



El síndrome de hiperandrogenismo, insulinorresistencia y acantosis nigricans o síndrome de HAIR-AN. Presentación de siete casos y revisión de la literatura

Víctor Manuel Vargas-Hernández,* José María Tovar-Rodríguez,** Lorena Patricia Ferrer-Arreola,*** Patricia Loranca-Moreno****

RESUMEN

Introducción. El síndrome de HAIR-AN identifica a mujeres con hiperandrogenismo (HA), insulinorresistencia (IR) y acantosis nigricans (AN), asociado a 1 a 5% con el síndrome de ovarios poliquísticos; estas pacientes tienen factores de riesgo para desarrollar enfermedades cardiovasculares, hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes y algunos cánceres. Clínicamente son pacientes obesas con acné, hirsutismo, anovulación crónica e infertilidad y síndrome metabólico. La mayoría responde al manejo dietético, hormonal y sensibilización de la insulina. El objetivo de este trabajo es identificar mujeres con síndrome de HAIR-AN. **Material y métodos.** Se investigaron y caracterizaron los aspectos clínicos, bioquímicos y terapéuticos; además se revisó la literatura médica; a través del estudio retrospectivo y descriptivo de pacientes con síndrome HAIR-AN en el Hospital Juárez de México. **Resultados.** La edad de las pacientes fue de 14 a 33 años, con menarca entre 10 y 15 años, todas refirieron opoamenorrea, obesidad, hirsutismo, acné y AN, la relación de FSH/LH > 2:1 se presenta en 57%, los niveles de E2 fueron > 40 pg en 100%, la testosterona > 2 ng en 30%, prolactina elevada en 15%, progesterona < 1.24 ng en 100%; los ovarios poliquísticos por ultrasonido sólo 50% los presentaron. **Conclusiones.** La mayoría de pacientes con este síndrome cursan con anovulación, obesidad e HA e IR; consideramos que esta entidad es una forma extrema o severa del síndrome de ovarios poliquísticos e hipertecosis y espectro común final del HA ovárico.

Palabras clave. Síndrome de ovarios poliquísticos, hiperandrogenismo, resistencia a la insulina, acantosis nigricans, metformina, obesidad, cáncer, diabetes e hipertensión, síndrome metabólico.

ABSTRACT

Background. HAIR-AN syndrome identifies women with hyperandrogenism (HA), insulin-resistance (IR) and acanthosis nigricans (AN) associated with 1-5% with polycystic ovaries; these patients have, risk factors for cardiovascular disease, hypertension, dyslipidemia, diabetes and some cancers. Clinically obese patients with acne, hirsutism, chronic anovulation and infertility and metabolic syndrome. Most respond to dietary, hormonal and insulin sensitizing operation. The aim of this work is to identify women with syndrome HAIR-AN. **Material and methods.** Investigated and characterized the clinical, biochemical and therapeutic aspects and review of the literature; through retrospective analysis of patients with syndrome HAIR-AN in Hospital Juárez de México. **Results.** Age of the patients was 14-33 years with menarche between 10 and 15 years, all OPSO reported amenorrhea, obesity, hirsutism, acne and AN, the ratio of FSH/LH > 2: 1 occurs in 57%, E2 levels were > 100% 40 pg, testosterone > 2ng in 30%, 15% high prolactin, progesterone < 1.24 ng 100%, the polycystic ovaries by ultrasound as presented only 50%. **Conclusions.** Most patients with this syndrome present with anovulation, obesity and IR, and HA, consider that this entity is extreme or severe form of polycystic ovarian syndrome.

Key words. Polycystic ovarian syndrome, hyperandrogenism, insulin resistance, acanthosis nigricans, metformin, obesity, cancer, diabetes and hypertension, metabolic syndrome.

* Servicio de Ginecología, Hospital Juárez de México, Secretaría de Salud.

