



Servicio de Obstetricia y Ginecología  
Hospital Universitario  
Virgen de las Nieves  
Granada

## SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO EN MUJERES CON DESEO REPRODUCTIVO.

*Natalia del Castillo Ortiz*

### **INTRODUCCIÓN**

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un trastorno endocrino metabólico que afecta entre el 5-7% de las mujeres en edad reproductiva.

La primera descripción fue realizada por los doctores Irvin Stein y Michael Leventhal (sdr Stein-Leventahl) en el año 1935, cuando describieron a 7 pacientes con amenorrea, hirsutismo, obesidad y ovarios con “degeneración quística” bilateral. Posteriormente se observó que existían pacientes con formas más sutiles de SOP y se concluyó que el cuadro clínico y de laboratorio tiene gran variabilidad en la intensidad de sus manifestaciones creando dificultades en el diagnóstico.

La heterogenicidad del SOP ha llevado a múltiples grupos de expertos a intentar encontrar una definición basada en la evidencia y que sea útil desde un punto de vista clínico y de protocolos de investigación.

### **ETIOPATOGENIA DEL SOP.**

La etiología del SOP sigue siendo un enigma aún no del todo resuelto en la actualidad. Las últimas investigaciones sugieren que se trata de una enfermedad de origen poligénico con genes protectores y desencadenantes que dependiendo del grado de activación o supresión darían lugar a unas u otras manifestaciones. Podrían estar involucrados desde los genes que regulan la síntesis de esteroides o la acción de las gonadotropinas y el

metabolismo hidrocarbonado a los que controlan el metabolismo del tejido adiposo o incluso los que regulan los procesos inflamatorios.

### **CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SOP.**

El primer intento por lograr un consenso en la definición del SOP fue realizada por el National Institute of Health (NIH) de Estados Unidos, que en el año 1990 organizó una reunión de expertos para establecer los criterios diagnósticos de este síndrome y originó los “Criterios diagnósticos del NIH”. En esta conferencia participaron 58 investigadores y se definieron como criterios de SOP el hiperandrogenismo clínico o bioquímico más trastorno menstrual, descartando otras patologías como el síndrome de Cushing, la hiperplasia suprarrenal congénita y la hiperprolactinemia.

Esta forma de diagnóstico fue rechazada por los especialistas europeos, que rechazaron la exclusión de la ecografía en el diagnóstico.

En el año 2003 se evaluaron nuevamente los criterios diagnósticos en un consenso de expertos presidido por la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología y la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva, realizado en la ciudad de Rotterdam. Este consenso incorporó la morfología ovárica como criterio diagnóstico, definida como la presencia de 12 o más folículos de 2 a 9 mm de diámetro o un volumen ovárico mayor a 10 ml en uno o los dos ovarios.

El consenso de Rotterdam definió como SOP a aquellas pacientes que cumplan dos de tres criterios: hiperandrogenismo clínico o bioquímico, oligoanovulación y morfología de ovarios poliquísticos. Con esto se agregaron dos nuevos fenotipos a los descritos por el consenso NIH: pacientes con hiperandrogenismo clínico o bioquímico con alteración ecográfica y menstruaciones normales, y un segundo grupo con morfología de ovarios poliquísticos y trastornos menstruales, sin androgenismo.

Las dos clasificaciones concuerdan en que ni la presencia de insulinorresistencia, ni el aumento de LH/FSH, ni la presencia de sobrepeso constituyen elementos diagnósticos del SOP. A su vez, concuerdan en la

necesidad de descartar patologías que se puedan confundir con este síndrome.

#### Criterios diagnósticos:

- Criterios mayores
  - Anovulación crónica
  - Hiperandrogenemia
  - Presencia de  $\geq 12$  folículos entre 2-9 mm y/o volumen ovárico superior a 10 ml.
  - Exclusión de otras patologías.
- Criterios menores
  - Resistencia a la insulina
  - Inicio de hirsutismo y obesidad en la menarquía
  - Cociente LH/FSH elevado
  - Anovulación intermitente asociada con hiperandrogenismo (testosterona libre, DHEAS).

La presencia de los criterios menores es menos sistemática y no son necesarias para el diagnóstico en presencia de los criterios mayores.

