

SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO Y EL CONSENSO DE RÓTTERDAM

Raúl M. Aparcana¹, José Pacheco²

RESUMEN

Se hace una revisión sobre el síndrome de ovarios poliquísticos (SOPQ), entidad que comprende varios síntomas y signos, dentro de ellos principalmente alteraciones de la ovulación, hiperandrogenismo y presencia de ovarios poliquísticos. Se hace hincapié en la diferencia entre el hallazgo de ovarios poliquísticos y el SOPQ. El conocimiento y estudio del SOPQ en la mujer en edad reproductiva es de importancia por las alteraciones de la menstruación y la fertilidad que ella generalmente presenta, los problemas cosméticos derivados por el hiperandrogenismo y por el riesgo aumentado de desarrollar diabetes mellitus o enfermedad coronaria en un futuro. Se incluye en esta revisión algunas conclusiones del reciente panel de consenso de ESHRE/ASRM de Róterdam sobre el SOPQ.

Palabras clave: Síndrome de ovarios poliquísticos, Ovarios poliquísticos, Alteraciones de la ovulación, Alteraciones de la fertilidad, Hiperandrogenismo, Diabetes mellitus, Enfermedad coronaria.

Rev Per Ginecol Obstet 2004; 50: 45-60

ABSTRACT

This is a review on the polycystic ovary syndrome (PCOS), entity that includes various symptoms and signs, mainly those related to ovulation disturbances, hyperandrogenism and presence of polycystic ovaries. Emphasis is placed in the difference between polycystic ovaries and the PCOS. The importance of the knowledge and study of the PCOS in women of reproductive age is because of the menstrual and fertility disturbances usually present, the cosmetic problems due to hyperandrogenism, and the increased risk of diabetes mellitus and/or coronary disease in the woman's future. Some of the conclusions of the Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group are included in this review.

1. Médico Residente de Endocrinología

2. Profesor Principal, Ginecología y Obstetricia

Facultad de Medicina de San Fernando, Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Correspondencia: Doctor José Pacheco

Venecia 225 San Borja, Lima 41, Perú. jpachecoperu@viabcp.com

Key words: Polycystic ovary syndrome, Polycystic ovaries, Ovulation disturbances, Fertility alterations, Hyperandrogenism, Diabetes mellitus, Coronary heart disease.

Rev Per Ginecol Obstet 2004; 50: 45-60

INTRODUCCIÓN

En el síndrome del ovario poliquístico (SOPQ) se asocian una serie de alteraciones hormonales que motivan consultas diversas por obesidad, acné, hirsutismo o infertilidad a distintos especialistas⁽¹⁻⁵⁾. Es el trastorno endocrino más común en mujeres en edad reproductiva⁽²⁾. Ocurre en 4% a 7% de mujeres en edad reproductiva⁽⁶⁾ y algunos autores encuentran su prevalencia hasta en 30 a 40% de mujeres con oligomenorrea/amenorrea⁽⁷⁾.

El conocimiento de los fenómenos de insulinoresistencia independientes de la obesidad e impli-



cados en su fisiopatología ha abierto una nueva ventana terapéutica que nos permite actuar modificando la actividad de otro factor regulador de la síntesis androgénica^(1-5,8-12).

Habitualmente, estas pacientes consultan por el problema estético, pero las evidencias muestran un riesgo aumentado de desarrollar diabetes mellitus y/o enfermedad coronaria^(1,2,10). La obesidad está presente en un 60%, ejerciendo probablemente un efecto sinérgico sobre las manifestaciones del SOPQ.

Es importante conocer la fisiopatología del SOPQ para modular las diferentes alteraciones presentes según las necesidades de la paciente en cada momento^(1,2,4,5,10).

Los estudios más recientes ofrecen una perspectiva funcional diferente de la teoría mecánica de Stein y Leventhal, describiendo la fisiopatología del SOPQ como una disregulación androgénica asociada a anovulación de elevada prevalencia (5 a 10%) entre las mujeres premenopáusicas^(1-4,8-12).

DEFINICIÓN DEL SOPQ

La definición utilizada hasta hace poco derivaba de la reunión de expertos convocada en 1990 por el *National Institute of Child Health and Human Development* de EU de A. El diagnóstico se basaba en tres criterios:

1. Evidencia de hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico.
2. Anovulación crónica.
3. Exclusión de otras causas: déficit parcial de 21-hidroxilasa, tumores secretores de andrógenos, prolactinoma, síndrome de Cushing.

La Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) y la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) recientemente han coauspiciado el Panel de Consenso de Róterdam sobre el Síndrome de Ovario Poliquístico⁽¹³⁾. El panel concluyó que el SOPQ es un síndrome de disfunción ovárica. Aunque las características cardinales son el hiperandrogenismo y la morfología del ovario poliquístico, no existe un criterio único suficiente para hacer el diagnóstico clínico.

Otras manifestaciones clínicas pueden ser las irregularidades menstruales, signos de exceso de an-

drógenos (niveles de testosterona libre o índice de testosterona libre elevados), obesidad, resistencia a la insulina y mayor riesgo de diabetes tipo 2, trastornos cardiovasculares y cáncer endometrial. La resistencia a la insulina puede ocurrir hasta en 50% de las pacientes con SOPQ –especialmente aquellas con anovulación e hiperandrogenismo–, de manera que el grupo de consenso recomendó pruebas orales de tolerancia a la glucosa en toda paciente con SOPQ.

Según los criterios de Róterdam, el diagnóstico de SOPQ se puede hacer a una mujer con dos de las siguientes tres manifestaciones:

1. Oligoovulación o anovulación,
2. Signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo,
3. Ovarios poliquísticos.

Se debe descartar otros trastornos con signos similares, como hiperplasia suprarrenal congénita, tumores secretores de andrógenos o síndrome de Cushing. Los ovarios poliquísticos con función ovárica normal y sin hiperandrogenismo no pueden ser considerados SOPQ sin un estudio exhaustivo. El panel además recomendó que a las mujeres con SOPQ se les debe evaluar por el síndrome metabólico, midiendo la obesidad abdominal, triglicéridos, lipoproteínas de alta densidad, hipertensión y glicemia en ayunas y por prueba de tolerancia.

FISIOPATOLOGÍA

Múltiples hipótesis han sido planteadas acerca de la fisiopatología del SOP, partiendo de la teoría mecánica propuesta por Stein y Leventhal, quienes afirmaban que la causa de la enfermedad era la túnica ovárica engrosada, que no permitía a los folículos alcanzar la superficie⁽¹⁾.

Hipótesis clásicas, como la del exceso de estrona (derivado de la aromatización periférica de androstendiona) o la que propugna una alteración primaria en la secreción de gonadotropinas (elevación en la concentración de LH junto con un descenso de FSH durante la fase folicular) no explican todos los cambios fisiopatológicos del SOPQ. Tampoco otras, de que existiría una adrenarquía exagerada, resistencia a la insulina/hiperinsulinemia, trastorno funcional del eje hor-



mona de crecimiento/IGF1. También se ha postulado una disfunción adrenérgica, factores genéticos hereditarios^(1,2,4,8,10).

En la actualidad, los trabajos publicados apuntan a un trastorno primario en la síntesis de andrógenos como causa de la anovulación crónica⁽¹⁴⁾. Mutaciones de genes específicos que afectan la síntesis de andrógeno, secreción de insulina y actividad insulínica explican la mayoría de los síntomas endocrinos y metabólicos, mientras que factores ambientales (durante la vida prenatal o posnatal) parecen convertir el SOPQ oculto en un síndrome clínico manifiesto⁽¹⁵⁾.

GENÉTICA

Estudios de familias indican una susceptibilidad genética del SOPQ e hiperandrogenemia en $\pm 50\%$ de hermanas. La mayor secreción de andrógenos y resistencia a la insulina persisten en células cultivadas de la teca y en fibroblastos de la piel, respectivamente, de mujeres con SOPQ; esto sugiere defectos intrínsecos, posiblemente genéticos. La resistencia a la insulina y el colesterol LDL elevado también se encuentra en hermanas de mujeres con SOPQ. Los hermanos de mujeres con SOPQ tienen resistencia a la insulina y sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) elevados. En estudios de familias, varios genes se encuentran involucrados en la patogenia del SOPQ, especialmente genes en la región del receptor de insulina⁽¹⁶⁾. En general, se considera este trastorno como una herencia autosómica dominante, aunque más parece una secuencia compleja con base oligogénica. El gen de síntesis de esteroides CYP11a y el polimorfismo regulatorio VNTR de insulina son factores importantes; por eso, el síndrome es heterogéneo. Las diferencias en la expresión

de CYP11a explicarían la variación en la producción de andrógenos. Los sujetos con alelos clase III en el locus VNTR del gen de insulina son más propensos a la hiperinsulinemia (DMNIR) y a las alteraciones menstruales⁽¹⁷⁾.

HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS

La prevalencia en la elevación de LH se encuentra entre un 30 y un 90% según las series⁽¹⁸⁾. Habitualmente se encuentra alterado el cociente LH/FSH, pero no puede ser usado como criterio diagnóstico. La elevación significativa de esta fracción promoverá una síntesis androgénica dominante, ya que la hormona luteinizante favorece la producción androgénica en la teca ovárica y el descenso de FSH disminuye la actividad de la aromatasa y con ello la síntesis estrogénica a partir de los precursores androgénicos. Sin embargo, muchos autores no están de acuerdo de que la elevación de LH sea la causa del hiperandrogenismo^(17,19,20). Y, aunque algunos investigadores han sugerido menores tasas de fertilidad y mayores tasas de aborto en mujeres con niveles altos de LH, otros estudios han hallado información contradictoria, por lo que se sugiere ahora que los niveles de LH no necesitan ser evaluados de manera rutinaria en las pacientes con SOPQ⁽¹³⁾.

NEUROTRANSMISORES

Con respecto a la dopamina, la presencia de alteraciones en la respuesta de LH a la administración de sus agonistas y antagonistas orientó a una posible disminución en el tono dopaminérgico como causa de la elevación de LH. Posteriormente, otros estudios no objetivaron cambios en la concentración de gonadotropinas tras la administración de bromocriptina. La disminución en el tono dopaminérgico podría explicar, además, la presencia de hiperprolactinemia objetivada en 5 a 30% de las pacientes según las series⁽²¹⁾.

Con relación al tono opioide, la ausencia de elevación de LH tras la administración de naloxona en mujeres con SOP sugirió la participación de una disminución en el tono opioide en el aumento de hormona luteinizante. Sin embargo, la aparente reducción del tono opioide hipotalámico en el SOP se debe probablemente a alteración en el ambiente estrógenos/progesterona y no representa una alteración intrínseca del hipotálamo⁽²²⁾.

Tabla 1. Hormonas en sangre periférica en el síndrome de ovarios poliquísticos (modificado de 7)

- Andrógenos elevados (testosterona, "índice andrógeno libre = $T \times 100 / SHBG$, androstendiona)
- Aumento de LH y de relación LH/FSH o estradiol y estrona libres normales
- Leptina alterada
- Hiperprolactinemia
- Resistencia a la insulina
- Disminución de la concentración de SHBG.



ESTRÓGENOS Y ANDRÓGENOS

Según la hipótesis de la estrona, la elevación de estrógenos, originada por una mayor aromatización periférica de androstendiona a estrona, estimularía la secreción de LH. Sin embargo, estudios posteriores con la administración de testolactona (inhibidor de la aromataasa), no consiguieron demostrar una reducción en la pulsatilidad de LH o modificar las respuestas de dicha hormona a GnRH. La infusión intravenosa de estrona a pacientes con SOPQ y controles no fue seguida de elevación en la concentración de LH, devaluando el posible papel de este estrógeno débil sobre la fisiopatología del desequilibrio LH/FSH⁽²³⁾.

Algunos estudios postulan que elevaciones en la concentración de andrógenos pueden modificar la pulsatilidad de GnRH, aumentando la concentración de LH. La administración de flutamida - antiandrógeno no esteroide que bloquea el receptor androgénico- conseguía disminuir en un 40% la concentración de andrógenos y LH e incrementar los niveles de proteína transportadora de hormonas sexuales. Sin embargo, otros estudios, en los que se administraba una infusión de testosterona y dihidrotestosterona, no observaron cambios en la concentración de gonadotropinas⁽²⁴⁾.

Acerca del hiperandrogenismo, el consenso de Róterdam ha señalado que aún falta información de estudios en poblaciones grandes; la determinación de hirsutismo es generalmente subjetiva, pocos médicos emplean métodos de puntuación del androgenismo y en algunas poblaciones el hiperandrogenismo es menos prevalente.

INHIBINA B

La relación inhibina B/FSH en la fase folicular media sugiere que la inhibina B producida por el folículo preovulatorio regula la secreción de FSH. En el SOPQ, la inhibina B D5 es mayor que en los controles normales. En la disfunción ovulatoria por SOPQ, no existe la pulsatilidad normal de la inhibina B cada 60 a 70 minutos. Esta alteración del patrón pulsátil más los niveles basales altos de inhibina B serían consecuencia de los múltiples pequeños folículos detenidos en su desarrollo. Se ha observado que con la diatermia ovárica laparoscópica se reinicia la pulsatilidad normal de la inhibina B y se reinician los ciclos ovulatorios⁽²⁵⁾.

AUSENCIA DE RETROALIMENTACIÓN NEGATIVA DE ESTRADIOL Y PROGESTERONA

El principal inhibidor de la frecuencia de la pulsatilidad de GnRH durante los ciclos ovulatorios es el aumento de estradiol y progesterona, que se da durante la fase lútea. Estas alteraciones pueden promover la elevación en la concentración de LH y producción de andrógenos por parte de la teca.

Las células de la granulosa obtenidas de pacientes con SOPQ demuestran una capacidad anormal para sintetizar progesterona *in vivo* e *in vitro*. Esto puede explicar la anovulación y los abortos que ocurren en estas pacientes⁽²⁶⁾.

INSULINA E INSULINORRESISTENCIA

En 1976, Kahn, en 1980, Burghen y en 1981, Swanson publicaron inicialmente la existencia de hiperinsulinemia en las mujeres con SOPQ⁽⁷⁾. Posteriormente, se ha demostrado que existe importante insulinoresistencia como fenómeno independiente de la obesidad y, por lo tanto, también presente en las mujeres delgadas con SOPQ. Dicha insulinoresistencia parece originarse por una disminución en la autofosforilación del receptor insulínico o bien por alteraciones en la señalización de la cascada posreceptor⁽²⁷⁾.

La insulina tiene un papel importante en la fisiopatología del síndrome de ovario poliquístico, por sus acciones a nivel central, sobre hígado y ovario. A nivel central, aumenta la amplitud de pulsatilidad de la hormona luteinizante, promoviendo de este modo la síntesis androgénica ovárica. La hiperinsulinemia, a nivel hepático, inhibe la producción de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) y la proteína fijadora de factor 1 de crecimiento similar a insulina humana (IGFBP-1), de modo que aumenta la fracción libre de andrógenos, así como, la concentración de IGF-1 biológicamente activa y, con ello, la respuesta androgénica de la teca a LH.

A nivel ovárico, la unión de insulina al receptor de IGF-1 estimula la producción de andrógenos en la teca y estroma ováricos. Algunos estudios sugieren la capacidad por parte de la insulina de estimular el citocromo P450c 17a. Es así que la hiperinsulinemia, a través de la estimulación del citocromo P450c 17a, traduciría una alteración en la regulación de las actividades 17-hidroxilasa y 17,20-liasa, con el consiguiente hiperandrogenismo⁽²⁸⁾.



La fisiopatología de la resistencia a la insulina en mujeres con SOPQ aún no ha sido determinada. No parece haber decremento del número de receptores de insulina o de su afinidad en pacientes con dicho síndrome. Dunaif y colaboradores sugirieron una anomalía posreceptor en la acción insulínica, al encontrar que, en los fibroblastos, casi 50% de las mujeres con SOPQ muestra menor autofosforilación del receptor de insulina después de unirse a la hormona⁽²⁷⁾. La anomalía específica detectada se encuentra en la fosforilación de serina del receptor⁽²⁹⁾. Cuando ocurre dicha fosforilación, se inhibe la propiedad de fosforilarse de los fragmentos de tirosina en el receptor de insulina. La mayor fosforilación de serina en el receptor puede provenir de una alteración genética y actualmente hay estudios en proceso para identificar el gen o los genes propicios.

Un error en el transporte de la glucosa, como resultado de menor producción de proteínas transportadoras GLUT-4, ha sido motivo de informe como causa de resistencia a la insulina en general y de SOPQ en particular⁽³⁰⁾. No hay hasta ahora informes de estudios de confirmación adicional de tal observación.

Otra causa de resistencia a la insulina en mujeres con SOPQ, tal vez sea la mayor secreción pancreática de insulina, producto de una mutación genética en el número variable de repeticiones seriadas del locus ascendente del gen de insulina que regula la expresión de la hormona^(15,31). Puesto que la insulina misma puede causar regulación descendente de su propio receptor, su secreción excesiva puede teóricamente causar resistencia.

Por último, se ha emitido hipótesis de anomalías adicionales descendentes de activación del receptor de insulina, para explicar la resistencia a la hormona en mujeres con SOPQ, que de otra forma no tendrían explicación^(32,33).

LEPTINA

Aunque la leptina fue descubierta a través de su relación con la obesidad y ha sido conceptuada como una señal molecular para la regulación del balance energético, varios estudios sugieren que la leptina puede jugar un papel en la regulación del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal⁽³⁴⁾.

Las mujeres con SOPQ presentan obesidad, insulinoresistencia y alteraciones menstruales, signos y síntomas que recuerdan a los observados en ratones leptino deficientes *ob/ob*. Algunos estudios han demostrado concentraciones elevadas de leptina sérica, mientras que otros no confirman dicho hallazgo, cuando las cifras se ajustan por el índice de masa corporal. Existen evidencias del posible papel estimulador de la leptina en la liberación de GnRH, LH y FSH. La presencia de obesidad atenúa la hipersecreción de LH y su respuesta a GnRH y algún estudio ha postulado una posible relación de la leptinoresistencia con estas alteraciones^(35,36). Otros estudios indican que la leptina reduce la producción basal y estimulada por FSH de estrógenos y progesterona⁽³⁷⁾.

