



Síndrome de ovario poliquístico

Julio Francisco de la Jara Díaz,* Carlos Ortega González**

RESUMEN

El síndrome del ovario poliquístico (SOP) es la afección endocrina más frecuente entre las mujeres jóvenes. Debido a su heterogeneidad no existe un acuerdo universal en cuanto a los criterios diagnósticos; sin embargo, los criterios establecidos por la Sociedad de Exceso de Andrógenos en 2009 son generalmente aceptados. La causa sigue sin esclarecerse, aunque existen evidencias de que es multifactorial y con una fuerte influencia genética multigénica. El amplio espectro de síntomas y signos del síndrome del ovario poliquístico incluye trastornos menstruales, hirsutismo, acné y ovario poliquístico en el ultrasonido; sin embargo, la ocurrencia de estos síntomas y signos es muy variable, lo que dificulta el diagnóstico en algunos casos. La asociación con trastornos metabólicos está plenamente documentada y constituye una preocupación en el manejo integral de las pacientes con síndrome del ovario poliquístico. Entre las consideraciones clínicas y recomendaciones deben tomarse en cuenta las afecciones con las que se establece el diagnóstico diferencial, los riesgos de diabetes, enfermedad cardiovascular y cáncer de endometrio, así como las recomendaciones en el cambio de estilo de vida y el tratamiento ante diferentes escenarios clínicos, como el de pacientes que no desean embarazarse y el uso de inductores de ovulación para tratar la infertilidad y de sensibilizantes a la insulina en los casos de resistencia a la insulina.

Palabras clave: síndrome de ovario poliquístico, criterios diagnósticos, causas, manifestaciones clínicas.

ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome is the most frequent endocrine disorder in young women. Due to its heterogeneity, there is not a universal agreement about diagnostic criteria; however, the criteria established by Androgen Excess Society in 2009 are generally accepted. Its origin is still unknown, although there are evidences that it is multifactorial and has a strong multigenic genetic influence. The wide spectrum of symptoms and signs of polycystic ovary syndrome includes menstrual disorders, hirsutism, acne and polycystic ovary in ultrasound; however, the occurrence of these symptoms and signs is very variable, which difficult the diagnosis in some cases. The association with metabolic disorders is fully documented and is a concern in the integral management of patients with this syndrome. Among clinical considerations and recommendations, diseases with which differential diagnosis is made and the risk of diabetes, cardiovascular disease and endometrium cancer should be taken into account, as well as recommendations in life-style changes and treatment before different clinical settings, such as that of patients who do not desire to get pregnant, the use of ovulation inductors for treating infertility and insulin sensitizers in cases of insulin resistance.

Key words: polycystic ovary syndrome, diagnostic criteria, causes, clinical manifestation.

El síndrome de ovarios poliquísticos es el trastorno endocrino que más frecuentemente afecta a mujeres en edad reproductiva, con una prevalencia de 4 a 8%.¹ Tan sólo en Estados Unidos se considera que entre 7 y 10 millones

de mujeres están afectadas por este padecimiento.² El síndrome de ovarios poliquísticos representa un trastorno heterogéneo que se distingue por una combinación de irregularidades menstruales, hirsutismo o acné y obesidad que suele diagnosticarse en la adolescencia, pero que aparentemente tiene sus orígenes desde la vida intrauterina. Asimismo, es la causa endocrina más común de infertilidad anovulatoria y representa un factor de riesgo mayor de síndrome metabólico y subsecuentemente de diabetes mellitus tipo 2 y de enfermedad cardiovascular. Asimismo, se ha asociado también con un riesgo mayor de cáncer de endometrio y probablemente de glándula mamaria. De tal manera que el síndrome de ovarios poliquísticos en la actualidad ha dejado de considerarse un trastorno meramente reproductivo y el abordaje y tratamiento de esta enfermedad también están enfocados en prevenir las alteraciones metabólicas y en corregir, en

* Subdirector de Medicina Reproductiva.

** Endocrinólogo.
Instituto Nacional de Perinatología, México, DF.

Correspondencia: Dr. Julio F de la Jara. Instituto Nacional de Perinatología, Subdirección de Medicina Reproductiva. Montes Urales 800, colonia Lomas Virreyes, CP 11000, México, DF.
Correo electrónico: jade57@prodigy.net.mx
Recibido: octubre, 2011. Aceptado: noviembre, 2011.

Este artículo debe citarse como: De la Jara-Díaz JF, Ortega-González C. Síndrome de ovario poliquístico. Rev Mex Reprod 2011;4(2):51-62.

la medida de lo posible, los cambios hormonales propios de este síndrome.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Las características principales del síndrome de ovarios poliquísticos son la anovulación crónica y el hiperandrogenismo cuando se han excluido otras causas, como la hiperplasia suprarrenal congénita de inicio tardío, la hiperprolactinemia y los tumores funcionales productores de andrógenos.³ La resistencia a la insulina se ha observado consistentemente asociada con el síndrome de ovarios poliquísticos, pero no se incluye en los criterios diagnósticos.⁴ Sin embargo, la mayor prevalencia de resistencia a la insulina, de intolerancia a los carbohidratos, de diabetes mellitus tipo 2 y de dislipidemia, así como de varios otros factores de riesgo cardiovascular, ha dado lugar a que este síndrome se considere un complejo desajuste metabólico, con repercusiones significativas en salud pública.⁵

Debido a la naturaleza heterogénea del síndrome de ovarios poliquísticos, no se ha logrado establecer una definición precisa que satisfaga por completo a todos los clínicos implicados en su abordaje y manejo.