#### **Oligoanovulación.**

Un sangrado menstrual normal es el resultado de la acción coordinada de la ovulación y sus efectos sobre el endometrio. Esto se traduce en un ciclo que generalmente es regular de duración y cantidad de sangrado. La frecuencia normal del ciclo menstrual en una mujer adulta es de 24-38 días. Así, definimos oligomenorrea como la presencia de menos de 9 menstruaciones al año o 3 ciclos de más de 38 días durante el último año.

La gran mayoría de las mujeres con SOP presentan algún grado de trastorno menstrual. En la gran mayoría de los casos corresponde a oligomenorrea o amenorrea. La presencia de ciclos regulares en mujeres con hiperandrogenismo no asegura la presencia de ovulación cuando son estudiadas con exámenes de laboratorio (Merino et al, 2008).

Basado en la evidencia de la falta de relación entre regularidad menstrual y ovulación en mujeres hiperandrogénicas, la AES y el consenso de Rotterdam sugieren que la presencia de anovulación en estas mujeres debe ser objetivada con la medición de progesterona en los días 20 a 24 del ciclo. Los criterios del NIH exigen, en cambio, la presencia de menos de 6 menstruaciones por año.

### Hiperandrogenismo clínico (HA)

Se define como las manifestaciones clínicas derivadas de un exceso o una hipersensibilidad a los andrógenos, que incluyen el hirsutismo, la seborrea, el acné y la alopecia androgénica.

La clasificación NIH y Rotterdam aceptaron como criterios diagnósticos de HA el hirsutismo, el acné y la alopecia.

El hirsutismo se define como un aumento de los pelos terminales en zonas dependientes de andrógenos. La evaluación clínica se realiza mediante escalas analógicas semicuantitativas, como la de Ferriman y Gallwey, con puntuaciones que normalmente rondan 6-8 puntos en las pacientes con SOP.



*Fig.1 Escala de evaluación de hirsutismo de Ferriman y Gallwey*

Aparece en, aproximadamente, un 70% de las pacientes estadounidenses con SOP, y en solo el 10-20% de las japonesas con ese síndrome, probablemente debido a las diferencias genéticamente determinadas de la actividad de la 5- $\alpha$ -reductasa en la piel (Lobo et al, 1983).

La presencia de acné y alopecia sin hirsutismo es menos específica de la hiperandrogenemia, debiendo descartarse otras patologías.

### **Hiperandrogenismo bioquímico.**

La presencia de hiperandrogenismo es aceptada como un elemento central en el SOP, con una prevalencia del 60 al 80%. La evaluación de la testosterona total, dehidroepiandrosterona (DHEAS) y la evaluación de los andrógenos libres son necesarias para llegar al diagnóstico.

En las pacientes con SOP, es el compartimento ovárico el principal responsable de la producción de andrógenos. La alteración de la regulación de la CYP17, la enzima formadora de andrógenos en las suprarrenales y en los ovarios, puede ser uno de los mecanismos centrales patógenos subyacentes al hiperandrogenismo del SOP. El estroma, la teca y la granulosa ováricos contribuyen al hiperandrogenismo ovárico, y son estimulados por la LH (Rosenfield et al, 1990). Esta hormona se relaciona con la actividad andrógena de los ovarios del SOP de varias formas:

- Los niveles de testosterona total y libre se relacionan directamente con el nivel de LH.
- Los ovarios son más sensibles a la estimulación con gonadotropinas, quizás como consecuencia de la alteración de la regulación de la CYP17.
- El tratamiento con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas suprime de forma efectiva los niveles de testosterona y androstendiona séricos.

- Se requieren mayores dosis de agonistas de la GnRH para la supresión de los andrógenos que para la supresión de la formación de estrógenos endógena.

Aunque la hiperfunción de la enzima CYP17, formadora de andrógenos, coexiste tanto en los ovarios como en las glándulas suprarrenales, la DHEAS solo está aumentada en el 50% de las pacientes con SOP.

### **Estudios ecográficos**

La ecografía suele mostrar alteraciones características en las mujeres con SOP. Los ovarios normalmente están aumentados de tamaño, pero el hallazgo ecográfico más importante es un aumento bilateral del número de folículos de 2 a 9 mm de tamaño, siendo superior a 12 entre los dos ovarios. Este hallazgo no es exclusivo de estas pacientes ya que puede estar presente entre el 10 y 20% de mujeres sanas con reglas regulares y sin hiperandrogenismo clínico.