** Dirección de Investigación, Hospital Juárez de México, Secretaría de Salud.

*** Dirección de Salud Reproductiva, IMSS.

**** Servicio de Biología de la Reproducción, Hospital Regional 1º de Octubre, ISSSTE.

INTRODUCCIÓN

En 1983 se reportó un grupo de mujeres con síndrome de ovario poliquístico –*polycystic ovary syndrome*– (PCOS), con marcado hiperandrogenismo –*hyperandrogenism*– (HA), insulinoresistencia –*insulin resistance*– (IR) y acantosis *nigricans* (AN), refiriéndolo como síndrome HAIR-AN. A partir de esta descripción, la mayoría de informes correlaciona el hiperinsulinismo y HA con PCOS. Las personas con este trastorno generalmente presentan obesidad e IR desde el periodo prepuberal;¹ 1 a 3% de las mujeres con HA tienen esta condición, muchos casos no son diagnosticados y las pacientes con trastornos autoinmunes como tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves también lo presentan. Otros trastornos endocrinos no malignos con características de HA incluyen el síndrome de Cushing, acromegalía e hiperplasia suprarrenal congénita.^{2,3}

Este síndrome se presenta en mujeres desde la adolescencia hasta la edad reproductiva;^{1,2} los reportes sobre la IR, e hiperinsulinismo, exacerbía la actividad funcional gonadal, presentándose con mayor frecuencia la pubertad prematura, hirsutismo y AN que se relaciona con diversas condiciones de hiperinsulinemia, diabetes mellitus no insulino-dependiente, enfermedad de Addison, obesidad y PCOS; donde la insulina no es reconocida por las células a nivel periférico y la respuesta del páncreas produce mayor síntesis y producción de insulina, ésta se conecta a receptores específicos o receptores del factor 1 de crecimiento similar a insulina –*insulin-like growth factor 1*– (IGF-1), estimulando a las células de la teca del estroma; además, los niveles elevados de insulina por largo tiempo actúan sinérgicamente con la hormona luteinizante –*luteinizing hormone*– (LH), para aumentar la producción de andrógenos por estimulación de la esteroidogénesis ovárica. Las pacientes cursan con obesidad androide, piel seborreica, acné moderado a severo e inflamatorio, alopecia y bioquímicamente con niveles normales de hormonas LH y hormona folículo estimulante –*follicle stimulating hormone*– (FSH), que lo diferencia del PCOS; y por la hiperinsulinemia, testosterona total –*follicle stimulating hormone*– (FSH) elevada, prolactina –*prolactin*– (PRL) normal y pruebas de funcionamiento suprarrenales normales. El HA lleva a virilización y anovulación crónica atribuido directamente al efecto de la insulina sobre las células tecales del estroma ovárico.

La IR se divide en dos grupos de síndromes; uno genético por disminución en la afinidad y cantidad de receptores de insulina en los tejidos diana por mutaciones en su gene o síndrome tipo A caracterizado por IR periférica asociada a HA y AN y el síndrome tipo B o autoinmune por la presencia de autoanticuerpos contra los receptores de insulina;

la situación clínica más común consiste en mujeres con anovulación crónica, HA e hiperinsulinemia; existen al menos tres categorías de IR en los tejidos diana periféricos, disminución del número de receptores de la insulina, reducción de la unión al receptor de la insulina y falla post-receptor; sin embargo, no se ha detectado mutaciones ni defectos estructurales en el gene del receptor de la insulina en mujeres con anovulación crónica con PCOS; la fosforilación de serina de la cadena beta del receptor de insulina y, al mismo tiempo, de la enzima p450-c17 suprarrenal y ovárica explican tanto la hiperinsulinemia como el HA; la fosforilación de serina en lugar de la tirosina es un mecanismo desactivado por la actividad enzimática de p450-c17. Clínicamente las mujeres con este síndrome cursan con obesidad androide, acné, hirsutismo, anovulación crónica e infertilidad y síndrome metabólico.^{1,2,4,6}

Las características físicas más importantes de las mujeres con síndrome HAIR-AN suelen estar relacionadas con la AN o HA; hirsutismo facial y AN. El impacto psicológico es la principal razón por la que consultan las pacientes a los médicos⁷ (Figuras 1 y 2). Además, las mujeres presentan



Figura 1. Acné e hirsutismo en una paciente con síndrome de HAIR-AN.