Por ello, en dos ocasiones se han intentado establecer consensos a través de sendas reuniones de grupos de expertos.⁶⁻⁸ El primero, realizado en abril de 1990, fue patrocinado por los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos (NIH)⁶ y el segundo, efectuado en mayo de 2003 en Rotterdam, lo realizó en forma conjunta la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) y la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM);^{7,8} la principal diferencia entre ambos consensos fue la descripción morfológica de los ovarios mediante el uso del ultrasonido, la cual se agregó (en el criterio de 2003) a los trastornos ovulatorios y al hiperandrogenismo –clínico y bioquímico– utilizados desde 1990. En el Cuadro 1 se resumen los resultados de los consensos del NIH en 1990 y de Rotterdam en 2003. Asimismo, en el Cuadro 2 se muestran los criterios clínicos y bioquímicos que se consideraron necesarios para establecer el diagnóstico de síndrome de ovarios poliquísticos durante el consenso de 1990 de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos. Entre paréntesis se muestra el porcentaje de los participantes (*n*

= 58) que consideraron a cada criterio como importante para establecer el diagnóstico.

La anovulación y la oligoovulación se manifiestan como alteraciones menstruales; 76% de las pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos tienen oligomenorrea y sólo 24%, amenorrea.^{4,5} El hiperandrogenismo se diagnostica con base en hallazgos clínicos (hirsutismo, acné o ambos), mediciones hormonales o ambos. Sin embargo, no todas las mujeres con hirsutismo tienen exceso de andrógenos, ni todas las pacientes con exceso de andrógenos tienen hirsutismo.⁶ En el estudio más grande de síndrome de ovarios poliquísticos, efectuado con 400 mujeres identificadas con anovulación crónica hiperandrogénica, entre 50 y 60% no tuvieron evidencia de hirsutismo.⁷ El aspecto ultrasonográfico de ovario poliquístico puede observarse en mujeres sin anomalías endocrinas o metabólicas.⁸

El hecho de agregar a los criterios diagnósticos la morfología ovárica ha incrementado la dificultad para distinguir a las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos, ya que se incluyen dos nuevos fenotipos: *a*) mujeres con hiperandrogenismo clínico, bioquímico (o ambos) y con ovarios poliquísticos demostrados por ultrasonido, sin trastornos ovulatorios, y *b*) mujeres con anovulación u oligoovulación y con quistes ováricos, pero sin datos clínicos ni bioquímicos de hiperandrogenismo (Cuadro 3).^{8,9} Una alteración reproductiva frecuente en las mujeres es el síndrome de ovarios poliquísticos asociado con la resistencia a la insulina, de ahí que si se mejora la sensibilidad a la insulina (con cambios en el estilo de vida o con intervención farmacológica), se mejora la capacidad reproductiva de dichas mujeres; sin embargo, de acuerdo con el consenso de Rotterdam, no es necesario realizar pruebas de resistencia a la insulina para establecer el diagnóstico de síndrome de ovarios poliquísticos ni para seleccionar el tratamiento adecuado (Cuadro 4). Recientemente, la Sociedad de Exceso de Andrógenos y Síndrome de Ovarios Poliquísticos (AE-PCOS Society) propuso una nueva definición de este síndrome, con mayor relevancia al exceso de andrógenos, clínico y bioquímico, sobre las alteraciones funcionales ováricas (oligo o anovulación) y sobre las alteraciones morfológicas (ovarios poliquísticos), además de hacer hincapié en la exclusión de otras causas de exceso de andrógenos o de otras al-

Cuadro 1. Criterios actuales para el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico

Consenso	Criterios
NIH, 1990	Debe incluir todos los siguientes: Hiperandrogenismo, hiperandrogenemia o ambos Oligoovulación Exclusión de otras afecciones relacionadas
ESHRE/ASRM (Rotterdam, 2003)	Debe incluir dos de los siguientes, además de la exclusión de otras afecciones relacionadas Anovulación u oligoovulación Signos clínicos, bioquímicos o ambos de hiperandrogenismo Ovarios poliquísticos por ultrasonido

NIH: Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos; ESHRE: Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología; ASRM: Sociedad Americana de Medicina Reproductiva.

Cuadro 2. Criterios diagnósticos del síndrome de ovarios poliquísticos de acuerdo con los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos, 1990

Definitivo o probable	Posible
Hiperandrogenemia, 64%	Resistencia a la insulina, 69%
Exclusión de otras causas, 60%	Inicio de la perimenarca, 62%
Exclusión de hiperplasia suprarrenal congénita, 59%	Relación LH/FSH, 55%
Alteraciones menstruales, 52%	Síndrome de ovario poliquístico por ultrasonido, 52%
Hiperandrogenismo clínico, 48%	Hiperandrogenismo clínico, 52%
	Alteraciones menstruales, 45%

Las cifras muestran el porcentaje de los participantes ($n = 58$) que consideraron a cada criterio como importante para establecer el diagnóstico.

LH: hormona luteinizante; FSH: hormona estimulante del foliculo.

Cuadro 3. Posibles fenotipos basados en la existencia o ausencia de anovulación-oligoovulación, hiperandrogenemia, hirsutismo y síndrome de ovario poliquístico

Hallazgos	Fenotipos potenciales															
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P
Hiperandrogenemia	+	+	+	+	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-
Hirsutismo	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-
Anovulación-oligoovulación	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-
Ovarios poliquísticos	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-
Criterios de NIH, 1990	✓	✓	✓	✓	✓	✓										
Criterios de Rotterdam, 2003	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓						
Criterios del AE-PCOS 2006	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓							

Tomado de: Azziz R. AE-PCOS Society report on PCOS phenotype. Fertil Steril 2009.

NIH: Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos; AE-PCOS: Sociedad de Exceso de Andrógenos y Síndrome de Ovario Poliquístico.

