).

La obesidad es una característica común a la mayoría de mujeres con SOP, y tiene un efecto importante en la manifestación del síndrome ^(1,2). El exceso de peso, y principalmente la obesidad tronco-abdominal, exacerba la resistencia a la insulina y el hiperandrogenismo, y con esto aumenta la severidad de los síntomas ^(2,8,19).

Existe evidencia, aunque escasa, de que este síndrome puede ser causado por factores en el ambiente que mimeticen las hormonas. Por ejemplo, la exposición a un exceso de andrógenos en primates no humanos y ovejas preñadas predispone a las crías hembras a desarrollar un síndrome similar al SOP. Esto es, por supuesto, más difícil de evaluar en humanos; sin embargo, las hijas de mujeres con desórdenes adrenales congénitos virilizantes poseen una masculinización de las funciones neuroendocrinas similares al SOP ⁽¹⁾.

Aunque la genética del SOP permanece incierta, existe un componente familiar importante. El origen genético

...viene de página anterior

de este síndrome se fundamenta en la observación de que la enfermedad es más frecuente entre las madres y hermanas de las pacientes que lo sufren⁽⁶⁾, por lo que se ha propuesto una forma de herencia autosómica dominante⁽²⁰⁾. Además, existen estudios realizados en gemelas, donde se ha observado mayor correlación en la presencia del SOP en las monocigóticas que en las dicigóticas⁽⁶⁾. Sin embargo, otros autores afirman que no existe un patrón de herencia Mendeliana evidente⁽¹⁾, lo que demuestra la gran divergencia que existe sobre este tema.

La aparición de resistencia a la insulina e hiperandrogenemia es más común en las hermanas de mujeres con SOP que en otras mujeres. Además, los familiares de primer grado de mujeres con SOP tienen desórdenes metabólicos semejantes, posiblemente predisponiéndolos a enfermedad cardiovascular y metabólica^(1,3).

La influencia de los genes en este síndrome parece expresarse principalmente en cuatro áreas, a saber: la biosíntesis y acción de esteroides, la acción de gonadotropinas, la regulación del metabolismo energético y del peso y, finalmente, la acción de la insulina⁽²¹⁾.

Algunos de los genes que han sido candidatos a ser responsables de la disregulación androgénica, causante de la hiperandrogenemia, son el *CYP17*, un gen que codifica para las enzimas responsables de las actividades 17-hidroxilasa y 17/20-liasa; el *CYP11A*, el cual codifica para una enzima que corta la cadena lateral del colesterol (P450_{scc}); el *CYP19*, gen codificante de la enzima aromatasa; y el *AR*, el cual es el gen del receptor de andrógenos^(9, 15, 20, 22).

Con respecto a las gonadotropinas, uno de los genes involucrados ha sido el *LHβ*, donde se ha demostrado que, a pesar de la sobreexpresión de esta subunidad en ratones transgénicos se asocia con la presencia de SOP⁽⁹⁾, en humanos la variante mutada se asocia negativamente con la obesidad, más no con el SOP, los genes de los receptores para la FSH y la GnRH, el gen del TFN- α y el gen del receptor D3 de la dopamina, todos ellos con resultado negativo⁽²²⁾.

Por otra parte, también ha sido estudiado el gen *OB*, que codifica para las leptinas. Estas son unas moléculas segregadas por los adipocitos que informan al sistema nervioso sobre el estado de las reservas energéticas, modulando así la conducta alimentaria. Sin embargo, en los estudios realizados no se ha encontrado asociación entre el gen y el SOP⁽²²⁾.

Se ha estudiado, además, el gen del receptor de la insulina (*INSR*), aunque no se ha encontrado mutaciones

en las pacientes con SOP⁽²²⁾. Un gen que sí ha mostrado asociación es el gen de la insulina, específicamente un fragmento variable situado en la región reguladora de este gen. Este fragmento variable constituye un VTNR (Número Variable de Repeticiones en Tándem, por sus siglas en inglés), cuyo alelo de mayor longitud, el alelo III, está asociado con resistencia a la insulina, obesidad y SOP, por lo que se ha propuesto que el genotipo homocigoto III/III predispondría a padecer SOP^(9, 22, 23).