Figura 2. Acanthosis nigricans en el síndrome de HAIR-AN

**Cuadro 1.** Síndrome metabólico en mujeres.

Hipertensión arterial sistémica	> 130/85 mmHg
Triglicéridos	> 150 mg/dL
Concentración de colesterol HDL	< 50 mg/dL
Obesidad abdominal	Perímetro abdominal > 89 cm
Glucosa en ayunas	> 110 mg/dL

alteraciones menstruales, como ciclos de tipo opsoamenorrhea e infertilidad, o desarrollan virilización corporal con aumento de masa muscular, atrofia mamaria o alopecia androgénica.³

La IR, junto con la obesidad androide, forma parte del síndrome metabólico que consiste en la presencia de tres o más características clínicas descritas en el cuadro 1. La presencia de AN se relaciona con el grado de hiperinsulinemia y su causa se desconoce. El HA y la anovulación crónica se atribuyen directamente al efecto de la insulina sobre las células tecales del estroma ovárico; la obesidad androide por sí misma induce IR suficiente para desarrollar AN; 5% de mujeres HA tienen síndrome HAIR-AN y los primeros datos reportados son desde 1921 con el llamado síndrome de Archard-Thiers o mujeres diabéticas barbadas; a partir de los años 80 se informó que la función ovárica no está regulada sólo por gonadotropinas hipofisarias, sino por acción de otras hormonas y factores de crecimiento como el IGF-1.^{1,6} En 1980 se reconoció la asociación de HA, IR y AN, ésta se caracteriza histopatológicamente por papilomatosis e hiperqueratosis, a pesar del término acantosis, la cantidad real de acantosis, o engrosamiento del estrato espinoso, es variable y generalmente leve;^{2,3} el color oscuro de la AN es debido a la hiperqueratosis en lugar de un aumento leve en la pigmentación de melanina.^{8,9} La IR es la mejor correlación bioquímica con la AN, ya que estas pacientes cursan con hiperinsulinemia.¹⁰

Esta asociación clínica entre hiperinsulinemia, HA y anovulación crónica se observa en todo el mundo y en diferentes grupos étnicos.^{1,11} Existen varios criterios para valorar la IR: glucosa en ayunas, índice de masa corporal (IMC), pruebas de tolerancia a la glucosa (PTG), cifras de insulina e índice de *homeostasis model assessment* (HOMA-r), índice de HOMA-b, metabolismo de lípidos, colesterol total, lipoproteínas de alta densidad –*high density lipoprotein*–, lipoproteínas de baja densidad –*low-density lipoprotein*– y triglicéridos. Con la medición de glucosa e insulina basales también se calcula el índice de IR por HOMA, mediante la fórmula de Matthews:

$$\text{Índice de IR} = \text{glicemia (mmol/L)} \times \text{insulina (\mu U/mL)} / 22.5$$

Si este índice es > 2.5, además de hiperinsulinemia, existe IR. La PTG anormal indica la existencia de hiperinsulinismo. El nivel de insulina basal aceptada universalmente como normal es < 20 μ U/mL en pacientes con glucosa normal, pero a las 2 h los rangos fluctúan entre 50, 55 y 60. La hiperinsulinemia actúa sinérgicamente con la LH para aumentar la producción de andrógenos ováricos (pero no adrenales) y no se confunda con la IR que se presenta en el PCOS donde el incremento de insulina es menor. El HA actúa sinérgicamente con la hiperinsulinemia sobre la proliferación en las células tecales del estroma para la secreción de andrógeno, el desarrollo folicular se presentan en etapas tempranas resultando en la ausencia de quistes corticales y predominio de hipertecosis.^{12,13} Presentación clínica y diagnóstico diferencial: en mujeres jóvenes el HA se manifiesta con piel grasa, hirsutismo, acné, irregularidades menstruales, algunas con alopecia androgénica, engrosamiento de la voz, clitoromegalia y cambios en la masa muscular. La IR se presenta en diferentes formas, algunas personas tienen altas concentraciones de insulina, pero niveles normales de glucosa, mientras que otras tienen el nivel de glucosa en el rango diabético. Una historia de síntomas de diabetes, tales como polidipsia, poliuria y pérdida de peso puede estar presente o no.