*Fig.2 Ecografía SOP*

### **Resistencia a la insulina**

Las pacientes con SOP frecuentemente tienen resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, y éstas participan en la disfunción esteroidogénica ovárica del SOP. La insulina altera la esteroidogénesis ovárica independientemente de la secreción de gonadotropinas en el SOP. En las células estromales del ovario hay receptores de insulina y del factor de crecimiento insulinoide tipo I (IGF-I). En el 50% de las mujeres con SOP se ha observado una alteración concreta en los pasos iniciales de la señalización mediada por el receptor de insulina (Wood et al, 2003).

La causa más común de resistencia a la insulina, con la hiperinsulinemia compensadora asociada, es la obesidad, pero a pesar de su aparición frecuente en el SOP, la obesidad sola no explica esta importante asociación.

Las siguientes afirmaciones aportan evidencia de que la resistencia a la insulina asociada al SOP no es el resultado del hiperandrogenismo:

1. La hiperinsulinemia no es una característica del hiperandrogenismo en general, sino que está exclusivamente asociada con el SOP.
2. En las mujeres obesas con SOP, del 30 al 45 % tienen intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus franca, mientras que las mujeres ovulatorias hiperandrogénicas tienen niveles normales de insulina y toleran bien la glucosa (Dunaif et al, 1990)
3. La supresión de la esteroidogénesis ovárica con análogos de la GnRH en mujeres con SOP no cambia los niveles de insulina, ni la insulinoresistencia (Dunaif et al, 1990).

Para el diagnóstico de resistencia a la insulina se utiliza el índice de Homa:

$$\frac{\text{Glucosa (mmol/l)} \times \text{Insulina basal } (\mu\text{U/ml})}{22.5}$$

### **Riesgos a largo plazo en pacientes con SOP.**

El SOP es una entidad asociada a mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2 y alteraciones cardiovasculares, por lo que el diagnóstico debe ser realizado sólo en aquellas pacientes que efectivamente presenten dicho riesgo.

Además, la anovulación crónica y los niveles constantemente elevados de estrógenos no contrarrestados por la progesterona aumentan el riesgo de cáncer de endometrio, que habitualmente es bien diferenciado, en estadio I, con tasas de curación que se acercan al 100% (Jafari et al, 1978). Los factores que deben influir en la decisión de realizar una biopsia de endometrio son el sangrado anormal, el aumento de peso y la edad.

Por otro lado, el SOP también se asocia a irregularidades menstruales, infertilidad, hipertensión arterial crónica y dislipemia, entre otras, así como a la presencia de marcadores de riesgo cardiovascular elevados, como la proteína C reactiva y la homocisteína (Legro, 2003).

## **TRATAMIENTO**

El tratamiento en el SOP va a depender de los deseos de la paciente: algunas desearán anticoncepción hormonal, mientras que otras buscarán la inducción de la ovulación. En todos los casos en los que haya disfunción ovulatoria significativa se requerirá la interrupción con gestágenos de los efectos continuos de los estrógenos sobre el endometrio. Simultáneamente se puede conseguir la interrupción del estado estacionario del hiperandrogenismo y el control del hirsutismo, excepto en aquellas pacientes que desean gestación, en las que no será posible el control efectivo del hirsutismo.

### **Pérdida de peso.**

La recomendación inicial para las pacientes con obesidad acompañante es la pérdida de peso, ya que reduce los niveles de insulina, la SHBG y los niveles de andrógenos y puede reinstaurar la ovulación. El ejercicio que implique muchos grupos musculares reduce la resistencia a la insulina y puede ser un componente importante del tratamiento no farmacológico, modificando el estilo de vida.

### **Anticonceptivos orales.**

Los ACO combinados disminuyen la producción ovárica y suprarrenal de andrógenos y reducen el crecimiento del vello en casi dos tercios de las pacientes con hirsutismo. Sin embargo, el uso de ACO solos es relativamente inefectivo para el tratamiento del hirsutismo, con una tasa de éxito menor del 10%, por lo que el tratamiento deberá incluir la administración conjunta de fármacos que bloquean la acción de los andrógenos.