PROLACTINA

Entre 5 y 30% de las mujeres con SOPQ presentan hiperprolactinemia. El principal inhibidor de la secreción de prolactina es la dopamina. Varios investigadores han sugerido que es posible que exista un control dopaminérgico sobre la secreción de gonadotropinas, de modo que una disminución en el mismo podría explicar un aumento en la liberación de prolactina y LH, tal y como se observa en muchas pacientes con SOPQ. La prolactina estimula la producción de DHEAS por parte de la glándula suprarrenal y frecuentemente se acompaña de descenso en la concentración de SHBG, con aumento en la fracción de testosterona libre^(38,39). Se ha descrito casos de mujeres con prolactinomas que presentaban SOPQ asociado.

Probablemente, la hiperprolactinemia observada constituya un epifenómeno consecuente con la disminución del tono dopaminérgico o el aumento de estrógenos circulantes. No obstante, en algunas series, la administración de agonistas dopaminérgicos ha sido eficaz en el tratamiento del SOPQ.

HORMONA DE CRECIMIENTO (GH)

Diversos estudios han objetivado disminución en la concentración de hormona de crecimiento en las pacientes con SOPQ. Sin embargo, parece una alteración que acompaña fundamentalmente a la obesidad, cuya prevalencia es alta entre las mujeres con SOPQ⁽⁴⁰⁻⁴²⁾.



ESTEROIDOGÉNESIS OVÁRICA-SUPRARRENAL

La alteración central del síndrome está constituida por una excesiva secreción de andrógenos de origen ovárico y, en un número significativo de pacientes, también de procedencia suprarrenal. La causa más probable de este aumento en la secreción androgénica en ambas glándulas parece ser una alteración en la regulación de las actividades 17-hidroxilasa y 17,20-liasa del citocromo P450c 17a, paso limitante en la tasa de síntesis androgénica. La respuesta exagerada de 17 hidroxiprogesterona al estímulo con agonistas de GnRH es un estigma propio del aumento en la actividad del citocromo P450c 17a y define el hiperandrogenismo funcional ovárico, concepto que describe mejor el trastorno funcional que la propia denominación de SOPQ. Algunos estudios sugieren que este aumento de actividad no es un defecto genético heredado sino inducido por la hiperinsulinemia⁽⁴³⁾.

CUADRO CLÍNICO

UNIDAD PILOSEBÁCEA

El aumento en la producción androgénica y/o de una mayor sensibilidad androgénica en la unidad pilosebácea puede originar hirsutismo, acné, seborrea y alopecia. Los andrógenos más activos a este nivel son la testosterona y su metabolito dihidrotestosterona, sintetizado a partir del efecto de la isoforma 2 de la 5 α -reductasa en la papila dérmica. El aumento de actividad de IGF-1 presente en estas pacientes estimula la actividad de la 5 α -reductasa y, con ello, la respuesta androgénica de la unidad pilosebácea (UPS).

Es frecuente que la expresión clínica del efecto androgénico sobre la UPS sea variable, dependiendo de la localización, aspecto relacionado con la sensibilidad androgénica tisular. En algunas UPS, como las localizadas en algunas áreas del cuero cabelludo, la estimulación androgénica provoca una involución del vello, que se traduce en alopecia. En otras zonas denominadas andrógeno-dependientes (cara, brazos, tórax, muslos), se produce desarrollo del vello terminal, mientras que en otras regiones tiene lugar la hipertrofia de la glándula sebácea, que constituye la base para la aparición de acné. La principal manifestación

hiperandrogénica es el hirsutismo, que debe ser valorado según escalas como la de Ferriman-Gallwey. El hirsutismo se evalúa desde 0 (ausencia) hasta 4 (abundante vello terminal) en las diferentes áreas andrógeno-dependientes (labio superior, submentoniano, tórax anterior, abdomen, muslos y brazos), obteniendo una puntuación final que definirá la existencia de hirsutismo por encima de un valor según la escala utilizada^(1,2,4,5,10,12).

El consenso de Róterdam concluye que la presencia de acné o alopecia androgénica son pobres marcadores de hiperandrogenismo, salvo en la oligoanovulación⁽¹³⁾.

Acantosis nigricans

Es frecuente la presencia de *acantosis nigricans*, lesión de hiperqueratosis y papilomatosis con frecuencia hiperpigmentada, clásicamente asociada a situaciones de insulinoresistencia. Podemos localizar dichas lesiones en la región cervical posterior, axilas, en los pliegues submamarios y otras áreas intertriginosas, así como en zonas de roce como codos y nudillos^(1,2,4,5,10,12).

Galactorrea

Explorar la presencia de galactorrea a la expresión puede orientarnos hacia una posible hiperprolactinemia concomitante^(1,2,4,5,10,12).

OBESIDAD CENTRAL O ABDOMINAL

Un 50 a 65% de las mujeres con SOPQ presentan obesidad en la mayoría de los casos de distribución central. En pacientes delgadas la distribución centrípeta de la grasa corporal también está presente^(1,2,4,5,7,10,12).

ALTERACIONES MENSTRUALES E INFERTILIDAD

Las pacientes con SOPQ presentan con frecuencia sangrado uterino irregular e impredecible. Tanto la oligomenorrea, que se la define como la presencia de intervalos entre ciclos mayores de 35 días y menor de 3 meses⁽⁴⁴⁾, como la amenorrea, que implica ausencia de ciclos durante al menos 6 meses seguidos⁽⁴⁵⁾, son frecuentes en el SOPQ. La producción estrogénica en el SOPQ es constante y no contrapuesta a la acción de la progesterona, debido a la ausencia de ovulación. Así que, la presencia de



metrorragia o polimenorrea debe hacer sospechar la existencia de hiperplasia endometrial. Probablemente, la anovulación constituye el defecto primario responsable de la infertilidad en las pacientes con este síndrome. La tasa de embarazo es significativamente menor que la tasa de éxito en la inducción de la ovulación, y existe una mayor prevalencia de aborto espontáneo^(1,2,4,10).

ALTERACIONES CARDIOVASCULARES Y METABÓLICAS

En las últimas dos décadas, un número creciente de estudios ha demostrado la asociación del SOPQ con obesidad, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperuricemia⁽⁴⁶⁾, resistencia insulínica, diabetes mellitus, dislipidemia, hipertensión arterial, alteraciones en la fibrinólisis y otros factores de riesgo vascular. Como consecuencia, el enfoque en el manejo de estas pacientes ha cambiado. No se trata únicamente del problema estético al que se enfrenta una mujer con hirsutismo y acné ni de regularizar los ciclos menstruales. Dichas pacientes deben ser seguidas a largo plazo, prestando especial atención al desarrollo de diabetes o de enfermedad coronaria. La obesidad probablemente ejerce un efecto sinérgico en las manifestaciones del SOPQ.

Por otro lado, se describe en mujeres de 40 a 42 años dos formas de SOPQ, las que aparentemente tuvieron diferente origen de acuerdo a su vida intrauterina. Las mujeres obesas e hirsutas que presentan aumento en la secreción de andrógenos ováricos, se asocian con peso alto al nacer y obesidad materna. Mientras que las mujeres delgadas, que tienen alteración del control hipotalámico para liberar LH, pero testosterona normal, resultaron de embarazos prolongados⁽⁴⁷⁾.

El impacto de la insulinoresistencia es notable, incluso en las pacientes no diabéticas. Por ejemplo, la insulinoresistencia aumenta la secreción hepática de VLDL, lo que origina mayor transferencia del éster de colesterol desde HDL a VLDL y una consiguiente reducción en la concentración de HDL. La propia insulinoresistencia favorece la actividad simpática y con ello la hipertensión, a través del aumento del gasto cardíaco, la vasoconstricción y la mayor reabsorción de sodio⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾.

La hiperinsulinemia compensadora ha demostrado estimular la síntesis de PAI-1, en algunos estu-

dios, situación que inhibe la fibrinólisis en respuesta a la oclusión venosa. La persistencia de microtrombos en los vasos puede acelerar la aparición de enfermedad macrovascular a través de la liberación de mitógenos. La insulinoresistencia también puede afectar a la función plaquetaria, de modo que alteraciones en la señalización insulínica pueden resultar paradójicamente en activación plaquetaria, a pesar de la presencia de altas concentraciones de insulina en sangre. Si consideramos que las plaquetas pueden ser consideradas generadores de trombina, las alteraciones plaquetarias potenciarán la cascada de la coagulación. En pacientes con diabetes se observa elevación de fibrinógeno, factor Von Willebrand y factor VII de coagulación, asociados con aumento de riesgo de enfermedad macrovascular. Los mecanismos potenciales de dislipidemia en la paciente con SOPQ incluyen la presencia de hiperinsulinemia e hiperandrogenismo. El patrón lipídico más frecuente entre las mujeres con SOPQ consiste en descenso en la concentración de colesterol HDL, elevación de triglicéridos y colesterol VLDL y, en algunos casos, aumento en la concentración de apolipoproteína B y colesterol LDL. La acción de los estrógenos y los andrógenos sobre la función vascular también está siendo objeto de investigación. Los estrógenos, como antioxidantes, influyen en las respuestas inflamatorias y afectan a la cascada de la coagulación. Disminuyen la acumulación de colesterol LDL sobre la pared vascular, aumentan los niveles de HDL, disminuyen los de LDL y endotelina. Además, tienen efecto vasodilatador, antagonista del calcio y aumentan los niveles de prostaciclina.