Cuadro 4. Sumario del Consenso 2003 de síndrome de ovario poliquístico en relación con el escrutinio para alteraciones metabólicas

- No es necesario realizar pruebas de resistencia a la insulina para establecer el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico ni para seleccionar los tratamientos.
- En mujeres obesas con síndrome de ovario poliquístico debe realizarse escrutinio de síndrome metabólico, incluida la curva de tolerancia oral a la glucosa.
- En mujeres no obesas con síndrome de ovario poliquístico deben realizarse más estudios para determinar si las pruebas de escrutinio para resistencia a la insulina son de utilidad; sin embargo, en los casos en que hay otros factores de riesgo de resistencia a la insulina (etnicidad, carga genética, etc.) debe considerarse su realización.

teraciones relacionadas, algunas de ellas mencionadas en las clasificaciones previas, y algunas otras nuevas, por ejemplo, el uso y abuso de esteroides anabólicos, así como el síndrome hiperandrogénico-resistencia a la insulina-acantosis nigricans (Cuadro 5).¹⁰

El abordaje diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico depende de la causa subyacente que orille a una paciente a solicitar consulta médica. Ya sea que se trate de una adolescente que curse únicamente con irregularidades menstruales y algunos datos de virilización (acné, hirsutismo o ambos)¹¹ o, bien, una mujer joven con amenorrea y obesidad, pasando por la mujer con dificultad para lograr el embarazo, hasta llegar a la mujer con datos francos de síndrome metabólico y resistencia a la insulina, además del hirsutismo y las irregularidades menstruales.

La evaluación inicial de todas las mujeres en quienes se sospeche síndrome de ovario poliquístico debe incluir un historial clínico y un examen físico cuidadosos y posteriormente un limitado número de exámenes de laboratorio. A continuación se detallan diversos datos clínicos reportados con frecuencia y la manera en que pueden evaluarse tales alteraciones.

Cuadro 5. Criterios propuestos por la Sociedad de Exceso de Andrógenos y Síndrome de Ovario Poliquístico para el diagnóstico del síndrome⁹

1. Hiperandrogenismo: hirsutismo, hiperandrogenemia (o ambos) +
2. Disfunción ovárica: anovulación u oligoovulación, ovarios poliquísticos (o ambos) +
3. Exclusión de otras causas de exceso de andrógenos o alteraciones relacionadas*

* Posiblemente incluye hiperplasia suprarrenal no clásica (deficiencia de 21-hidroxilasa), tumores productores de andrógenos, uso o abuso de fármacos androgénicos-anabólicos, síndrome de Cushing, síndrome hiperandrogénico-resistencia a la insulina-acantosis nigricans, disfunción tiroidea e hiperprolactinemia.

Irregularidades menstruales

La mayor parte de las veces las pacientes con síndrome de ovario poliquístico refieren oligomenorrea (menos de nueve menstruaciones por año) y, en ocasiones, franca amenorrea (ausencia de menstruación en por lo menos tres meses consecutivos).

Es importante investigar con cuidado la duración de los ciclos, ya que en condiciones normales los ciclos menstruales duran entre 25 y 35 días, y en las mujeres con ciclos ovulatorios normales muy rara vez los ciclos varían por más de dos días. Como parte del estudio de la amenorrea debemos excluir la posibilidad de embarazo, así como la hiperprolactinemia.

Si bien la relación LH/FSH no es necesaria para establecer el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico, algunos investigadores han encontrado elevación de las concentraciones de LH en mujeres delgadas con síndrome de ovario poliquístico, por ello, sugieren que medir las gonadotropinas hipofisarias en mujeres con irregularidades menstruales, con morfología ovárica de síndrome de ovario poliquístico y en ausencia de hiperandrogenismo es de utilidad para establecer diagnóstico diferencial con la amenorrea hipotalámica.

Hiperandrogenismo

La mayor parte de las veces los datos clínicos de hiperandrogenismo son los que hacen sospechar el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico, principalmente cuando son importantes; sin embargo, el hirsutismo, el acné y la alopecia pueden ser, en ocasiones, apenas perceptibles, particularmente en las adolescentes con síndrome de ovario poliquístico.

El diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico requiere la exclusión de otras causas de hiperandrogenismo, como la exposición a andrógenos exógenos

o a fármacos como el ácido valproico, la producción aumentada de andrógenos suprarrenales (hiperplasia suprarrenal congénita de inicio tardío, síndrome de Cushing, tumores suprarrenales) o, bien, algunos tumores ováricos productores de andrógenos.

En las mujeres con síndrome de ovario poliquístico el inicio del hirsutismo es gradual y por lo general se mantiene relativamente estable con el paso del tiempo. En cambio, cuando los datos de virilización son más rápidos y severos, la probabilidad de un tumor productor de andrógenos es mayor. En cuanto al síndrome de Cushing, los datos de virilización se acompañan, además, de otros datos clínicos, como obesidad central, hipertensión arterial, estrías pigmentadas, facies de luna llena, giba dorsal, etc., por lo que sólo en estos casos deberán realizarse pruebas de escrutinio para el estudio de este padecimiento. La hiperplasia suprarrenal congénita de inicio tardío suele afectar a mujeres adultas con hirsutismo e irregularidades menstruales o franca amenorrea, es mayor en algunos grupos étnicos (judíos askenazi, hispanos, yugoslavos, italianos y esquimales).

El abordaje bioquímico del hiperandrogenismo suele ser motivo de controversia; sin embargo, la medición de testosterona total y libre, de androstenediona, de la proteína ligadora de hormonas sexuales (SHBG), de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S) y, de 17-alfahidroxiprogesterona suele ser de utilidad, primero, para corroborar el exceso de andrógenos y, posteriormente, para dilucidar la fuente de producción de los mismos.

Morfología ovárica

De acuerdo con el consenso de Rotterdam, el ultrasonido ovárico puede ser necesario para establecer el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico; sin embargo, para poder sustentar su diagnóstico morfológico se requieren, por lo menos, 12 o más folículos en cada ovario, que midan entre 2 y 9 mm de diámetro cada uno de ellos o incremento en el volumen ovárico (< 10 mL).

Resistencia a la insulina-complicaciones metabólicas

A pesar de que la resistencia a la insulina no es necesaria para establecer el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico, muchas de las pacientes con este síndrome tienen un mayor riesgo de intolerancia a los azúcares, diabetes mellitus y síndrome metabólico a

edades tempranas. Este riesgo se incrementa también con otros factores de riesgo conocidos, como la obesidad y la carga genética, por ello, es de suma importancia que en mujeres con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico ya establecido se busquen dichas alteraciones metabólicas.