**Acetato de medroxiprogesterona.**

La administración intramuscular de acetato de medroxiprogesterona disminuye la producción de GnRH y la liberación de gonadotropinas, reduciendo así la producción de testosterona y de estrógenos. A pesar de la disminución de la SHBG, los niveles totales y libres de andrógenos disminuyen efectivamente.

En casi el 95% de las pacientes reduce el crecimiento del vello. Los efectos secundarios del tratamiento son: amenorrea, pérdida de densidad ósea, depresión, retención de líquidos, cefalea, alteración de la función hepática e incremento ponderal.

**Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas.**

Se ha observado que estos fármacos suprimen los esteroides ováricos hasta casi la castración en pacientes con SOP. Los niveles de andrógenos ováricos también disminuyen significativamente. La adición de ACO al tratamiento, evita la pérdida de peso y otros efectos secundarios de la menopausia, manteniendo el efecto reductor del hirsutismo.

**Glucocorticoides.**

La dexametasona puede utilizarse para tratar a pacientes con SOP con hiperandrogenismo suprarrenal o mixto. Para evitar la supresión del eje hipófiso-suprarrenal, se deben medir los niveles séricos de cortisol matutino de forma periódica.

**Ketoconazol.**

Este antifúngico inhibe los citocromos claves de la esteroidogénesis. Administrado en dosis bajas puede reducir significativamente los niveles de androstendiona y testosterona.

**Espironolactona.**

Antagonista específico de la aldosterona que se une de forma competitiva al receptor de aldosterona en el túbulo distal de riñón. Se ha utilizado en el tratamiento del hirsutismo ya que suprime la biosíntesis de testosterona disminuyendo las enzimas CYP y produce un aumento en el catabolismo de los andrógenos con aumento de la conversión periférica de testosterona a estrona. Además, inhibe la actividad de la 5 $\alpha$ -reductasa en la piel.

Se puede esperar una mejoría discreta del hirsutismo en el 70 al 80% de las mujeres que, al menos, utilizan una dosis de 100 mg de espironolactona al día durante 6 meses.

El efecto secundario más habitual de la espironolactona es la irregularidad de las menstruaciones, normalmente en forma de metrorragia, que puede aparecer en más del 50% de las pacientes con dosis de 200 mg/día.

Se debe recomendar a las pacientes que mientras tomen espironolactona utilicen anticonceptivos, ya que puede feminizar al feto masculino en caso de embarazo.

**Acetato de ciproterona.**

Gestágeno sintético derivado de la 17-OHP que tiene una potente actividad antiandrogénica. Produce una inhibición competitiva de la testosterona y la DHT sobre los receptores de andrógenos. Además muestra una inhibición glucocorticoidea leve y puede reducir los niveles de DHEAS.

**TRATAMIENTO EN MUJERES CON DESEO REPRODUCTIVO**

El tratamiento ideal para las mujeres con SOP e infertilidad no está aún en la actualidad bien definido. Se han propuesto medidas como la pérdida de peso, la realización de ejercicio y dieta, y fármacos como el citrato de clomifeno, agentes sensibilizadores de la insulina, gonadotropinas, análogos de gonadotropinas y el uso de técnicas laparoscópicas como el drilling ovárico y la aplicación de técnicas de reproducción asistida.

### **Modificaciones sobre el estilo de vida**

La primera medida terapéutica en mujeres obesas es la reducción de peso. Una pérdida de peso de tan solo un 5-7% a lo largo de seis meses puede disminuir significativamente los niveles de testosterona biodisponible, y reinstaurar la ovulación y la fertilidad en más del 75% de las mujeres (Kiddy et al, 1992).

La participación en un programa de salud que incluye dieta y ejercicio aumenta la posibilidad de embarazo más aún que la pérdida de peso por sí misma.