Los niveles circulantes de estradiol en las mujeres con SOPQ son menores que los que alcanzan las mujeres que ovulan con normalidad. Por lo tanto, las mujeres con SOPQ son hipoestrogénicas y esto probablemente aumenta su riesgo vascular. En cuanto a los andrógenos y su efecto directo sobre la pared vascular, parece que podría aumentar la adhesión monocitaria en las células endoteliales, un efecto proaterogénico mediado, al menos en parte, por un aumento en la expresión de la molécula de adhesión VCAM-1 en la superficie endotelial. La hiperandrogenemia a largo plazo disminuye la capacidad de unión de la SHBG, aumentando la biodisponibilidad de la testosterona.



Recientemente se ha descrito un riesgo aumentado de síndrome de apneas obstructivas del sueño (SAOS) en mujeres obesas con SOPQ, al compararlas con controles también obesas pero con ciclos ovulatorios. Hoy en día está demostrado que la presencia de SAOS se asocia con mayor riesgo de hipertensión, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular⁽⁵¹⁾. Su mayor frecuencia entre las pacientes con SOPQ probablemente se debe al exceso crónico de andrógenos que a su vez ocasiona una distribución central de la grasa, que se traduce en un aumento del índice cintura-cadera. También se ha objetivado alteraciones ecocardiográficas (tendencia a disfunción diastólica no restrictiva) en mujeres con SOPQ⁽⁵²⁾. Teniendo en cuenta que la disfunción diastólica es considerada como un signo precoz de enfermedad coronaria, dicha alteración contribuiría a aumentar el riesgo cardiovascular⁽¹⁾.

DATOS DE LABORATORIO

Al igual que en la sintomatología, los hallazgos de laboratorio carecen de uniformidad, siendo característica la producción excesiva de andrógenos. El diagnóstico clínico de hiperandrogenismo debe acompañarse del estudio de andrógenos en sangre, con el objeto de aproximarse lo máximo posible a la alteración principal que permita descartar otras entidades causantes del cuadro.

Las mujeres con SOPQ, comparadas con normales, presentan elevación de los niveles de testosterona libre, de androstenediona, LH, aumento de la relación LH/FSH (en un 70% de los casos), estradiol libre, estrona e insulina en ayunas, así como la reducción de los niveles de SHBG.

Las mujeres con SOPQ obesas comparadas con mujeres con SOPQ no obesas presentan niveles elevados de insulina, testosterona libre y estrona, pero bajas en SHBG, IGF-BP1 y normales de LH.

Se ha señalado que los tres mejores modelos predictivos para identificar resistencia a la insulina en mujeres con SOPQ son: a) circunferencia de cintura, junto con aumento de insulina (modelo I: $R(2) = 0,77$); b) triglicéridos (modelo II: $R(2) = 0,65$); y, c) pliegue de piel subescapular (modelo III: $R(2) = 0,64$)⁽⁵³⁾.

Tabla 2. Resumen del consenso de Róterdam 2003 sobre la evaluación de trastornos metabólicos

1. No se requiere una prueba de resistencia a la insulina para hacer el diagnóstico de SOPQ, ni se la necesita para elegir un tratamiento.
2. En las mujeres obesas con SOPQ se debe descartar el síndrome metabólico, buscando intolerancia a la glucosa con una prueba oral de tolerancia a la glucosa.
3. Se necesita más estudios en mujeres no obesas con SOPQ para determinar la utilidad de estas pruebas, aunque se puede considerarlas si hay factores de riesgo para resistencia a la insulina, tal como la historia familiar de diabetes.

El consenso de Róterdam llama la atención sobre la inexactitud y variabilidad de los métodos de laboratorio para medir andrógenos, así como la amplia variabilidad de resultados en la población normal. Por lo que sugieren que la testosterona libre y el índice de T libre son los métodos más sensibles para determinar hiperandrogenismo. En la Tabla 2, se muestra un resumen del consenso de Róterdam sobre la evaluación de trastornos metabólicos.

Algunos estudios han publicado elevaciones significativas de homocisteína y ácido úrico entre pacientes con SOPQ, así como proteína C reactiva⁽⁵⁴⁾.

La batería de análisis clínicos que se recomienda realizar a una paciente con sospecha de SOPQ es mostrada en la Tabla 3.

Tabla 3. Análisis clínicos que se recomienda a una paciente con sospecha de SOPQ

- Testosterona total y libre
- SHBG
- Androstenediona
- 17-hidroxiprogesterona
- DHEA-S
- Prolactina
- FSH
- LH
- TSH
- Glucosa basal
- Insulina basal
- Perfil lipídico



ECOGRAFÍA

Después de que los ovarios poliquísticos (OPQ) habían pasado a un segundo plano en el diagnóstico del SOPQ, el Consenso de Róterdam los ha considerado como uno de los criterios diagnósticos del SOPQ, con suficiente especificidad y sensibilidad.

La ecografía transvaginal es actualmente el método de elección para el diagnóstico de los ovarios de apariencia poliquística. Según los criterios de Róterdam, en el SOPQ se determina ovarios agrandados que contienen por lo menos 12 folículos cada uno, que miden 2 a 9 mm de diámetro y/o con volumen incrementado a 10 mL o más. Sólo se necesita que un ovario llene estos criterios para corresponder a la definición de ovarios poliquísticos. Se debe omitir la distribución de los folículos y el aumento en la ecogenicidad del estroma⁽¹³⁾. También se ha señalado un estroma aumentado en grosor. Sin embargo, estas alteraciones ecográficas no siempre se acompañan de las características propias del SOPQ. Alteraciones similares pueden ser visualizadas en otras patologías, como el déficit parcial de 21-hidroxilasa, hiperprolactinemia, disfunción tiroidea y período perimenárquico. Su significado en mujeres asintomáticas es hoy en día tema de investigación.

Investigadores han señalado que los ovarios de apariencia poliquística (OPQ) alcanzan una prevalencia de hasta el 20 a 25% en las mujeres jóvenes^(55,56), en 14% en mujeres que usan anticonceptivos orales⁽⁵⁶⁾, 22% en mujeres menores de 35 años y 8% de mujeres de 36 ó más años⁽⁵⁷⁾. Los OPQ sin anovulación o hiperandrogenismo no deben ser considerados como SOPQ. La ecografía ayudará además a monitorizar las inducciones de la ovulación, de manera de estar atento al síndrome de hiperestimulación.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debe realizarse el diagnóstico diferencial con las siguientes patologías:

- Hirsutismo idiopático.
- Deficiencia enzimática suprarrenal.
- Tumores ováricos y suprarrenales productores de andrógenos.
- Hipertecosis estromal.

- Síndrome de Cushing.
- Prolactinoma.
- Acromegalia.
- Yatrogenia.

El hiperandrogenismo bioquímico oculto puede ser descubierto usando agonistas de GnRH (GnRH-a) en mujeres ovulatorias con ovario poliquístico (OPQ); con esta prueba, las respuestas suprarrenales permanecen normales⁽⁵⁸⁾.

SECUELAS Y RIESGOS A LARGO PLAZO

Las secuelas a largo plazo observadas son:

Diabetes mellitus

Las evidencias indican que un 20 a 40% de las mujeres con SOPQ obesas presentan intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) a fines de la cuarta década. Pero, también las mujeres con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) tienen alta prevalencia de trastornos hiperandrogénicos, incluyendo SOPQ e hirsutismo⁽⁵⁹⁾. Además, las mujeres con historia de DM gestacional (DMG) tienen mayor prevalencia de ovarios poliquísticos, mayor glucosa en ayunas y características reminiscentes del síndrome X, como mayor índice de masa corporal, relación cintura/cadera, más insulina en ayunas, más triglicéridos y menor sensibilidad a la insulina⁽⁶⁰⁾.

Cáncer endometrial

Ocurriría por la estimulación estrogénica mantenida, sin oposición progestativa. Sin embargo, la evidencia epidemiológica es limitada⁽¹³⁾.

Tabla 4. Criterios del Consenso de Róterdam 2003 para diagnosticar síndrome metabólico en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (3 de 5 califican al síndrome)

Factor de riesgo	Punto de corte
1. Obesidad abdominal (circunferencia de cintura)	> 88 cm
2. Triglicéridos	≥ 150 mg/dL
3. Colesterol HDL	< 50 mg/dL
4. Presión arterial	≥ 130/≥ 85 mmHg
5. Glicemia en ayunas y a 2 h de prueba tolerancia y/o a las 2 horas	110-126 mg/dL 140-199 mg/dL



Enfermedad cardiovascular

Está condicionada por la obesidad, por su acción sinérgica sobre las consecuencias metabólicas de este síndrome: dislipidemia con aumento de los ácidos grasos libres, triglicéridos y fracción LDL del colesterol, y disminución de la fracción HDL2. La insulina, más que los andrógenos, se correlaciona con la dislipidemia^(1,2,4,10,12).

En el SOPQ se ha encontrado disfunción endotelial, por su asociación con niveles más altos de andrógenos circulantes y por la resistencia a la insulina; por ello, el mayor riesgo de enfermedad macrovascular⁽⁶¹⁾. También se ha observado un menor índice de pulsatilidad y presión de retorno (sugestivo de reducción del tono vascular) en la circulación cerebral de mujeres con SOPQ, lo que señala riesgo de enfermedad cerebrovascular. Ello es independiente de la presión arterial, de la resistencia a la insulina y de otros factores endocrinos o metabólicos⁽⁶²⁾.