CAUSA

Aunque no se ha identificado ningún gen o sustancia en el medio ambiente como causa del síndrome de ovario poliquístico, hay evidencias de una agregación familiar y parece seguir un patrón de herencia autosómica dominante; las madres de aproximadamente 50% de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico también lo padecieron. En mujeres con síndrome de ovario poliquístico se ha descrito una alteración en el eje hipotálamo-hipófisis-ovario, que se distingue por aumento de la actividad del hipotálamo que produce un mayor número de pulsos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), lo que a su vez aumenta a la hormona luteinizante (LH), cambiando la relación LH/FSH a favor de la primera. Al predominar la LH se sintetizan preferentemente andrógenos en el ovario. La resistencia a la insulina puede desempeñar una función central en la causa del síndrome: el músculo esquelético es profundamente resistente, mientras que otros tejidos, como el hipotálamo, la glándula suprarrenal y el ovario, conservan la sensibilidad a la insulina.⁹ La hiperinsulinemia compensadora resulta en una disminución en la globulina transportadora de esteroides sexuales (SHBG) y simultáneamente sirve como un estímulo trófico en la producción de andrógenos por parte de las glándulas suprarrenales y el ovario. La insulina también tiene efectos directos en el hipotálamo, ya que estimula el apetito y la secreción de gonadotropinas.

Existen otros dos efectos importantes de la insulina que contribuyen al hiperandrogenismo: inhibición de la producción hepática de la SHBG y de la proteína transportadora tipo de IGF-1 (IGFBP-1), lo cual aumenta las concentraciones circulantes de andrógenos libres y produce una mayor actividad ovárica de IGF-1/IGF-2.¹²

Debido a que la medición de la testosterona libre es a menudo inexacta, determinar la SHBG resulta de gran utilidad en las mujeres con síndrome de ovario

poliquístico, ya que su importancia radica en que si esta proteína está alta o baja, la cantidad de testosterona libre o activa (biodisponible) puede variar ampliamente. De tal manera que resulta muy conveniente determinar SHBG, testosterona total y la testosterona biodisponible.

Además, la SHBG disminuye en estados de resistencia a la insulina, por lo que también puede utilizarse como indicador de resistencia a la insulina.

Asimismo, los anticonceptivos orales incrementan la producción hepática de esta proteína, con lo que se asegura un aumento de las concentraciones de testosterona total y disminución de la testosterona biodisponible, lo cual es de utilidad en el manejo de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las mujeres con síndrome de ovario poliquístico comúnmente tienen infertilidad o trastornos menstruales. Por esta razón, se ha puesto mucha atención en los riesgos de inducir la ovulación en las mujeres con síndrome de ovario poliquístico, que incluyen el síndrome de hiperestimulación ovárica, el embarazo múltiple con sus propias complicaciones y la pérdida temprana del embarazo. Además, las mujeres con síndrome de ovario poliquístico tienen mayores riesgos de diabetes gestacional y de trastornos hipertensivos durante el embarazo.¹¹⁻¹³

La anovulación crónica, la obesidad, la hiperinsulinemia y la disminución en las concentraciones de SHBG son situaciones asociadas con el cáncer de endometrio. La resistencia a la insulina y sus consecuencias –como la acantosis nigricans, la distribución centrípeta de la grasa, la obesidad y los trastornos del sueño relacionados– son comunes en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. En conjunto, todos ellos son factores de riesgo de diabetes mellitus tipo 2 y de enfermedades cardiovasculares.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial del síndrome de ovario poliquístico incluye otras causas de exceso de andrógenos (Cuadro 6). Para diagnosticar la causa subyacente de la oligoovulación, se requieren algunos componentes esen-

ciales del historial clínico y del examen físico (Cuadro 7). El historial clínico debe enfocarse al inicio y duración de varios signos de exceso de andrógenos, al historial menstrual y a los tratamientos médicos concomitantes, incluida la administración de andrógenos exógenos. El antecedente familiar de diabetes y de enfermedades cardiovasculares, sobre todo en la primera línea, así como los datos relacionados con el estilo de vida (como el tabaquismo, el consumo de alcohol, la dieta y el ejercicio) son particularmente importantes en el síndrome de ovario poliquístico.

Cuadro 6. Diagnóstico diferencial del síndrome de ovario poliquístico

- Tumor secretor de andrógenos
- Andrógenos exógenos
- Síndrome de Cushing
- Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica
- Acromegalia
- Defectos genéticos de la acción de la insulina
- Amenorrea hipotalámica primaria
- Insuficiencia ovárica primaria
- Enfermedad tiroidea
- Trastornos hiperprolactinémicos

Cuadro 7. Evaluación diagnóstica de pacientes con síndrome de ovario poliquístico

Historial clínico

- Alteraciones menstruales: amenorrea, oligomenorrea o sangrado uterino disfuncional. Dismenorrea
- Infertilidad por anovulación
- Abortos previos durante el primer trimestre del embarazo
- Depresión, ansiedad, afectación de la autoestima

Evaluación física

- Presión arterial
- Índice de masa corporal: 25-30 sobrepeso, > 30 obesidad
- Índice cintura-cadera: > 0.72 anormal
- Estigmas de hiperandrogenismo o resistencia a la insulina: alopecia androgénica, acné, hirsutismo, acantosis nigricans

Laboratorio

- Documentación bioquímica de hiperandrogenemia
- Exclusión de otras causas de hiperandrogenismo: TSH, prolactina, 17-OHProgesterona
- Evaluación de anomalías metabólicas:
 - Prueba de tolerancia a la glucosa de dos horas
 - Concentraciones de lípidos y lipoproteínas en ayuno

Pruebas opcionales

- Examen ultrasonográfico de los ovarios
- Concentraciones de gonadotropinas
- Concentraciones de insulina en ayuno
- Cortisol en orina de 24

El examen físico debe incluir la evaluación de alopecia, acné, clitoromegalia, distribución del pelo corporal, así como el examen pélvico en búsqueda de aumento de volumen de los ovarios. Debe observarse la existencia y severidad del acné. Es necesario registrar los signos de resistencia a la insulina, como la obesidad, la distribución central de la grasa y la existencia de acantosis nigricans, que se distingue por lesiones dérmicas aterciopeladas, musgosas, verrucosas e hiperpigmentadas localizadas en la cara posterior del cuello, las axilas, debajo de las glándulas mamarias y los genitales. Otras afecciones que pueden causar acantosis nigricans son los insulinomas y algunos tumores malignos, especialmente el adenocarcinoma del estómago.