#### **RECOMENDACIÓN A.**

Las mujeres con un IMC mayor de 29 deberían ser informadas que la pérdida de peso mejora los trastornos menstruales e induce la ovulación, aumentando la capacidad de concepción. **RECOMENDACIÓN B.**

El IMC idóneo previo al comienzo de cualquier técnica de Reproducción Asistida debería oscilar entre 19-30. Cualquier valor (por exceso) fuera de este rango reduce el éxito de la técnica. **RECOMENDACIÓN B.**

**Screening de rutina.** Todas las pacientes deberían someterse a un screening para descartar hipertensión, intolerancia a la glucosa mediante la realización de Test de O`Sullivan y en caso que  $IMC > 28$ : TTOG; y dislipemia (a través del perfil lipídico). (ACOG Practice Bulletin, 2003; PCOSWC, 2005).

#### **RECOMENDACIÓN A**

#### **Citrato de clomifeno.**

Hasta el momento constituye el tratamiento de primera elección para la inducción de la ovulación en mujeres anovuladoras con SOP.

Es un antiestrogénico que induce la ovulación al disminuir los niveles de estradiol circulantes, lo que produce una descarga de FSH y LH.

La dosis inicial suele ser de 100 mg/día por vía oral. En caso de no conseguir un ciclo ovulatorio se puede incrementar la dosis hasta 250 mg/día.

Se considera que no existe respuesta al clomifeno cuando no se ha producido la ovulación con dosis máximas o cuando no ha habido concepción a pesar de la aparente ovulación en 6 ciclos de tratamiento.

La toma se inicia desde el 3º al 5º día del ciclo y se mantiene durante 5 días. Se puede controlar la ovulación con control ecográfico o con controles de temperatura.

No debe administrarse a pacientes con enfermedad hepática. Entre los efectos adversos destacan el desarrollo de quistes persistentes y la presencia de sofocos.

Resultados→ Un 75% de las mujeres ovulan, sin embargo la tasa total de embarazos es sólo de un 30-50%, con una tasa de gestaciones múltiples del 7%, y de aborto espontáneo del 13 al 25%.

### **Inhibidores de la aromatasa. Letrozol.**

Produce una estimulación de la foliculogénesis sin los efectos adversos sobre el endometrio de los antiestrógenos.

Se administra en dosis de 2.5 mg durante 5 días a partir del 3º-5º día de la regla y proporciona tasas de embarazo similares o superiores al citrato de clomifeno sin efectos secundarios, con menos tasa de gestaciones múltiples y de aborto.

### **Fármacos insulino-sensibilizadores. Metformina.**

Como la hiperinsulinemia parece desempeñar un papel en la anovulación asociada al SOP, el tratamiento con fármacos sensibilizadores a la insulina puede modular el balance endocrino favoreciendo la ovulación y la gestación.

La metformina pertenece a la familia de las biguanidas y produce una disminución en los niveles de glucemia principalmente inhibiendo la producción hepática de glucosa y potenciando la recaptación periférica de esta, sin provocar hiperglucemia en pacientes normoglucémicas. La metformina

potencia la sensibilidad a la insulina a nivel postreceptor y estimula la disponibilidad de la glucosa dependiente de la insulina.

El hiperandrogenismo del SOP se ve considerablemente aliviado con el tratamiento con metformina, que conlleva la caída de los niveles de insulina y la mejoría de la función reproductora. La metformina incrementa la tasa de ovulación tanto si se utiliza sola como en combinación con citrato de clomifeno en pacientes obesas con SOP, habiéndose conseguido una tasa de ovulación del 90% en este grupo.

A la vista de la asociación entre el síndrome metabólico y el SOP, se ha sugerido que la metformina puede ser un fármaco de primera línea adecuado para la inducción de la ovulación o asociado al citrato de clomifeno y promoviendo la pérdida de peso.

Mejora la sensibilidad a la insulina y el hiperandrogenismo, produce una disminución de la LH y aumenta las concentraciones de SHBG.

Se reanudan los ciclos ovulatorios en un 60% de los casos obteniéndose gestaciones en el 39-58% de los casos.

No está claro que asociado a inductores de la ovulación aumente significativamente las tasas de ciclos ovulatorios y de embarazos.

Parece que su uso durante el primer trimestre de gestación disminuye las tasas de aborto y puede contribuir a disminuir el embarazo múltiple y el síndrome de hiperestimulación ovárico.