En general, la transmisión hereditaria más común parece deberse a un patrón regulatorio dominante con penetrancia incompleta. Se ha sugerido que la amplia heterogeneidad fenotípica que se observa en mujeres con este tipo de desorden, incluso dentro de una misma familia, se debe a la multifactorialidad y complejidad que acompaña a este síndrome, producido por la interacción de variantes genéticas predisponentes y protectoras, las cuales son influidas y expresadas por múltiples factores ambientales⁽²¹⁾.

Implicaciones del SOP en la salud

La prevalencia de diabetes mellitus e intolerancia a la glucosa está sustancialmente aumentada en mujeres con SOP, aunque la magnitud de este incremento depende de la prevalencia de obesidad en la población. Aproximadamente el 10% de las pacientes desarrollan diabetes en la tercera o cuarta década de vida. La evidencia de un aumento en el riesgo cardiovascular es menos clara, aunque los factores de riesgo se encuentran evidentemente aumentados, incluyendo la hiperlipidemia, la hiperandrogenemia, la hipertensión arterial, los marcadores de estado protrombótico y los marcadores de la inflamación^(1, 14).

Existen además muchos reportes que indican un aumento en la prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con SOP; sin embargo, todavía existe debate en si este incremento es causado por una característica específica del SOP o si es simplemente una consecuencia de la adiposidad (dada por la obesidad) de las pacientes. Existe un aumento, en dichas mujeres, de obesidad centrípeta, hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa, presión arterial aumentada, y otras características del síndrome metabólico, en comparación con la población en general; y aunque no hay suficiente evidencia de que el aumento en la prevalencia puede ser explicado solamente por el SOP, ha sido demostrado que el exceso de andrógenos en las pacientes es un factor de riesgo para el desarrollo de síndrome metabólico, independientemente de la obesidad y de la resistencia a la insulina^(1, 24).

Las niñas con sobrepeso tienden a tener una pubertad más prematura que las niñas con peso ideal, y aquellas con bajo peso al nacer, pubarquia prematura,

o ambas, son particularmente más propensas a una menarquia más temprana y a desarrollar SOP durante la adolescencia ^(1, 25).

Manejo terapéutico del SOP

Todo lo anteriormente expuesto enfatiza la necesidad de manejar este síndrome mediante cambios en el estilo de vida de las pacientes, principalmente la nutrición y el ejercicio. Ha sido demostrado que una reducción pequeña del peso corporal (~5%) puede restaurar la ovulación y aumentar la sensibilidad a la insulina hasta en un 71% en mujeres anovulatorias obesas. Además, la pérdida de peso también aumenta la concentración de SHBG, reduce la concentración de testosterona y de estimulación androgénica de la piel, mejora la función menstrual y la tasa de concepción, y reduce la tasa de abortos. Sumado a esto, la pérdida de peso es más efectiva que la mayoría de los medicamentos, por lo que debe ser el tratamiento inicial para las mujeres obesas con este desorden ^(1-3, 8, 10). Los efectos de este síndrome en la piel y el cabello de las pacientes pueden tener efectos físicos y psicológicos dañinos ^(1, 3). Inicialmente se recomienda utilizar productos cosméticos, aunque la pérdida de peso y los anticonceptivos orales son ampliamente prescritos para tratar el hirsutismo y el acné, especialmente en la población juvenil o adolescente ^(1, 2, 14).

El uso de anticonceptivos orales es el tratamiento más común para todos los síntomas, en general, del SOP, debido a que interfieren con la actividad androgénica mediante muchos mecanismos, tales como la disminución de la producción de andrógenos, aumento de la síntesis hepática de SHBG y unión competitiva a los receptores androgénicos. Sin embargo, los efectos secundarios metabólicos potenciales a largo plazo continúan en debate, ya que las mujeres con este síndrome son propensas al desarrollo de obesidad y anormalidades metabólicas ⁽¹⁾.