Debido a que el síndrome de Cushing es extremadamente infrecuente (1:1,000,000) y las pruebas no son 100% sensibles o específicas, la búsqueda del síndrome de Cushing en todas las mujeres con anovulación crónica hiperandrogénica no está indicada. Ante signos clínicos como la cara de luna llena, giba dorsal, estrías abdominales, distribución central de la grasa e hipertensión, es imperativo descartar el síndrome de Cushing.

Los tumores secretores de andrógenos de las glándulas suprarrenales o el ovario invariablemente producen elevación de los andrógenos circulantes. Sin embargo, no hay concentraciones altas patognomónicas de un tumor ni tampoco concentraciones mínimas que lo descarten.

La mejor medición de andrógenos circulantes para comprobar el exceso no explicado de andrógenos es incierta. La medición de la testosterona es útil para comprobar el hiperandrogenismo ovárico, mientras que la medición de DHEAS puede ser de utilidad para evaluar una virilización rápida como marcador suprarrenal. Las glándulas suprarrenales y el ovario contribuyen a la reserva circulante de andrógenos en la mujer. La glándula suprarrenal secreta andrógenos débiles, como la dehidroepiandrosterona y su sulfato (más de 90% tiene origen suprarrenal). Estos andrógenos, junto con la androstenediona, son precursores de andrógenos más potentes, como la testosterona o la dehidrotestosterona. El ovario es la fuente principal de testosterona, produce 75% de la testosterona circulante. La androstenediona, por mucho de origen ovárico, es el único andrógeno que tiene concentraciones más

altas en la mujer premenopáusica que en el hombre, aun así, su potencia es sólo de 10% de la testosterona. La dehidrotestosterona es el andrógeno más potente y es el resultado de la conversión intracelular de la testosterona por la 5 α reductasa.

Una elevación moderada de la prolactina es común en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. La hiperprolactinemia puede estar causada por tumores hipofisiarios que pueden estimular la producción ovárica de andrógenos; sin embargo, ésta es una afección extremadamente infrecuente.

SUMARIO

El abordaje diagnóstico del síndrome de ovario poliquístico suele implicar ciertas dificultades que están dadas básicamente por el momento en que ocurren las alteraciones y que obligan a las mujeres a acudir con los diferentes especialistas (ginecólogos, internistas o endocrinólogos). Asimismo, de acuerdo con los consensos recientes, el síndrome de ovario poliquístico es un diagnóstico de exclusión.

Asimismo, el síndrome de ovario poliquístico debe considerarse en cualquier adolescente que curse con hirsutismo, irregularidades menstruales u obesidad. Es importante diagnosticar y tratar el síndrome de ovario poliquístico en las adolescentes, no sólo para aliviar los signos y síntomas que las aquejan, sino por el mayor riesgo de síndrome metabólico y por los problemas reproductivos que se manifestarán en etapas posteriores de sus vidas y por el hecho de que la anovulación crónica se asocia con mayor riesgo de hiperplasia y carcinoma endometrial.

La determinación de testosterona libre en plasma por arriba de los límites normales para las mujeres adultas, realizada por un laboratorio especializado y confiable, es la prueba preferida para el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico.

El ultrasonido ovárico se incluyó recientemente como una prueba diagnóstica para síndrome de ovario poliquístico, siempre y cuando cumpla con los criterios mencionados.

Por último, resulta indispensable establecer el diagnóstico diferencial con otros estados de hiperandrogenismo que requieren tratamientos específicos.

CONSIDERACIONES CLÍNICAS Y RECOMENDACIONES

¿En quién debe investigarse la hiperplasia suprarrenal congénita y cómo se lleva a cabo la investigación?

La hiperplasia suprarrenal congénita de inicio tardío puede estar presente en pacientes con anovulación crónica e hirsutismo y es causada casi exclusivamente por la deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa (CYP21). Afecta con mayor frecuencia a los judíos askenazi, seguidos por los hispanos, yugoslavos, aborígenes de Alaska e italianos. Para investigarla, deben medirse las concentraciones de 17-hidroxiprogesterona en ayuno por la mañana. Las concentraciones menores de 2 mg/mL se consideran normales. Las concentraciones matutinas en la fase folicular mayores de 4 mg/mL establecen el diagnóstico. La confirmación se obtiene al realizar una prueba de estimulación con ACTH.

¿El síndrome de ovario poliquístico aumenta el riesgo de diabetes mellitus tipo 2?