### **Gonadotropinas.**

Es el tratamiento más aceptable para las pacientes resistentes al citrato de clomifeno. Estas pacientes presentan un aumento de la sensibilidad a la estimulación con gonadotropinas, con tendencia al desarrollo folicular múltiple, por lo que aumenta el riesgo de gestaciones múltiples y de síndrome de hiperestimulación ovárica.

Para evitar el reclutamiento masivo en la inducción de la ovulación se utilizan dosis bajas en protocolos largos. Se iniciarán con administración de dosis bajas de 37 a 75 UI diarias, que se mantendrán durante 15 días controlando mediante ecografía transvaginal el desarrollo folicular. Con estas pautas se obtienen hasta un 70% de ovulaciones por ciclo y un 30% de embarazos por pareja. En ocasiones el reclutamiento es masivo y se debe cancelar el ciclo o realizar coasting para disminuir el riesgo de SHO.

Con la administración de metformina durante las 4-6 semanas anteriores al inicio de la estimulación con gonadotropinas, parece que se consiguen un menor número de folículos reclutados, con mayor sincronía y menor tasa de cancelación (Yarali et al, 2002).

La administración de un anticonceptivo durante el mes anterior a la estimulación permite la regularización y la programación del ciclo, mejora el hiperandrogenismo, evita la aparición de quistes funcionales y proporciona una respuesta más sincrónica.

### **Tratamiento quirúrgico.**

El tratamiento quirúrgico persigue la disminución de tejido ovárico. El tratamiento laparoscópico se basa en realizar una multipunción de ambos ovarios (entre 8 y 15) de 2 a 4 mm de profundidad. La técnica más extendida consiste en la utilización de electrocoagulación bipolar o láser.

Está indicado en casos seleccionados, mujeres jóvenes, no obesas y con poco tiempo de esterilidad.

Tras el procedimiento se han observado caídas significativas de los niveles de LH y andrógenos en las pacientes sometidas a esta técnica.

El beneficio se reduce a unos 6 meses, por lo que no se considera como tratamiento de primera elección. Además, se ha observado la presencia de adherencias intraperitoneales en casi el 20% de los casos.

Los resultados indican una tasa de ovulación del 80-90%, con una tasa de embarazo entre el 60-70%. También se ha observado que su utilización mejora los resultados de la inducción de la ovulación y de la FIV.