OBJETIVO

Identificar a mujeres con síndrome de HAIR-AN y caracterizar los aspectos clínicos, bioquímicos y terapéuticos, además de revisar la literatura.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo en pacientes con síndrome HAIR-AN vistas en la Consulta Externa del Servicio de Endocrinología Reproductiva del Hospital Juárez de México, incluyendo aquellas que cumplieron con los siguientes requisitos: historia clínica con interrogatorio sobre sus antecedentes ginecológicos, edad, menarca, ritmo, presencia de AN, datos de HA clínico (hirsutismo y acné) (Figuras 1 y 2). En la exploración física: peso, talla e índice masa corporal (IMC). Por laboratorio: FSH, LH, estradiol, testosterona total en el día 3 del ciclo menstrual, PRL, progesterona (P4) en el día 23 del ciclo menstrual; ultrasonido (US) pélvico o transvaginal y su tratamiento.

RESULTADOS

En la presente serie de siete pacientes vistas en la Consulta Externa del Servicio de Endocrinología del Hospital

Cuadro 2. Resultados de la laboratorio, clínicos y ultrasonido en pacientes con síndrome de HAIR-AN.

Relación de FSH / LH > 2:1	3 (42.8%)
Niveles de estradiol > 40 pg	7 (100%)
Testosterona > 2 ng	3 (42.8%)
Prolactina elevada	1 (14.2%)
Progesterona < 1.24 ng	7 (100 %)
Acantosis nigricans	7 (100%)
Obesidad androide	7 (100%)
Hiperandrogenismo clínico	7 (100%)
Ultrasonido con presencia de ovarios poliquísticos	4 (57.1%)

Juárez de México con síndrome HAIR-AN, el rango de edad fue de 14 a 33 años; la menarca entre 10 y 15 años, todas refirieron alteraciones menstruales del tipo opsomenorrea o amenorrea (100%). Se encontró obesidad androide, hirsutismo, AN e HA clínico por presencia de acné o hirsutismo en 100% de los casos, el peso fue de 82.7-104 kg, talla de 1.46-1.68 m, IMC 37.1-43.3 %. Los datos de laboratorio y de gabinete fueron relación de FSH/LH > 2:1 en 57%, E2 > 40 pg en 100%, testosterona > 2 ng en 30%, PRL elevada en 15%, P4 < 1.24 ng en 100% y las imágenes por US compatible con PCOS en 50%. El tratamiento consistió en dieta y ejercicio en 100%, se administraron anticonceptivos orales (AO) con etinilestradiol (ee) más acetato de ciproterona (AC) en 45%, metformina en 85%, espironolactona en 45%, progestágenos en la segunda fase del ciclo en 30% y bromocriptina en 15% (Cuadro 2). Con base en estos datos se concluyó que la mayoría de las pacientes cursaba con anovulación crónica, obesidad e HA clínico y clínicamente con IR por la presencia de AN (Cuadro 2).

DISCUSIÓN

La asociación entre hiperinsulinismo y PCOS se determinó al plantear que los niveles de testosterona son consecuencia directa del efecto estimulante de la insulina sobre los ovarios y éstos son los responsables del HA en pacientes con PCOS, síndrome de HAIR y AN;^{1,2} existen pocos reportes sobre el síndrome HAIR-AN, la mayoría de los estudios lo reportan como casos aislados o series pequeñas como nuestro estudio. La obesidad androide es el resultado de la grasa depositada en abdomen y localización mesentérica visceral, esta grasa es sensible a las catecolaminas y menos sensible a la insulina con mayor actividad metabólica, se asocia a hiperinsulinemia, alteración en la tolerancia a la glucosa, diabetes mellitus e HA, disminuyendo la concentración de la globulina transportadora

de hormonas sexuales –sex hormone-binding globulin– (SHBG) con incremento de testosterona y estradiol. Se asocia a factores de riesgo cardiovascular, la pérdida de peso en estas pacientes previene estos riesgos. La presencia de obesidad androide incrementa la IR y la hiperinsulinemia asociada a la grasa abdominal que son características del PCOS con anovulación crónica; la mayor parte de los datos indica que la hiperinsulinemia es el factor principal y alteración en la función de la insulina que precede al HA, por lo que el hiperinsulinismo causa HA y su tratamiento con antiandrógenos con supresión prolongada de andrógenos mejora el grado de IR, existiendo otras acciones importantes de la insulina que contribuyen al HA en presencia de hiperinsulinemia; inhibición de la síntesis hepática de SBGH e inhibición de la producción hepática de la proteína I de unión al IGF-1, la disminución de la SHBG favorece el HA.^{1,2,14-18}