Estudios retrospectivos efectuados en mujeres con síndrome de ovario poliquístico han demostrado un aumento dos a cinco veces mayor del riesgo de diabetes mellitus.^{13,14} Algunos estudios sugieren hasta 40% de mujeres con síndrome de ovario poliquístico con alteración de la curva de tolerancia a la glucosa de dos horas, según los criterios de la OMS (concentraciones de glucosa > 140 mg/dL a las dos horas).¹⁵ Actualmente, no se recomienda la investigación de resistencia a la insulina en grandes poblaciones de mujeres con síndrome de ovario poliquístico. Sin embargo, está indicado investigar la resistencia a la insulina en mujeres con síndrome de ovario poliquístico seleccionadas, como es el caso de pacientes con hiperandrogenismo severo y acantosis nigricans, mujeres jóvenes o aptas para la inducción de ovulación. Investigar a las mujeres con síndrome de ovario poliquístico para descartar diabetes mellitus con curva de tolerancia a la glucosa de dos horas ha dado un nuevo enfoque al tratamiento de este síndrome. En algunos países se han implantado programas para la prevención de diabetes en los que se recomienda un cambio en el estilo de vida (dieta y ejercicio) y la administración de metformina, medidas con las que se ha demostrado una reducción significativa del riesgo de diabetes mellitus.¹⁶

¿Tiene el síndrome de ovario poliquístico un efecto a largo plazo en la aparición de enfermedades cardiovasculares?

No hay estudios prospectivos que demuestren este riesgo. Sin embargo, algunos otros estudios han determinado que las mujeres con síndrome de ovario poliquístico tienen un mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares.^{17,18} Un estudio de cohorte demostró un incremento en el riesgo de aterosclerosis en mujeres de 45 años o más con síndrome de ovario poliquístico, comparadas con controles de edad similar (7.2 vs 0.7%). En varios estudios realizados en mujeres con síndrome de ovario poliquístico se han identificado factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares ya reconocidos, como la obesidad y la resistencia a la insulina, y algunos otros han demostrado alteraciones en el perfil de lípidos, como disminución de HDL y aumento de LDL y de triglicéridos. En mujeres con síndrome de ovario poliquístico y resistencia a la insulina, estas alteraciones son desproporcionadas cuando se comparan con otros estados de resistencia a la insulina. En todas las mujeres con síndrome de ovario poliquístico debe investigarse el riesgo cardiovascular con determinación del índice de masa corporal, relación cintura-cadera y mediciones de lípidos y lipoproteínas en ayuno. El ejercicio regular y la disminución de peso son métodos probados para reducir la morbilidad y la mortalidad cardiovascular y deben intentarse en las mujeres con síndrome de ovario poliquístico antes de iniciar cualquier tratamiento médico, especialmente en pacientes infértiles aptas para inducción de ovulación.¹⁹

En mujeres con síndrome de ovario poliquístico que no intentan embarazarse ¿cuál es el mejor tratamiento de mantenimiento contra la anovulación y la amenorrea?

Anticonceptivos orales combinados. Los hormonales combinados han sido el pilar del tratamiento del síndrome de ovario poliquístico a largo plazo. Entre sus beneficios están la supresión de la secreción hipofisaria de LH y de andrógenos por el ovario y el incremento de la globulina transportadora de esteroides sexuales circulantes. Las preparaciones individuales tienen diferentes dosis y combinaciones de hormonas con variaciones en el riesgo-beneficio. Por ejemplo, algunas progestinas

han mostrado diferentes efectos en las concentraciones de SHBG circulante; sin embargo, el beneficio clínico se desconoce. No se conoce tampoco el hormonal combinado ideal para el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico. Un beneficio adicional de los hormonales combinados es la disminución del riesgo de cáncer de endometrio. La incorporación de nuevos hormonales con progestinas diferentes, como la drospirenona, debe evaluarse para el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico.

Progestinas. Las preparaciones de depósito y las orales de acetato de medroxiprogesterona suprimen a las gonadotropinas hipofisarias y los andrógenos circulantes en las mujeres con síndrome de ovario poliquístico. No hay estudios que evalúen el efecto a largo plazo para tratar el hirsutismo. Tampoco se conoce un régimen de progestinas cíclicas que prevenga mejor el cáncer de endometrio en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. La administración de medroxiprogesterona disminuye la SHBG circulante en este síndrome. Los hormonales orales de progestina sola son una alternativa de tratamiento, pero se asocian frecuentemente con sangrados por privación.

Agentes sensibilizantes a la insulina. Los medicamentos inicialmente desarrollados para tratar la diabetes mellitus 2 se han prescrito también para tratar el síndrome de ovario poliquístico. La mayor parte de los estudios se enfoca a los agentes que mejoran la sensibilidad periférica a la insulina y disminuyen sus concentraciones circulantes. Estos agentes incluyen a las biguanidas (metformina), tiazolidinedionas²⁰⁻²¹ (troglitazona, pioglitazona y rosiglitazona) y un sintetizador de insulina experimental conocido como D-qui-ro-inositol. Estos medicamentos no aumentan la secreción de insulina como lo hacen las sulfonilureas y, por tanto, rara vez se asocian con hipoglucemia, riesgo que tienen los sujetos normoglucémicos cuando están en ayuno (como la mayoría de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico). Los efectos son diferentes según la clase. Por ejemplo, las biguanidas tienden a disminuir el peso y las tiazolidinedionas, a aumentarlo. También hay diferencias en el riesgo-beneficio entre clases; la troglitazona es hepatotóxica, mientras que la rosiglitazona no lo es.

Algunos estudios pequeños de tres a seis meses con metformina, efectuados en mujeres con síndrome de

ovario poliquístico, sugieren una mejoría de la función ovulatoria en la mitad de las pacientes. Los andrógenos circulantes también tienden a disminuir con los tratamientos a largo plazo. No se conoce el efecto de estos agentes en la prevención de la hiperplasia o cáncer de endometrio.

En las mujeres con síndrome de ovario poliquístico que no buscan embarazarse ¿cuál es el mejor tratamiento médico de mantenimiento para prevenir la enfermedad cardiovascular y la diabetes?

Anticonceptivos orales y progestinas. En la población general, la administración de hormonales combinados no se ha asociado con un riesgo mayor de diabetes mellitus tipo 2. No hay evidencia convincente de que la administración de hormonales combinados aumente el riesgo de diabetes en las mujeres con síndrome de ovario poliquístico. Sin embargo, la supresión de andrógenos con los hormonales combinados se asocia con un incremento significativo de las concentraciones circulantes de triglicéridos y HDL, como lo demostró un estudio de tres años efectuado con mujeres con síndrome de ovario poliquístico.²⁰ Otros estudios con menos participantes y de menor duración identificaron efectos similares o ningún cambio en los lípidos circulantes. No hay evidencia que demuestre que las mujeres con síndrome de ovario poliquístico experimenten más eventos cardiovasculares que la población general con la administración de anticonceptivos orales. El efecto de las progestinas en los factores de riesgo metabólico es variable y no bien entendido.