Sin embargo, el consenso de Róterdam 2003 señala que estudios epidemiológicos limitados no muestran evidencia directa de mayor incidencia de enfermedad coronaria en mujeres en edad mediana con SOPQ, aunque sí se ha encontrado ligero aumento de apoplejía.

TRATAMIENTO DEL SOPQ

La complejidad en la etiología del síndrome ha motivado que el tratamiento de estas pacientes dependa de la sintomatología que presenten y el momento de la vida en que se encuentren. En la adolescencia, habitualmente consultan por hirsutismo, acné o alteraciones menstruales y, más adelante, por infertilidad. No debemos perder la pista a estas pacientes en edades más avanzadas a fin de evaluar su riesgo vascular, con objeto de reducir la aparición de enfermedad coronaria.

Como la mayor frecuencia de pulso de GnRH contribuye a una mayor secreción de LH, que se acompaña de FSH insuficiente y anovulación, en el SOPQ las estrategias tratan de desacelerar al generador de pulso de GnRH. Se ha probado agonistas y antagonistas de dopamina, anticonceptivos orales (ACO) combinados, antiandrógenos o bloqueadores de los receptores de andrógeno y sensibilizadores de insulina.

Los ACO suprimen la hiperandrogenemia ovárica, regulan la menstruación y reducen el riesgo de hiperplasia endometrial y carcinoma endometrial. Los bloqueadores de andrógenos y antiandrógenos mejoran el acné e hirsutismo inducidos por los andrógenos y pueden restablecer la ovulación. Se desconoce si el efecto es mediado periférica o centralmente.

Han ganado popularidad los “modificadores de insulina”, que tratan de mejorar la sensibilidad a la insulina y la disponibilidad de glucosa, lo que podría revertir algunas de las características del SOPQ, incluyendo la anovulación y la fertilidad; el efecto podría ser central⁽⁶³⁾.

Medidas generales

La normalización del peso mediante la modificación en los hábitos de vida, siguiendo un plan de alimentación equilibrado y practicando ejercicio físico con regularidad, disminuye la resistencia insulínica y la hiperinsulinemia. El índice de masa corporal mayor de 28-30 k/m² se correlaciona con hirsutismo, alteraciones del ciclo e infertilidad. Al disminuir el peso, aumenta la producción hepática de SHBG e IGFBP-1, disminuyendo las fracciones libres de andrógenos e IGF-1 y la producción androgénica; mejora el perfil endocrino y, con ello, la ovulación espontánea e inducida y puede obtenerse un embarazo saludable^(64,65).

El abandono del hábito tabáquico es una medida aconsejable si consideramos que el SOPQ acompaña a la paciente de por vida y sus consecuencias deletéreas pueden aparecer en el período perimenopáusico en forma de patología cardiovascular⁽⁶⁶⁾.

Unidad pilosebácea: hirsutismo, acné, seborrea y alopecia

Estas manifestaciones pueden ser tratadas con medidas cosméticas y farmacológicas.

Los métodos de depilación pueden resultar eficaces, siendo de elección la electrólisis. No existen de momento estudios sobre la eficacia del tratamiento con láser. Sin embargo, esto no modifica las alteraciones hormonales presentes, siendo lo más probable que el vello vuelva a aparecer. Los fármacos antiandrógenos bloquean la acción androgénica, inhibiendo la unión de testosterona



o dihidrotestosterona al receptor androgénico (espirolactona, acetato de ciproterona y flutamida) o bloqueando la conversión de testosterona a dihidrotestosterona mediante la inhibición de la 5- α reductasa (finasterida).

Si además de bloquear el receptor androgénico o inhibir la 5- α reductasa suprimimos la secreción de andrógenos ováricos, aumentaremos notablemente la respuesta al tratamiento. Esto habitualmente se realiza administrando compuestos que contienen estrógenos y progestágenos, que además corrigen un efecto secundario frecuente bajo tratamiento con espirolactona y acetato de ciproterona, como es la irregularidad menstrual. Además, aumentan la concentración de SHBG, disminuyendo la fracción libre de andrógenos. Sin embargo, el uso de estos compuestos se ha asociado con efectos adversos sobre el metabolismo hidrocarbonado y lipídico en mujeres normales, pudiendo agravar la presencia de hiperinsulinemia y dislipidemia en mujeres con SOPQ. La magnitud y variabilidad de los efectos metabólicos adversos observados con estos compuestos dependen fundamentalmente del componente progestágeno. Probablemente, el compuesto estrógeno-gestagénico más adecuado para las mujeres hirsutas es el que contiene acetato de ciproterona como progestágeno.

ACETATO DE CIPROTERONA

El acetato de ciproterona (ACP) es un potente progestágeno, con efecto antiandrógeno moderadamente potente y débil acción glucocorticoide. Bloquea la unión de dihidrotestosterona (DHT) a su receptor con una afinidad del 12,5% (comparada con la DHT). Además, reduce la actividad de la 5- α reductasa y altera la producción de andrógenos. De este modo, suprime la producción androgénica de origen ovárico y desciende la testosterona plasmática, además de bloquear el receptor androgénico. Presenta una vida media biológica larga, en parte porque se almacena en tejido adiposo.

Está disponible a dosis de 2 mg combinado con 35 μ g de etinilestradiol o en comprimidos de 50 mg. Aunque bajo tratamiento con 2 mg de ACP y 35 μ g de etinilestradiol el crecimiento del vello se reduce, habitualmente es necesario utilizar dosis más elevadas de ACP para tratar el hirsutismo. La pau-

ta habitual consiste en administrar 50-100 mg de ACP en los primeros 10 días del ciclo menstrual junto con un estrógeno los días 1-21 del ciclo, suspendiendo durante 7 días ambas medicaciones. Esta combinación ha demostrado ser tan eficaz como los agonistas de GnRH en suprimir los niveles de LH y testosterona, siendo los resultados clínicos de ambos tratamientos similares.

Normalmente es bien tolerado. Si es administrado sin estrógenos, con cierta frecuencia produce irregularidades menstruales, manchado y amenorrea. A altas dosis favorece el aumento de peso, probablemente derivado de su efecto glucocorticoide. Se ha publicado algún caso de hepatotoxicidad severa, siendo poco frecuente su aparición cuando es administrado cíclicamente. En ocasiones produce descensos en la concentración de HDL y LDL colesterol.

A pesar de la considerable mejoría en el perfil androgénico, el tratamiento con etinilestradiol/acetato de ciproterona no altera la acción de la insulina sobre el SOPQ y esta resistencia a la insulina no parece estar determinada por la frecuencia de pulso de la insulina⁽⁶⁷⁾.

La hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina parecen empeorar espontáneamente en el SOPQ, pero no el hiperandrogenismo. El tratamiento prolongado estrógeno-progestágeno contrarresta esta tendencia, probablemente al mejorar el patrón de distribución de la grasa corporal, pues se reducen los depósitos grasos del abdomen^(68,69).

ESPIRONOLACTONA

La espirolactona es un antagonista de la aldosterona, originalmente usado para tratar la hipertensión por su antagonismo mineralocorticoide. Posteriormente, se observó que las pacientes hirsutas que tomaban este fármaco presentaban un descenso en el crecimiento del vello, ya que se unía al receptor androgénico con una afinidad relativa (comparada con DHT) del 67%. Además, es un progestágeno muy débil, inhibe directamente la 5 α reductasa e inhibe las enzimas 17-hidroxilasa y 17,20-liasa, ambas necesarias para la síntesis androgénica, resultando en un descenso moderado en los niveles de testosterona. La eficacia del tratamiento con espirolactona se relaciona di-



rectamente con la dosis, siendo máxima a dosis de 100 a 200 mg/día. Posteriormente, se puede dejar una dosis de mantenimiento de 25 a 50 mg/día. Como agente único, la espironolactona es tan efectiva como el acetato de ciproterona con estradiol para el tratamiento prolongado del hirsutismo idiopático. En el SOPQ, reduce el hirsutismo, pero para las manifestaciones hormonales o metabólicas es mejor combinarla con un agente antigonadotrópico o droga que mejore la sensibilidad periférica a la insulina⁽⁷⁰⁾. De este modo, también se evita la aparición de polimenorrea e irregularidades menstruales, extremadamente frecuentes en las pacientes que toman espironolactona de forma exclusiva.

Otros efectos secundarios son poliuria (habitualmente desaparece en unas semanas), náuseas, mastodinia, cefalea y disminución de libido. Su uso está contraindicado en la insuficiencia renal, por el riesgo de hiperpotasemia.

FLUTAMIDA

La flutamida es un antiandrógeno no esteroideo ampliamente utilizado en el tratamiento del cáncer de próstata. Su afinidad relativa por el receptor androgénico es de 0,08%. La dosis habitual es de 125-250 mg dos veces al día, siendo conveniente asociar estrógenos, porque la flutamida carece de efecto antigonadotrópico. La tolerancia farmacológica es buena en líneas generales, siendo el efecto secundario más frecuente la sequedad cutánea. Otros efectos posibles son el descenso de libido, aumento de apetito e inducción de amenorrea. El principal problema que presenta es el riesgo de hepatotoxicidad, que aparece en menos del 0,5% de las pacientes y que aconseja realizar un control de pruebas de función hepática a las dos semanas de iniciar el tratamiento. Por este motivo, y por su elevado costo, no se encuentra entre los fármacos de primera elección para tratar las manifestaciones del hiperandrogenismo.