La elección del tratamiento está en función de las alteraciones clínicas, de laboratorio y hallazgos en el US; la meta es reducir el HA para evitar sus efectos sobre los tejidos diana, como la piel. La mejor estrategia es mejorar la sensibilidad periférica a la insulina y estabilización de la tolerancia a la glucosa; cambios en el estilo de vida, dieta y ejercicio. El tratamiento es necesario a corto plazo para disminuir el HA y restablecer la fertilidad y a largo plazo evitar el desarrollo de síndrome metabólico, diabetes mellitus y prevenir los riesgos cardiovasculares y oncológicos.¹⁹⁻²²

En nuestras pacientes la presentación clínica, datos de laboratorio y tratamiento son similares a lo reportado en la literatura; sin embargo, nuestro estudio es una serie pequeña para lograr datos sobre la mejoría a largo plazo, algunas pacientes iniciaron con un tratamiento y posteriormente cambiaron o se combinaron medicamentos (Cuadro 3).

Los AO con 2.0 mg de acetato de ciproterona más 0.035 mg de etinilestradiol por 21 días o 3.0 mg de drospirenona más 0.03 mg de etinilestradiol por 28 días o antiandrógenos como acetato de ciproterona a dosis de 25-50 mg los primeros 10 días del ciclo; espironolactona a dosis de 100-200 mg/día; son los fármacos que se emplean con mayor frecuencia además de agentes sensibilizantes de la insulina

Cuadro 3. Síndrome de HAIR-AN.

Tratamiento	
Dieta y ejercicio	7 (100%)
Etinilestradiol con acetato de ciproterona	4 (57.1%)
Metformina	6 (94.2%)
Espironolactona	3 (42.8%)
Progestágenos en la fase del ciclo	3 (42.8%)
Bromocriptina	1 (14.2%)



como metformina que actúa incrementando la función de la insulina en los tejidos blancos; reduce la gluconeogénesis hepática, disminuye la concentración de insulina sérica y consecuentemente la producción de andrógenos por las células de la teca; reduciendo los niveles de insulina y andrógenos circulantes. La dosis recomendada va de 500 a 850 mg, tres veces al día es efectiva en mujeres con anovulación crónica y la administración prolongada mejora el hirsutismo. Está contraindicada en daño renal, acidosis metabólica, insuficiencia cardíaca congestiva e hipersensibilidad a la metformina. El éxito terapéutico y preventivo de la metformina en las enfermedades asociadas con IR al reducir los niveles de insulina y HA, que están relacionados con variaciones genéticas, peso corporal, estilo de vida, tiempo y dosis del medicamento.^{23,24}

La metformina es una biguanida que mejora la sensibilidad de los tejidos periféricos a la insulina, pero inhibe la formación de glucosa hepática. Después de usar la metformina las mujeres con PCOS mejoran su funcionamiento reproductivo. La dosis inicial habitual es de 850 mg una vez al día, con un incremento de dos veces al día.^{25,26}

CONCLUSIONES

El síndrome HAIR AN es un trastorno complejo, de etiología desconocida, donde la hiperinsulinemia es el principal factor responsable de la alteración en la esteroidogénesis ovárica en la producción de HA; lo variable y heterogéneo del cuadro clínico hace que el diagnóstico, complicaciones y tratamiento se retrasen, las mujeres con este síndrome presentan problemas estéticos, virilización y AN; se debe tener alto índice de sospecha para su diagnóstico y tratamiento oportuno; la prevención al modificar el estilo de vida, ejercicio, antiandrogénicos, sensibilizadores de la insulina y corrección de la anovulación con inductores, principalmente citrato de clímifeno y ocasionalmente cirugía; se considera a estas pacientes que tienen la forma extrema o severa del PCOS y la hipertecosis es el fin del espectro del HA ovárico.