Agentes sensibilizantes a la insulina. Entre las mujeres con síndrome de ovario poliquístico la administración de metformina mejora la tolerancia a la glucosa o la estabiliza a lo largo del tiempo. La metformina puede asociarse con una disminución de peso, pero los resultados son inconsistentes. Actualmente, los datos son insuficientes para asegurar que la administración profiláctica de los sensibilizantes a la insulina disminuya el riesgo de diabetes en mujeres con síndrome de ovario poliquístico.

Diversos estudios han demostrado una mejoría en el perfil de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes o síndrome de resistencia a la insulina, pero el papel de estos agentes en la prevención primaria o

secundaria de enfermedad cardiovascular es desconocido. Sin embargo, no se han notado mejorías similares en el perfil de lípidos en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. Otra área de atractivo teórico, pero con pocos datos como guía de tratamiento, es la prescripción de estatinas para prevenir la enfermedad cardiovascular en mujeres jóvenes con síndrome de ovario poliquístico o síndrome metabólico y resistencia a la insulina.²²

En mujeres con síndrome de ovario poliquístico que intentan embarazarse ¿qué métodos para inducir ovulación son efectivos?

No hay un esquema basado en evidencias para guiar las opciones iniciales y subsecuentes de métodos para inducir ovulación en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. En primer lugar, es sumamente recomendable un régimen de ejercicio y control de peso antes de iniciar cualquier tratamiento médico con un sustento lógico: las mujeres con síndrome de ovario poliquístico y sobrepeso no responden a los esquemas convencionales de inducción de ovulación con técnicas de baja complejidad;²³ aun si respondieran y logran embarazarse, el riesgo de complicaciones obstétricas en mujeres con sobrepeso es mayor, por lo que es conveniente el control de peso antes del embarazo.

Citrato de clomifeno o gonadotropinas. El citrato de clomifeno es la primera línea de tratamiento en mujeres anovulatorias o con síndrome de ovario poliquístico. Está demostrado que 80% de las mujeres que reciben tratamiento con citrato de clomifeno ovulan, pero sólo 50% se embarazan.²⁴ La mitad de las mujeres que se embarazan con citrato de clomifeno lo hacen con una dosis estándar de 50 mg/día, un 20% adicional se embarazará al incrementar la dosis a 100 mg/día. La mayor parte de los embarazos ocurre en los seis primeros meses de tratamiento y las posibilidades disminuyen mientras se intenten más ciclos después de los seis meses. Existen algunas alternativas con la administración del citrato de clomifeno, como prolongar el tiempo de tratamiento o combinarlo con metformina o con dexametasona cuando el S-DHEA es mayor de 2,000 ng/mL. El citrato de clomifeno tiene un conocido efecto antiestrogénico que puede explicar la falla del medicamento para lograr el embarazo.

Una alternativa al citrato de clomifeno es la prescripción de gonadotropinas. Algunos estudios que compararon esquemas agresivos de dosis altas con esquemas de dosis menores observaron una ventaja con estos últimos, lo que se refleja en tasas más altas de embarazo, menor frecuencia de ovulación multifolicular, menos casos de embarazo múltiple y menor riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica.

Letrozol. Recientemente se ha popularizado la administración de inhibidores de aromatasas, como el letrozol a dosis de 2.5 a 5 mg del día 3 al 7 del ciclo para inducir ovulación en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. Los resultados son prometedores; el medicamento es tan efectivo como el citrato de clomifeno sin el efecto antiestrogénico. La ovulación con el letrozol es generalmente monofolicular, lo cual reduce los riesgos de síndrome de hiperestimulación ovárica y de embarazo múltiple. No obstante, hace falta más experiencia con el letrozol, así como determinar la seguridad con respecto a malformaciones congénitas en los embarazos logrados con su administración.

Perforación ovárica. El tratamiento quirúrgico del síndrome de ovario poliquístico era la única alternativa cuando todavía no se habían desarrollado los medicamentos que existen en la actualidad para inducir la ovulación. La resección en cuña de los ovarios fue un procedimiento realizado por mucho tiempo después de que Stein y Leventhal lo describieran en sus primeros trabajos relacionados con el síndrome de ovario poliquístico. El inconveniente de este tratamiento es la posibilidad de formación de adherencias que ocluyan las salpinges, lo que agrega el factor tuboperitoneal a los ya de por sí complicados casos de síndrome de ovario poliquístico. El sustituto actual de la cuña de ovario es la perforación ovárica laparoscópica con el uso de láser o diatermia en los casos resistentes al citrato de clomifeno. No hay ventaja con alguno de los dos métodos y la evidencia es insuficiente para demostrar diferencias en ovulación o embarazo cuando se compara la perforación con el tratamiento con gonadotropinas. Como es de esperarse, el embarazo múltiple es menos frecuente cuando se realiza la perforación que cuando se administran gonadotropinas. En algunos casos, la perforación tiene un beneficio sólo temporal y no corrige las anomalías metabólicas en mujeres con síndrome de ovario poliquístico.

Agentes sensibilizantes a la insulina

Metformina. La mayor parte de los estudios con distribución al azar han demostrado que la metformina mejora la frecuencia de ovulación en las mujeres con perforación ovárica laparoscópica, aunque otros estudios no han mostrado beneficios. La dosis recomendada es de 1,500 mg/día y estudios recientes han utilizado 2,000 mg/día en dosis divididas. La metformina se ha administrado en combinación con citrato de clomifeno y gonadotropinas; sin embargo, la mayor parte de los estudios tienen errores metodológicos.