La flutamida a dosis bajas es efectiva y segura en adolescentes con hiperandrogenismo ovárico funcional, para reducir el hirsutismo y los andrógenos circulantes, el colesterol LDL y los triglicéridos. Sin embargo, no aumenta el colesterol HDL o disminuye la hiperinsulinemia, que son factores de riesgo de enfermedad cardiovascular⁽⁷¹⁾.

FINASTERIDA

La finasterida es un inhibidor de la 5 α -reductasa que bloquea la conversión intracelular de testosterona a dihidrotestosterona. Tiene un efecto predominante sobre la isoenzima tipo 2, expresada en la glándula sebácea. Esta isoenzima también es la responsable de la masculinización del feto varón y, por lo tanto, la finasterida puede causar genitales ambiguos en el feto varón si se le administra durante el primer trimestre de embarazo. La dosis habitualmente utilizada es de 5 mg diarios. Los niveles plasmáticos de testosterona pueden aumentar durante el tratamiento, mientras que los de dihidrotestosterona disminuyen. Presenta mínimos efectos secundarios gastrointestinales y no altera la ciclicidad menstrual; únicamente debe ser utilizado con precaución en mujeres en edad fértil, advirtiéndoles de la necesidad de usar un método de anticoncepción eficaz⁽⁷²⁾.

En general, el tratamiento farmacológico del hirsutismo requiere períodos prolongados de administración, advirtiéndose mejoría clínica a partir del tercero o cuarto mes de iniciado el mismo. La respuesta en las manifestaciones androgénicas menores, como acné o seborrea, tiene lugar de forma más precoz. Dado que el tratamiento antiandrógeno constituye una medida sintomática, es conveniente combinar los procedimientos físicos que conduzcan a la eliminación definitiva del hirsutismo.

ANOVULACIÓN E INFERTILIDAD

Para regularizar el ciclo menstrual, con frecuencia se utiliza compuestos estrógeno-gestagénicos, siendo conveniente elegir un progestágeno de baja actividad androgénica. Estos fármacos suprimen la secreción de LH y aumentan la producción de SHBG, reduciendo la síntesis de andrógenos y su fracción libre circulante.

Reducen el riesgo de carcinoma endometrial, que puede ocurrir en presencia de una estimulación estrogénica prolongada en ausencia de progesterona.

Sin embargo, no conseguimos corregir la ausencia de ovulación. Se les contraindica en aquellas mujeres con trastornos protrombóticos o en las fumadoras mayores de 35 años.



El tratamiento de niñas adolescentes que sufren de SOPQ es efectivo con el empleo de preparados combinados de ciproterona y desogestrel, sin efectos colaterales sobre el metabolismo lípido⁽⁷³⁾.

Si el objetivo es conseguir ovulación y no ha sido posible tras una disminución de peso adecuada, podemos recurrir a otras medidas, como el citrato de clomifeno, metformina, gonadotropinas, técnicas laparoscópicas dirigidas a los ovarios o técnicas de reproducción asistida⁽⁷⁴⁻⁷⁶⁾.

CITRATO DE CLOMIFENO

El citrato de clomifeno bloquea la señal estrogénica inhibidora en el eje hipotálamo-hipofisario, incrementando la secreción de FSH, la cual estimula la síntesis de estrógenos; éstos, a través de un mecanismo de retroalimentación positiva, provocan una descarga de LH y la ovulación. La dosis inicial es de 50 mg diarios de los días 2 al 6 del ciclo menstrual y puede aumentarse progresivamente hasta 200 mg si no conseguimos inducir la ovulación. Se estima que un 80% de las mujeres con SOPQ consiguen ovular con clomifeno, pero las tasas de embarazo son mucho menores.

Se ha encontrado que, cuando el clomifeno es administrado desde el día 2 del ciclo, ovula 70 a 85% de las mujeres tratadas y concibe 40 a 50%. Pero, hay embarazo múltiple en 11%, aborto en 23% (los niveles de LH y E2 son más altos luego de tratamiento con clomifeno); no aumentan las malformaciones. Se puede bajar la dosis a 25 mg, pero no se debe subir la dosis por encima de 100 mg. Las obesas pueden necesitar mayor dosis. Administrar gonadotropinas coriónicas (hCG) sólo si el folículo no se rompe. Tener presente la posibilidad de neoplasias de ovario a largo plazo, cuando se administra citrato de clomifeno por más de 12 ciclos⁽⁶⁵⁾.

GONADOTROPINAS

Se realiza la inducción con gonadotropinas en los casos de SOPQ que no ovulan con clomifeno (alrededor de 20%) o cuando hay hipersecreción de LH o las pruebas poscoitales son negativas por efecto antiestrogénico en el moco cervical.

Algunos prefieren no administrar gonadotropinas si el clomifeno falla en 6 (en mujeres menores de

25 años) ó 12 (mujeres mayores de 25 años) ciclos ovulatorios, y pasar a la fertilización asistida, pues las pacientes "resistentes" al clomifeno también lo son a las gonadotropinas⁽⁷⁷⁾. Además del riesgo de neoplasia de ovario en el tratamiento prolongado con clomifeno.

Para la inducción con hMG o FSH en el SOPQ, empezar el día 5 de la menstruación espontánea o inducida, determinando que los ovarios no tienen quistes y el endometrio es menor de 6 mm. Se puede usar los esquemas creciente (*step-up*: 75 U hMG o FSH, aumentar 75 U cada 3 a 5 días, luego del día 14 (primer ciclo) o día 7 (ciclos subsiguientes)) o decreciente (*step-down*: 2 a 3 ampollas por 3 a 4 días y disminuir a 1 ampolla, para mantener el desarrollo folicular). Al inicio del desarrollo folicular hay más receptores de FSH, lo que requiere 10 a 30% mayor dosis de FSH exógeno; luego se requiere menos, para mantener el crecimiento de los folículos. Las dosis bajas disminuyen la presentación de embarazos múltiples y la hiperestimulación ovárica (SHEO), que son más probables en el SOPQ. Finalmente, se indicará hCG 10 000 (ó 5 000) U IM cuando al menos haya un folículo mayor de 17 mm, mejor si es de 20 mm y el endometrio es mayor de 8 mm. No se indicará hCG ni relaciones sexuales si hay dos o más folículos de 16 mm ó más de cuatro folículos de más de 14 mm.

Es conveniente realizar monitorización ecográfica de la morfología ovárica, porque las pacientes con SOPQ presentan mayor predisposición para desarrollar síndrome de hiperestimulación ovárica. Para prevenir el SHEO o el embarazo múltiple en las pacientes con SOPQ, es mejor cancelar el ciclo el día 8 si hay más de 7 folículos de 8 ó más mm y la relación FSH:LH $\geq 1,6$ ⁽⁷⁷⁾.

En pacientes con hiperprolactinemia, la administración previa de cabergolina mejora la respuesta ovárica a la administración de gonadotropinas y reduce el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica sin disminuir la tasa de embarazo.

El pretratamiento con GnRHa antes de inducir la ovulación con FSH no mejora la ovulación y la tasa de embarazo en mujeres con SOPQ y anovulación^(78,79).



MICROPUNCIÓN OVÁRICA LAPAROSCÓPICA CON ELECTROCAUTERIO

La micropunción (*drilling*) ovárica vía laparoscópica es una alternativa quirúrgica para aquellas mujeres que presentan anovulación resistente a la administración de clomifeno⁽⁸⁰⁾.

Las adherencias cicatriciales posquirúrgicas pueden ser también causa de infertilidad, si bien su frecuencia es mucho menor con laparoscopia que con laparotomía.

Algunos autores proponen realizar una micropunción ovárica por hidrolaparoscopia transvaginal con el objeto de reducir la frecuencia de adherencias posquirúrgicas.

Se ha comunicado que tratamientos de electroacupuntura repetidos (10 a 14 en 8 a 9 meses) inducen ovulaciones regulares en más de un tercio de mujeres con SOPQ. Sin embargo, el grupo con resultado satisfactorio tenía un perfil hormonal menos androgénico y menos alteraciones metabólicas antes del tratamiento, comparado con el grupo sin efecto^(81,82).

Un investigador hizo seguimiento de mujeres con SOPQ luego de realizar electrocauterio ovárico laparoscópico. Hubo variación de la anovulación a ciclos ovulatorios y disminución significativa de andrógenos y gonadotropinas. La concentración de SHBG aumentó. Según el autor, después de 18 a 20 años, dos tercios de las mujeres aún ovulaban⁽⁸³⁾.

La tasa de embarazo en curso por inducción de la ovulación con electrocauterio laparoscópico seguida de citrato de clomifeno y FSH recombinante o FSH recombinante sola, si persiste la anovulación, parece equivalente a inducción de la ovulación con FSH recombinante, pero la electrocauterización laparoscópica tiene un menor riesgo de embarazo múltiple⁽⁸⁴⁾.