Las mujeres con SOP conforman el grupo más grande de mujeres con disfunción ovulatoria tipo 2, según la Organización Mundial de la Salud. Este tipo de disfunción se caracteriza por una anovulación crónica en presencia de concentraciones normales de FSH y estradiol, y su abordaje de primera línea es la inducción de la ovulación, lo cual se logra mediante la introducción de un entorno endocrino que promueva el crecimiento y la ovulación de un solo folículo dominante, lo que incluso podría mejorar la fertilidad de la mujer ⁽¹⁾.

Dicho ambiente se logra mediante el clomifeno, el cual es un modulador selectivo del receptor de estrógenos que antagoniza la retroalimentación negativa de los estrógenos endógenos en el eje hipotalámico-pituitario. Esta droga, entonces, normaliza las concentraciones de LH y aumenta la secreción de FSH, estimulando por lo

tanto el crecimiento folicular y la ovulación. A pesar de tener un alto grado de eficacia, algunas mujeres con SOP son resistentes a esta droga y no ovulan, o fallan en quedar embarazadas a pesar de que sí ovulen, lo que podría deberse al efecto adverso que tiene esta droga sobre el endometrio. Otras drogas que pueden ser utilizadas son las inhibidoras de la aromataasa, que regulan el mismo eje que la anterior, pero lo hacen mediante la reducción de la biosíntesis de estrógenos, o las gonadotropinas, mediante un régimen de bajas dosis con incremento gradual ^(1, 2).

La perforación ovárica con láser también ha probado ser efectiva en inducir la ovulación ^(1, 2). Sumado a esto, las drogas sensibilizadoras a la insulina también aumentan la ovulación y reducen el hiperandrogenismo. Una de ellas es la metformina, que, aunque no aprobada por la FDA para este fin, es un buen inductor de la ovulación, además de que no está relacionada con ningún efecto tóxico fetal o teratogenicidad ⁽²⁾. Esta droga disminuye la resistencia a la insulina, equilibra las concentraciones séricas de esta hormona y corrige los efectos estimulantes ocasionados por la sobreproducción androgénica ^(1-4, 7).

Sin duda alguna, la detección temprana y el tratamiento del SOP en las adolescentes deberían ser una prioridad en las consultas de atención primaria de nuestro sistema de salud. Un diagnóstico temprano de este síndrome podría retardar el establecimiento o hasta prevenir muchas de las consecuencias de este trastorno en la etapa adulta de la mujer ⁽²⁶⁾ y de esta manera mejorar sustancialmente la calidad de vida de las costarricenses.

Bibliografía

1. Norman RJ, Dewailly D, Legro, RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2007; 370: 685-697.
2. Homburg R. Polycystic ovary syndrome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2008; 22 (2): 261-274.
3. Sir-Petermann T, Maliqueo Y M, Pérez-Bravo F, Angel B B, Carvajal P F, del Solar P MP, Benítez M R. Síndrome de ovario poliquístico: la importancia de establecer su diagnóstico. *Revista Médica de Chile* 2001; 129 (7): 805-812.
4. Galindo G CG, Hernández M I, Ayala AR. *Ginecología y Obstetricia de México* 2007; 75 (4): 181-186.
5. Angelino de Blanco MC, Febres Balestrini F, Molina Vilchez R, Francis Santos ML. Evolución histórica acerca del conocimiento del Síndrome de Ovario Poliquístico. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo* 2007; 5 (3): 5-8.