La metformina tiene efectos secundarios gastrointestinales (diarrea, náusea, vómito, distensión abdominal, flatulencia y anorexia), por lo que la dosis debe incrementarse gradualmente para disminuir estos efectos. En pacientes diabéticos mal controlados o con disfunción renal hay riesgo de acidosis láctica con la metformina.

La metformina no tiene riesgos conocidos de teratogenicidad o letalidad embrionaria en humanos, por lo que su administración durante el embarazo parece segura. Algunos clínicos recomiendan su administración durante las primeras semanas del embarazo para disminuir el riesgo de aborto; sin embargo, la documentación al respecto es escasa.

Tiazolidinedionas. Las tiazolidinedionas disminuyen las concentraciones de insulina y de andrógenos libres al aumentar las concentraciones circulantes de SHBG y estos efectos producen mejoría en la ovulación y disminuyen el hirsutismo. Debido a la hepatotoxicidad y embriotoxicidad demostradas en estudios con animales, hay pocos estudios publicados acerca de su administración en mujeres.

En mujeres obesas con síndrome de ovario poliquístico ¿la disminución de peso mejora la función ovárica?

La obesidad contribuye sustancialmente a las anomalías metabólicas y de la función reproductiva en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. Muchos estudios han demostrado que la disminución de peso puede mejorar los aspectos endocrinos fundamentales del síndrome de ovario poliquístico al disminuir las concentraciones de andrógenos circulantes y causar el restablecimiento espontáneo de las menstruaciones. Estos cambios se han producido incluso al perder sólo 5% del peso inicial. Otros beneficios incluyen una dis-

minución de las concentraciones circulantes de insulina. La disminución de las concentraciones de testosterona libre después de la pérdida de peso se debe principalmente al incremento de la SHBG. Puede haber también una disminución de las concentraciones circulantes de LH, aunque no de manera uniforme. Los cambios en el peso se han asociado con mejoría en la ovulación y en la frecuencia de embarazo. También se han reportado efectos a largo plazo, como mejoría en la función ovárica y reducción del hirsutismo hasta en 50%.

Los efectos de una dieta rica en proteínas en las mujeres con síndrome de ovario poliquístico son motivo de controversia. La preocupación teórica en relación con este tipo de dietas se basa en el potencial daño de la función renal en una población de alto riesgo de padecer diabetes, así como el efecto adverso en la composición de grasa con estas dietas y su efecto en la dislipidemia. Es razonable asumir que el efecto benéfico del ejercicio en las mujeres con síndrome de ovario poliquístico es el mismo que en los sujetos con diabetes mellitus tipo 2, aun sin haber cambios importantes en el peso corporal. La información disponible apoya la modificación en el estilo de vida con medidas dietéticas y ejercicio como el tratamiento primario del síndrome de ovario poliquístico.

REFERENCIAS

1. Chang RJ. A practical approach to the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:713-717.
2. Diamanti-Kandarakis E, Baillargeon JP, Luomo MJ, Jakubowicz DJ, Nestler JE. A modern medical quandary: Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and oral contraceptive pills. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1927-1932.
3. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181-191.
4. Lane DE. Polycystic ovary syndrome and its differential diagnosis. *Obstet Gynecol Surv* 2006;61:125-135.
5. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, editors. *Polycystic ovary syndrome*. Boston: Blackwell Scientific, 1992;377-384.
6. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19:41-47.
7. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19-25.

8. Murphy MK, Hall JE, Adams JM, Lee H, Welt CK. Polycystic ovarian morphology in normal women does not predict the development of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3878-3884.
9. Azziz R. Diagnosis of polycystic ovary syndrome: The Rotterdam criteria are premature. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:781-785.
10. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009;91:456-488.
11. Buggs C, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34:677-705.
12. Vignesh JP, Mohan V. Polycystic ovary syndrome: A component of metabolic syndrome? *J Postgrad Med* 2007;53:128-134.
13. Kjerulff LE, Sanchez-Ramos L, Duffy D. Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:558.e1-6.
14. Velling Magnussen L, Mumm H, Andersen M, Glintborg D. Hemoglobin A1c as a tool for the diagnosis of type 2 diabetes in 208 premenopausal women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2011;96:1275-1280.
15. Mendoza N. Common genetic aspects between polycystic ovary syndrome and diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev* 2011;7:377-391.
16. Hurd WW, Abdel-Rahman MY, Ismail SA, Abdellah MA, et al. Comparison of diabetes mellitus and insulin resistance screening methods for women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2011;96:1043-1047.
17. Sathyapalan T, Atkin S. Review topic on mechanisms in endocrinology: Recent advances in the cardiovascular aspects of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2011 Nov 17. [Epub ahead of print.]
18. Lass N, Kleber M, Winkel K, Wunsch R, Reinehr T. Effect of lifestyle intervention on features of polycystic ovarian syndrome, metabolic syndrome, and intima-media thickness in obese adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3533-3540.
19. Toulis KA, Goulis DG, Mintzioti G, Kintiraki E, et al. Meta-analysis of cardiovascular disease risk markers in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2011;17:741-760.
20. Ortega-González C, Luna S, Hernández L, Crespo G, et al. Responses of serum androgen and insulin resistance to metformin and pioglitazone in obese, insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1360-1365.
21. Ortega-González C, Cardoza L, Coutiño B, Hidalgo R, et al. Insulin sensitizing drugs increase the endogenous dopaminergic tone in obese insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol* 2005;184:233-239.
22. Katsiki N, Hatzitolios AI. Insulin-sensitizing agents in the treatment of polycystic ovary syndrome: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010;22:466-476.
23. He D, Jiang F. Meta-analysis of letrozole versus clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online* 2011;23:91-96.
24. Jungheim ES, Odibo AO. Fertility treatment in women with polycystic ovary syndrome: a decision analysis of different oral ovulation induction agents. *Fertil Steril* 2010;94:2659-2664.