REFERENCIAS

1. Speroff L, Fritz MA. Anovulación y poliquistosis ovárica. Cap. 12. En: Speroff L, Fritz MA (eds.). Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad. 2a ed. En: Edit. Lippincott Williams & Milkins; 2006, p. 476-83.
2. Barbieri RL, Ryan KJ. Hiperandrogenism, insulin-resistance and acanthosis nigricans syndrome: a common endocrinopathy with distinct pathophysiologic features. Am J Obstet Gynecol 1983; 147: 90-101.
3. Elmer KB, George RM. HAIR-AN syndrome: A multisystem challenge. Am Fam Physician 2001; 63(12): 2385-90.
4. Esperanza LE, Fenske NA. Hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans (HAIR-AN) syndrome: spontaneous remission in a 15-year-old girl. J Am Acad Dermatol 1996; 34(5, Pt. 2): 892-97.
5. Kuroki R, Sadamoto Y, Imamura M, Abe Y, Higuchi K, Kato K, et al. Acanthosis nigricans with severe obesity, insulin resistance and hypothyroidism: improvement by diet control. Dermatology 1999; 198: 164-6.
6. Magsino CH Jr, Spencer J. Insulin receptor antibodies and insulin resistance. South Med J 1999; 92(7): 717-9.
7. Zemtsov A, Wilson L. Successful treatment of hirsutism in HAIR-AN syndrome using flutamide, spironolactone, and birth control therapy. Arch Dermatol 1997; 133(4): 431-3.
8. Conway GS, Jacobs HS. Clinical implications of hyperinsulinaemia in women. Clin Endocrinol 1993; 39(6): 623-32.
9. Schwartz RA, Janniger CK. Childhood acanthosis nigricans. Cutis 1995; 55(6): 337-41.
10. Dunaif A, Green G, Phelps RG, Lebwohl M, Futterweit W, Lewy L. Acanthosis nigricans, insulin action and hyperandrogenism: clinical, histological and biochemical findings. J Clin Endocrinol Metab 1991; 73(3): 590-5.
11. Norman RJ, Mahabeer S, Masters S. Ethnic differences in insulin and glucose response to glucose between white and Indian women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 1995; 63(1): 58-62.
12. Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. Endocrinol Metab Clin North Am 2004; 33(2): 283-303.
13. Yarak S, Bagatin E, Hassun KM, Parada MOAB, Talarico Filho S. Hiperandrogenismo e pele: síndrome do ovário policístico e resistência periférica à insulina. An Bras Dermatol 2005; 80(4): 395-410.
14. Cresswell J, Fraser R, Bruce C, Egger P, Phillips D, Barker DJ. Relationship between polycystic ovaries, body mass index and insulin resistance. Act Obstet Gynecol Scand 2003; 82(1): 61-4.
15. Cibula D, Cifková R, Fanta M, Poledne R, Zivny J, Skibová J. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. Human Reprod 2000; 15(4): 785-9.
16. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. Diabetes Care 1999; 22(1): 141-9.
17. Talbott EO, Zborowski JV, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu KP, Guzick DS. Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. Obstet Gynecol Clin North Am 2001; 28(1): 111-33.
18. Cascella T, Palomba S, De Sio I, Manguso F, Giallauria F, De Simone B, et al. Visceral fat is associated with cardiovascular

- risk in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008; 23(1): 153-9.
- 19. Balen A. Polycystic ovary syndrome and cancer. *Hum Reprod Update* 2001; 7(6): 522-5.
 - 20. Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet* 2003; 361(9371): 1810-2.
 - 21. Pfeifer SM, Dayal M. Treatment of the adolescent patient with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2003; 30(2): 337-52.
 - 22. Huber-Buchholz MM, Carey DG, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(4): 1470-4.
 - 23. Nestler JE. Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2008; 358(1): 47-54.
 - 24. McCarthy EA, Walker SP, McLachlan K, Boyle J, Permezel M. Metformin in obstetric and gynecologic practice: A review. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59(2): 118-27.
 - 25. Futterweit W. Polycystic ovary syndrome: clinical perspectives and management. *Obstet Gynecol Surv* 1999; 54(6): 403-13.
 - 26. Nestler JE. Role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome, and its clinical implications. *Semin Reprod Endocrinol* 1997; 15(2): 111-22.

Solicitud de sobretiros:

Víctor Manuel Vargas-Hernández
Insurgentes Sur 605-1403, Nápoles,
C.P. 03810, México, D.F.

Cel. 5552179782 y Tel.: 55746647

Correo electrónico:

vvargashernandez@prodigy.net.mx