...viene de página anterior

6. Morán C, Hernández M, Cravioto MC, Porias HL, Malacara JM, Bermúdez JA. Síndrome de Ovario Poliquístico: Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2006; 14 (1): 7-12.
7. Nestler JE. Metformin for the Treatment of the Polycystic Ovary Syndrome. *The New England Journal of Medicine* 2008; 358 (1): 47-54.
8. Barber TM, McCarthy MI, Wass JAH, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology* 2006; 65 (2): 137-145.
9. Dunaif A. Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome: Mechanism and Implications for Pathogenesis. *Endocrine Reviews* 1997; 18 (6): 774-800.
10. Villaroel AC, Echiburú B, Riesco V, Maliqueo M, Cárcamo M, Hirschfeld C, Sánchez F, del Solar MP, Sir-Petermann T. Síndrome de ovario poliquístico (SOP) y embarazo: Experiencia clínica. *Revista Médica de Chile* 2007; 135 (9): 1530-1538.
11. Carmina E, Lobo RA. Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1999; 84 (6): 1897-1899.
12. Goodarzi MO, Azziz R. Diagnosis, epidemiology, and genetics of the polycystic ovary syndrome. *Best Practice & Research Endocrinology & Metabolism* 2006; 20 (2): 193-205.
13. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF. Position Statement: Criteria for Defining Polycystic Ovary Syndrome as a Predominantly Hyperandrogenic Syndrome: An Androgen Excess Society Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006; 91 (11): 4237-4245.
14. Ehrmann DA. Polycystic Ovary Syndrome. *The New England Journal of Medicine* 2005; 352 (12): 1223-1237.
15. Franks S, McCarthy MI, Hardy K. Development of polycystic ovary syndrome: involvement of genetic and environmental factors. *International Journal of Andrology* 2006; 29 (1): 278-285.
16. Kudolo GB. Reproductive Endocrinology. En *Revised Edition of Clinical Chemistry: Concepts and Applications*. Editores: Anderson S.C., Cockayne S. Long Grove, IL: Waveland Press, Inc. 2007; pp. 537-555.
17. Abraham D, Meikle AW. Función gonadal. En *Química Clínica: Principios, procedimientos y correlaciones*. Editores: Michael L. Bishop, Edward P. Fody y Larry E. Schoeff. 5ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana 2005; pp. 431-444.
18. Ibañez L, Valls C, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Sensitization to insulin in adolescent girls to normalize hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia and hyperinsulinism after precocious pubarche. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2000; 85 (10): 3526-3530.
19. Kousta E, Franks S. El síndrome del ovario poliquístico en mujeres con diabetes. *Diabetes Voice* 2006; 51 (4): 23-25.
20. Zárate A, Morán C, Hernández M, Ochoa R. Síndrome de Stein-Leventhal: Un trastorno sistémico metabólico-hormonal. *Revista Médica del Instituto Mexicano de Seguro Social* 2003; 41 (2): 165-174.
21. Angelino de Blanco MC, Febres Balestrini F, Molina Vélchez R, Francis Santos ML. Etiopatogenia del Síndrome de Ovario Poliquístico. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo* 2007; 5 (3): 9-15.
22. González A, Abril E, Favez AO, Herreros JA. Aspectos Genéticos del Síndrome de Ovario Poliquístico. *Revista Iberoamericana de Fertilidad* 2002; 19 (4): 271-280.
23. Waterworth DM, Bennett ST, Gharani N, McCarthy MI, Hague S, Batty S, Conway GS, White D, Todd JA, Franks S, Williamson R. Linkage and association of insulin gene VNTR regulatory polymorphism with polycystic ovary syndrome. *Lancet* 1997; 5; 349: 986-990.
24. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and Characteristics of the Metabolic Syndrome in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005; 90 (4): 1929-1935.
25. Rosenfield RL. Clinical Review: Identifying Children at Risk for Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007; 92 (3): 787-796.
26. Chou KH, von Eye Corleta H, Capp E, Spritzer PM. Clinical, metabolic and endocrine parameters in response to metformin in obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind and placebo-controlled trial. *Hormone & Metabolic Research* 2003; 35: 86-91.