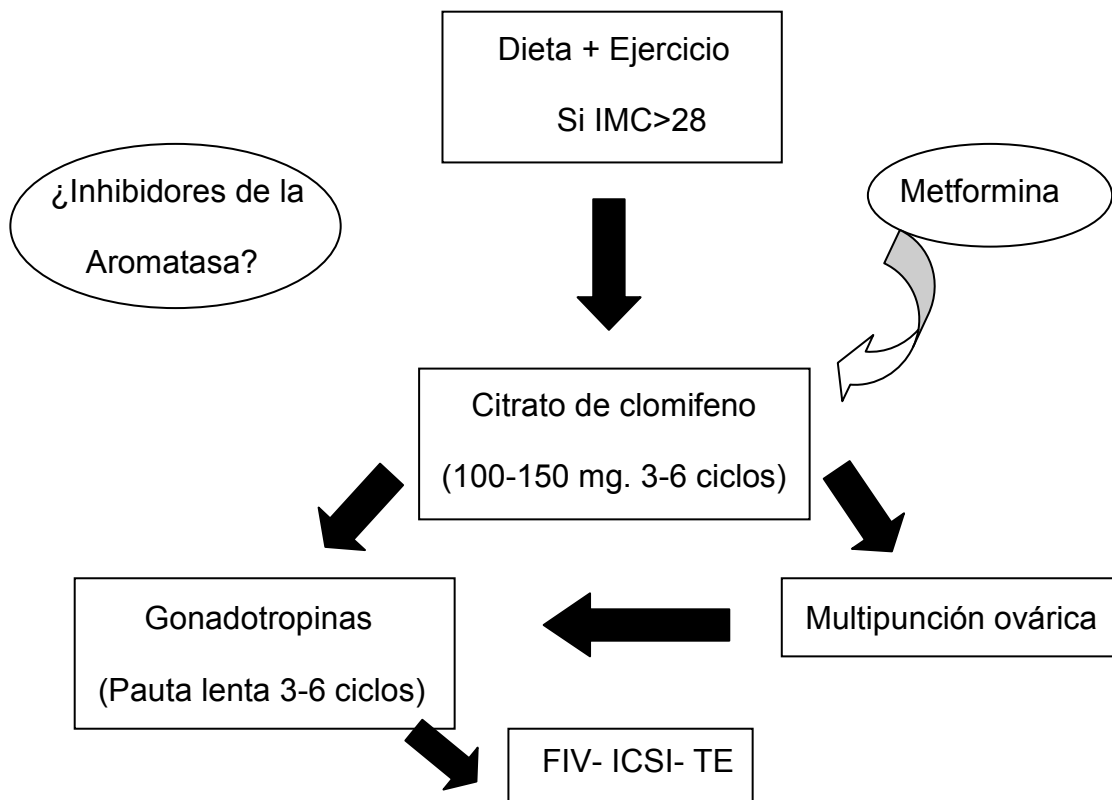
## SOP Y FIV

La fecundación in vitro es la alternativa cuando fracasan los tratamientos inductores de la ovulación.

La dosis inicial se encuentra entre 100 y 150 unidades de FSH asociadas a un análogo agonista de la GnRH en protocolo largo, aunque la reciente incorporación de los antagonistas permite inducir el pico preovulatorio con un agonista cuando existe riesgo de hiperestimulación ovárica.

Los resultados de la FIV en el SOP no difieren del resto de indicaciones.

La asociación de insulinosensibilizantes al comienzo de la frenación con el análogo de la GnRH reduce significativamente el riesgo de SHO (Costello et al, 2006). Además, su uso durante el primer trimestre de gestación disminuye las tasas de aborto y parece que puede contribuir a disminuir el embarazo múltiple.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Costello MF, Chapman M, Conway U. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on metformin co-administration during gonadotrophin ovulation induction or IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reprod* 2006; 21(6): 1387-99
2. Dunaif A, Green G, Futterweit W, et al. Suppression of hyperandrogenism does not improve peripheral or hepatic insulin resistance in the polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70: 699-704.
3. Bajo Arenas JM, Coroleu Lletget B. Síndrome de ovarios poliquísticos. En *Fundamentos de Reproducción*. 1ª ed. Madrid: Editorial Panamericana; 2008.p 133-42.
4. Jafari K, Javaheri G, Ruiz G. Endometrial adenocarcinoma and Stein-Leventhal syndrome. *Obstet Gynecol* 1978;51: 97-100.
5. Kiddy DS, Hamilton Fairley D, Bush A, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovarian syndrome. *Clin Endocrinol* 1992;36: 105-11.
6. Legro RS. Polycystic ovarian syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev* 2003; 24:302-12.
7. Lobo RA, Goebelsmann U, Horton R. Evidence for the importance of peripheral tissue events in the development of hirsutism in polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:393-397.
8. Merino P, Schulin-Zeuthen C, Codner E. Diagnóstico del Síndrome de Ovario Poliquístico: nuevos fenotipos, nuevas incógnitas. *Rev Med Chile* 2009;137: 1071-1080.
9. Remohí J, Bellver J, Requena A, et al. Síndrome de ovarios poliquísticos. Definición. Alteraciones hormonales y metabólicas. En: *Guía de protocolos en reproducción humana*. 1ª ed. Madrid: Editorial Momento médico. P 79-88.
10. Remohí J, Cobo A, Romero JL et al. Planteamiento de reproducción en el síndrome de ovarios poliquísticos. En: *Manual práctico de esterilidad y reproducción humana*. 2ª ed. Madrid: Editorial McGraw Hill. P 15-23.



11. Rosenfield RI, Barnes RB, Cara JF, et al. Dysregulation of cytochrome P450-17 as the cause of polycystic ovarian syndrome.
12. Wood JR, Nelson VL, Ho C, et al. The molecular phenotype of polycystic ovary syndrome theca cells and new candidates PCOS genes defined by microarray analysis. *J Biol Chem* 2003;278: 26380-90.
13. Yarali H, Yildiz BO, Demirel A, et al. Co-administration of metformin during r-FSH treatment in patients with clomiphene citrate-resistant polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial. *Hum Reprod* 2002; 17:289-294.