TRATAMIENTO DE LAS ALTERACIONES METABÓLICAS

La presencia de insulinoresistencia es una pieza clave en la fisiopatología del SOPQ. Por este motivo, los agentes insulinosensibilizadores, como la metformina, las tiazolinedionas y la acarbosa, constituyen un arma terapéutica fundamental^(1-3,69,72,74-76).

Metformina

Pertenece al grupo de las biguanidas y es capaz de aumentar la sensibilidad insulínica, además de inhibir la producción hepática de glucosa. Estudios realizados tanto en pacientes obesas como en delgadas con SOPQ han demostrado un descenso en la insulinemia basal y una reducción en la concentración de andrógenos circulantes (menor actividad ovárica del citocromo P450c 17a) bajo tratamiento con 1500 mg diarios de metformina. Algunos estudios sugieren que la metformina reduce poco el peso total corporal, pero con un efecto predominante sobre la disminución de tejido adiposo visceral⁽⁸⁵⁾.

La metformina normaliza la secreción de LH y la actividad del eje reproductor, disminuyendo el hiperandrogenismo ovárico en pacientes con el SOPQ⁽⁸⁶⁾, normalizando los ciclos y la ovulación, aunque no parece mejorar la tasa de embarazos. Sin embargo, este fármaco mejora la respuesta ovulatoria inducida por el citrato de clomifeno. La metformina también mejora algunas de las características del síndrome X, como la hipertensión arterial y la obesidad. Es una droga segura en gestantes⁽⁸⁷⁾. Se encuentra una mayor incidencia de náuseas, vómitos y problemas gastrointestinales⁽⁸⁸⁾.

Las tiazolinedionas

Constituyen otro grupo de fármacos insulinosensibilizadores que aumentan la insulinosensibilidad en músculo y tejido adiposo, además de inhibir la gluconeogénesis. La administración de troglitazona, en un estudio realizado en 1997 sobre pacientes con SOPQ, demostraba mejoría en la insulinoresistencia y en la fibrinólisis (disminución de PAI-1) en estas mujeres. Dicha medicación ha sido retirada por inducir hepatotoxicidad. Es necesario realizar más estudios con este grupo farmacológico para evaluar su eficacia en el SOPQ.

En contraste a la metformina, las tiazolinedionas –rosiglitazona y pioglitazona–, son drogas categoría C, que retrasan el desarrollo fetal en animales⁽⁶⁷⁾. Las tiazolinedionas inhiben dos enzimas claves en la síntesis de andrógenos (3- β -hidroxiesteroide dehidrogenasa tipo II (3- β HSDII) y 17 α -hidroxilasa y actividad 17,20-liasa del citocromo P450c17), disminuyendo los andrógenos, mientras la metformina afecta la síntesis de andrógenos indirectamente, probablemente al disminuir la insulina circulante⁽⁸⁹⁾.



Acarbosa

También se ha realizado ensayos con otros fármacos, como la acarbosa, inhibidor de las α -glucosidasas intestinales en pacientes hiperinsulinémicas con SOPQ. Tras administrar 300 mg de acarbosa diariamente durante tres meses a estas pacientes, se objetivó una reducción significativa en la concentración de LH, testosterona total y androstendiona, junto a un aumento significativo de SHBG, sin que se produjeran modificaciones significativas en el peso durante el seguimiento. El hirsutismo, sin embargo, no mejoró en absoluto.

El reconocimiento de la importancia del papel fisiopatológico que la hiperinsulinemia-insulinorresistencia ejerce sobre el desarrollo y la perpetuación del SOPQ ofrece una nueva alternativa terapéutica con impacto sobre la hiperandrogenemia, anovulación, infertilidad y el aumento del riesgo vascular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Santos E, Laparte C, Salvador J. Síndrome del ovario poliquístico. *Tokyo-Gin Pract* 2002; 61(8): 467-81.
- Yen SSC. Síndrome de ovario poliquístico. En: Yen SSC, Jaffe RB, Barbieri RL. *Endocrinología de la reproducción*. 4ª edición. 2001: 465-510.
- González-González F, et al. Efecto del clorhidrato de metformina sobre el metabolismo en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos. *Clin Invest Gin Obst* 2003; 30(3): 78-85.
- Guzick DS. Polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2001; 28(1).
- Pannill M, et al. Polycystic ovary syndrome: an overview. *Topics Adv Pract Nursing J* 2002; 2(3).
- Lobo RA, Carmina E. The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. *Ann Intern Med* 2000; 132(12): 989-93.
- Grigorescu V. PCO What is it? How is it diagnosed? En: Kempers RD, Cohen J, Haney AF, Younger JB. *Fertility and Reproductive Medicine*. Amsterdam: Elsevier Science B.V. 1998: 283-92.
- Tsilchorozoidou T, et al. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2004; 60(1): 1-17.
- Pratley RE. Síndrome de resistencia a la insulina, incluyendo el del ovario poliquístico. *Curr Diabetes Rep Latin America* 2002; 1(4): 333-9.
- Bulun SE, Adashi EY. The physiology and pathology of the female reproductive axis. En: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10ª edición. 2003: 587-664.
- Venkatesan A, Dunaif A, Corbould A. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: progress and paradoxes. *Mol Endocrinol* 2001; 295-307.
- Goldfien A. Ovaries. En: Greenspan FS. *Basic & Clinical Endocrinology*. Sixth edition. 2001: 453-508.
- The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81:19-25.
- Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev* 1995; 16:322-53.
- Crosignani PG, Nicolosi AE. Polycystic ovarian disease: heritability and heterogeneity. *Hum Reprod Update* 2001; 7(1): 3-7.
- Dunaif A, Thomas A. Current concepts in the polycystic ovary syndrome. *Ann Rev Med* 2001; 52: 401-19.
- Franks S. Molecular genetics of the polycystic ovary syndrome. En: Shoham Z, Howles CM, Jacobs HS. *Female Infertility Therapy Current Practice*. Sero Symposia, 1999.
- Balen A. Polycystic ovary syndrome: mode of treatment. En: Shoham Z, Howles CM, Jacobs HS. *Female Infertility Therapy Current Practice*. Sero Symposia, 1999.
- Gonzalez F, Barnes RB. *Semin Reprod Endocrinol* 1997; 15(2): 137:57/159-68.
- Rosenfield RL, Barnes RB, Cara JF, Lucky AW. Dysregulation of cytochrome p450c 17 alpha as the cause of polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1990; 53: 785-91.
- Cumming DC, Reid RL, Quigley ME, et al. Evidence for decreased endogenous dopamine and opioid inhibitory influences on LH secretion in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1984; 20: 613.
- Berga SL, Yen SSC. Opioidergic regulation of LH pulsatility in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1989; 30: 177-184.
- Chang RJ, Manidel FP, LU JK, Judd HL. Enhanced disparity of gonadotropin secretion by estrone in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 490-4.
- De Leo, Lanzetta D, D'Antona D, La Marca A, Morgante G. Hormonal effects of flutamide in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 83: 99-102.
- Lockwood GM, Muttukrishna S, Groomer NP, Matthews DR, Ledger WL. Mid-follicular phase pulses of inhibin B are absent in polycystic ovarian syndrome and are initiated by successful laparoscopic ovarian diathermy: a possible mechanism regulating emergence of the dominant follicle. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(5): 1730-5.
- Doldi N, Gessi A, Destefani A, et al. Polycystic ovary syndrome: anomalies in progesterone production. *J Clin Endocrinol* 1998; 3: 290-3.
- Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1995; 96: 801-10.
- Zhang LH, Rodriguez H, Ohno S, Miller WL. Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17,20 lyase activity: implications for adrenarche and the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol Metab* 1995; 92: 10619-23.
- Venkatesan AM, Dunaif A, Corbould A. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: progress and paradoxes. *Recent Prog Horm Res* 2001; 56: 295-308.
- Rosenbaum D, Haber RS, Dunaif A. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: Decreased expression of GLUT-4 glucose transporters in adipocytes. *Am J Physiol* 1993; 264: E197.
- Holte J. Disturbances in insulin secretion and sensitivity in women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol Metab* 1996; 10: 221-47.
- Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha: a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* 1994; 43: 1271-8.
- Book CB, Dunaif A. Selective insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3110-6.
- Cherhab FF, Mounzih K, Lu R, Lim ME. Early onset of reproductive function in normal female mice treated with leptin. *Science* 275: 88: 1997.
- Chapman IM, Witter GA, Norman RJ. Circulating leptin concentrations in polycystic ovary syndrome: relation to anthropometric and metabolic parameters. *Clin Endocrinol* 1997; 46: 175-81.
- Mantzoros CS, Dunaif A, Flier JS. Leptin concentrations in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1687-91.
- Greisen S. Polycystic ovary syndrome (PCOS). In vitro studies of human granulosa cell function in a PCOS-like environment. <http://www.au.dk/en/aj2001/aj01s188.pdf>.
- Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 853-61.
- Bracero N, Zacur HA. Polycystic ovary syndrome and hyperproteinemia. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; 28: 77-84.
- Morales AJ, Laughlin GA, Bützow T, et al. Insulin, somatotrophic, and LH axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: Common and distinct features. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2854.
- Slowinska-Srzednicka J, Zgliczynski W, Makowska A, et al. An abnormality of the growth factor-1 axis in women with polycystic ovary syndrome due to coexistent obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 1432.
- Kopelman PG. Hormones and obesity. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1994; 8: 549.
- Shoham Z, Weissman. Polycystic ovarian disease: obesity and insulin resistance. En: Kempers RD, Cohen J, Haney AF, Younger JB. *Fertility and Reproductive Medicine*. Amsterdam: Elsevier Science B.V. 1998: 263-72.
- Pacheco J. Hemorragia uterina disfuncional. En: Pacheco J. *Ginecología y Obstetricia*. Lima: MAD Corp SA. 1999: 267.



45. Pacheco J, Michelena M, Bucheli R, Valdivia F. Amenorrea. En: Pacheco J. Ginecología y Obstetricia. Lima: MAD Corp SA. 1999: 251-66.
46. Quiñones Zarza C, Silva Ruiz R, Torres Juárez JM. Obesidad, hipertensión arterial, trastornos metabólicos y síndrome de ovarios poliquísticos. Ginecol Obstet Mex 2000; 68: 317-22.
47. 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(9085): 1131-5.
48. Wild RA, Painter PC, Coulson PB, et al. Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1985; 61: 946.
49. Talbot E, Guzick D, Clerici A, et al. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995; 15: 821.
50. Norman RJ, Hague WM, Masters SC, et al. Subjects with polycystic ovaries without hyperandrogenemia exhibit similar disturbances in insulin and lipid profiles as those with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 1995; 10: 2258.
51. Fogel RB, Malhotra A, Pillar G, Pittman SD, Dunai A, White DP. Increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in obese women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 1175-80.
52. Yarali H, Yildirim A, Aybar F, Kabakci G, Bukulmez O, Akgul E. Diastolic dysfunction and increased serum homocysteine concentrations may contribute to increased cardiovascular risk in patients with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2001; 76: 511-6.
53. Gennarelli G, Holte J, Berglund L, Berne C, Massobrio M, Lithell H. Prediction models for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 2000; 15(10): 2098-102.
54. Morin-Papunen et al. Metformin reduces serum C-reactive protein levels in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol & Metabolism. 2003; 88(10): 4649-54.
55. Bridges NA, Cooke A, Healy MJR, et al. Standards for ovarian volume in childhood and puberty. Fertil Steril 1993; 60: 456-60.
56. Clayton RN, Ogden V, Hodgkinson J, Worswick L, et al. How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population? Lancet 1988; 2: 870.
57. Koivunen R, Laatikainen T, Tomas C, Huhtaniemi I, Tapanainen J, Martikainen H. The prevalence of polycystic ovaries in healthy women. Acta Obstet Gynecol Scand 1999; 78(2): 137-41.
58. Chang PL, Lindheim SR, Lowry C, Ferin M, Gonzalez F, 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(3): 995-1000.
59. Escobar-Morreale HF, Roldan B, Barrio R, Alonso M, Sancho J, de la Calle H, Garcia-Robles R. High prevalence of the polycystic ovary syndrome and hirsutism in women with type 1 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(11): 4182-7.
60. Kousta E, Cela E, Lawrence N, Penny A, Millauer B, White D, Wilson H, Robinson S, Johnston D, McCarthy M, Franks S. The prevalence of polycystic ovaries in women with a history of gestational diabetes. Clin Endocrinol (Oxf) 2000; 53(4): 501-7.
61. Paradisi G, Steinberg HO, Hempfling A, Cronin J, Hook G, Shepard MK, Baron AD. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. Circulation 2001; 103(10): 1410-5.
62. Lakhani K, Constantinovici N, Purcell WM, Fernando R, Hardiman P. Internal carotid artery haemodynamics in women with polycystic ovaries. Clin Sci (Colch) 2000; 98(6): 661-5.
63. Kalro BN, Loucks TL, Berga SL. Neuromodulation in polycystic ovary syndrome. Obstet Gynecol Clin North Am 2001; 28(1): 35-62.
64. Pasquali R, Vicennati V, Gambineri A. Influence du poids et de la distribution du tissu adipeux sur les hyperandrogénies fonctionnelles. Contracept Fertil Sexual 1998; 26(5): 372-5.
65. Balen A. Polycystic ovary syndrome: mode of treatment. En: Shoham Z, Howles CM, Jacobs HS. Female Infertility Therapy Current Practice. Sero Symposia, 1999.
66. Ehrmann D, Rychlick D. Pharmacologic Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. Semin Reprod Med 2003; 21(3): 277-83.
67. Armstrong VL, Wiggam MI, Ennis CN, Sheridan B, et al. Insulin action and insulin secretion in polycystic ovary syndrome treated with ethinyl oestradiol/cyproterone acetate. QJM 2001; 94(1): 31-7.
68. Pasquali R, Gambineri A, Anconetani B, Vicennati V, Colitti D, Caramelli E, Casimiri F, Morselli-Labate AM. The natural history of the metabolic syndrome in young women with the polycystic ovary syndrome and the effect of long-term oestrogen-progestagen treatment. Clin Endocrinol (Oxf) 1999; 50(4): 517-27.
69. Morin-papunen, et al. Metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in the treatment of nonobese women with polycystic ovary syndrome: A randomized study. J Clinical Endocrinol Metab 2003; 88: 148-56.
70. Spritzer PM, Lisboa KO, Mattiello S, Lhullier F. Spironolactone as a single agent for long-term therapy of hirsute patients. Clin Endocrinol (Oxf) 2000; 52(5): 587-94.
71. Ibanez L, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Treatment of hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia, and hyperinsulinism in nonobese, adolescent girls: effect of flutamide. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(9): 3251-5.
72. Harbone L, et al. Metformin or antiandrogen in the treatment of hirsutism in polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 4116-23.
73. Creatas G, Koliopoulos C, Mastorakos G. Combined oral contraceptive treatment of adolescent girls with polycystic ovary syndrome. Lipid profile. Ann N Y Acad Sci 2000; 900: 245-52.
74. Uso de Agentes Sensibilizadores a Insulina en el Tratamiento del Síndrome de Ovario Poliquístico. Reporte del Comité de Práctica de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva.
75. Kolodziejczyk B, et al. Metformin therapy decreases hyperandrogenism and hyperinsulinemia in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2000; 73(6): 1149-54.
76. Kuscus N, et al. Insulin and oral antidiabetic agents for treatment of polycystic ovary syndrome. Medscape Gen Med 2002; 4(4).
77. Filicori M, et al. Novel approaches to the management of the polycystic ovary syndrome. En: Shoham Z, et al. Female Infertility Therapy Current Practice. Sero Symposia, 1999.
78. Vegetti W, Testa G, Ragni G, Parazzini F, Crosignani PG. Ovarian stimulation with low-dose pure follicle-stimulating hormone in polycystic ovarian syndrome anovulatory patients: effect of long-term pretreatment with gonadotrophin-releasing hormone analogue. Gynecol Obstet Invest 1998; 45(3): 186-9.
79. Ergur AR, Yergok YZ, Ertekin A, Kucuk T, Mungen E, Tutuncu L. Clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome. Preventing multifollicular development. J Reprod Med 1998; 43(3): 185-90.
80. Silfen M, et al. Early endocrine, metabolic, and sonographic characteristic of polycystic ovary syndrome: comparison between nonobese and obese adolescents. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88(10): 4682-8.
81. Stener-Victorin E, Waldenstrom U, Tagnfors U, et al. Effects of electroacupuncture on anovulation in women with polycystic ovary syndrome. Acta Obstet Gynecol Scand 2000; 79(3): 180-8.
82. Lemieux S, Lewis GF, Ben-Chetrit A, Steiner G, Greenblatt EM. Correction of hyperandrogenemia by laparoscopic ovarian cauterization in women with polycystic ovarian syndrome is not accompanied by improved insulin sensitivity or lipid-lipoprotein levels. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84(11): 4278-82.
83. Gjonnaess H. Late endocrine effects of ovarian electrocauterization in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 1998; 69(4): 697-701.
84. Bayram N, van Wely M, Kaaijk EM, Bossuyt PMM. Using an electrocauterization strategy or recombinant follicle stimulating hormone to induce ovulation in polycystic ovary syndrome: randomised controlled trial. BMJ 2004; 328: 192 (24 January), doi:10.1136/bmj.328.7433.192.
85. Norman RJ, Kidson WJ, Cuneo RC, Zacharin MR, on behalf of the Endocrine Society of Australia, the Australian Diabetes Society and the Australasian Paediatric Endocrine Group. Metformin and intervention in polycystic ovary syndrome. MJA 2001; 174: 580-3.
86. Genazzani AD, Battaglia C, Malavasi B, Strucchi C, Tortolani F, Gamba O. Metformin administration modulates and restores luteinizing hormone spontaneous secretion and ovarian function in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2004; 81(1): 114-9.
87. Iuorno MJ, Nestler JE. Insulin-lowering drugs in polycystic ovary syndrome. Obstet Gynecol Clin North Am 2001; 28(1): 153-64.
88. Lord JM, Flight IHK, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. BMJ 2003; 327: 951, doi:10.1136/bmj.327.7421.951.
89. Arlt W, Auchus RJ, Miller WL. Thiazolidinediones but not metformin directly inhibit the steroidogenic enzymes p450c17 and 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase. J Biol Chem 2001; 276(20): 16767-71.