

Síndrome de ovario poliquístico (SOP)

CARLOS ENRIQUE ESCOBAR GÓNIMA

MD. Especialista en Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Antioquia
Docente vinculado a la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia
Grupo de Ginecología Endocrina, Departamento de Ginecología y Obstetricia

Algunas consideraciones más allá de Rotterdam

INTRODUCCIÓN

Heterogéneo, lo contrario de homogéneo, es una palabra que reiteradamente aparece en los libros y artículos que sobre el síndrome de ovario poliquístico (SOP) se escriben desde hace varias décadas. A pesar de varios intentos por establecer un diagnóstico en términos homogéneos, el resultado todavía deja mucho que desear.

El hecho de que numerosos autores cuestionen la importancia de los ovarios poliquísticos como criterio diagnóstico, es decir, que esté en controversia la validez de la característica que lingüística y morfológicamente lo define, explica por sí esa heterogeneidad a que nos referimos.



En la práctica, si bien no es complicado realizar un presunto diagnóstico de SOP y ello es suficiente para enfocar a una gran mayoría de las pacientes, diagnosticarlo con certeza no siempre es fácil. No es un asunto de interés purista y académico. El SOP es el trastorno endocrinológico más frecuente en la edad reproductiva y 5 a 7 % de las mujeres jóvenes lo sufren.

El diagnóstico trae como consecuencia en una mujer: incorporarla a un diagnóstico que a la fecha no tiene curación, que requiere algún tipo de terapia por largo tiempo y que en un número no despreciable de casos anuncia consecuencias metabólicas a largo plazo. Lo anterior obliga a seguir insistiendo en acrecentar esfuerzos por alcanzar un grado de homogeneidad razonable en cuanto a su diagnóstico.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y ALGUNOS COMENTARIOS AL RESPECTO

Como es bien conocido, los criterios de diagnóstico del SOP más aceptados en la actualidad fueron establecidos en el Consenso de Rotterdam (2003), donde, y con la pretensión de superar el grado de heterogeneidad del diagnóstico, un grupo de expertos de la escuela europea y norteamericana fijaron los siguientes criterios (1):

- Oligo o anovulación.
- Signos clínicos o hallazgos bioquímicos de hiperandrogenismo.
- Ovarios poliquísticos con criterios ecográficos recomendados por el Consenso.

Se deben cumplir dos de los tres criterios y descartar otras causas de exceso de andrógenos, particularmente: síndrome de Cushing, tumores productores de andrógenos, hiperprolactinemia e hiperplasia suprarrenal congénita.

De estos diagnósticos diferenciales, la hiperplasia suprarrenal congénita 21 hidroxilasa (HSC-21 OH), específicamente la variedad tardía o no clásica, presenta en ocasiones un cuadro clínico indistinguible del de SOP, por lo cual frecuentemente hay que recurrir a pruebas de laboratorio, como la medición de 17 hidroxiprogesterona para aclarar el diagnóstico.

OLIGO O ANOVULACIÓN

La manifestación clínica del problema ovulatorio asociado al SOP es, en la gran mayoría de los casos, la amenorrea -ausencia de menstruación



por noventa días- o, la oligomenorrea- menos de 8 períodos por año o ciclos mayores de 35 días. De las afectadas con irregularidades menstruales, 70% presentan oligomenorreas, mientras la amenorrea se presenta en un 30% de los casos. Estas cifras tienen validez en mujeres en edad reproductiva y no la contemplan la población de adolescentes.

Estos trastornos son consecuencia de un defecto en la foliculogénesis, caracterizado por la incapacidad de emergencia de un folículo ovulatorio por detención del crecimiento de los folículos en etapas preantral y antral temprana.

El tipo de disfunción ovulatoria del SOP es el denominado estrógeno persistente y, por lo tanto, con prueba progestágena positiva. La ausencia de sangrado con esta prueba en pacientes con oligo o amenorrea, obliga a descartar embarazo o reevaluar el diagnóstico de SOP.

HIPERANDROGENISMO CLÍNICO O BIOQUÍMICO

Sudoración, piel grasosa, acné, alopecia androgénica e hirsutismo han sido reconocidas como manifestaciones asociadas a trastornos por exceso de andrógenos.

En el caso del SOP, el hirsutismo es el más claramente asociado. Un 60% de mujeres con SOP lo presentan. Sin embargo el hirsutismo, definido como la presencia en la mujer de vello grueso y terminal en zonas andrógeno dependientes, no sólo depende de niveles elevados de andrógenos. Comunidades específicas, el caso de las mujeres orientales con SOP, a pesar de tener niveles elevados de andrógenos, rara vez lo presentan.

Por otro lado, mujeres con actividad aumentada del sistema enzimático 5 alfa reductasa en la unidad pilosebácea, determinada genéticamente, caso del denominado hirsutismo idiopático, pueden presentarlo, a pesar de tener andrógenos en sangre normales.

El virilismo, donde aparecen otros signos clínicos como: clitoromegalia, alopecia o cambios en la voz, son una rareza en el SOP.

En mujeres adolescentes con SOP el hirsutismo parece ser menos frecuente que en las mujeres adultas (1).

El acné y la alopecia con patrón androgénico, han sido menos estudiados como indicadores de hiperandrogenismo en el SOP. Respecto al primero, Bunke, citado por Llancapi (14), señala que la asociación entre acné y SOP se encuentra en un 79%.



Se sospecha acné asociado a SOP en los siguientes casos:

- Acné moderado a severo
- Aparición o agravamiento en la mujer adulta
- Acné con brote en el mentón, la línea mandibular y el cuello
- Acné que no mejora con los tratamientos usuales

En el caso de las adolescentes, no debe olvidarse que la gran mayoría de los casos de acné son consecuencia de la hiperandrogenemia fisiológica de dicha época, y por lo tanto, se debe ser cuidadoso al diagnosticar SOP en adolescentes con el único criterio del acné.

Respecto a los hallazgos bioquímicos de hiperandrogenemia, poco o nada se ha avanzado respecto a las dificultades para la valoración de laboratorio señaladas en Rotterdam. Se continúa reconociendo dificultades para la medición de diferentes andrógenos como consecuencia de la variabilidad que inducen circunstancias como raza, edad e índice de masa corporal. Persisten las dudas acerca de la fiabilidad de las pruebas rápidas por radioinmunoensayo para valorar andrógenos, particularmente testosterona libre, que es el andrógeno más frecuentemente elevado en el SOP (50 a 60%).

Continúa recomendándose el índice de andrógenos libres (IAL) como una de las pruebas más confiables para evaluar andrógenos.

$IAL = \text{Testosterona total (nmol/l)} \times 100 / \text{SHBG (nmol/l)}$. Valores $> 4,5$ se consideran alterados. (Para convertir la testosterona de ng/ml a nmol/l debe multiplicarse el valor por 3.467).

En un 20% a 40% de pacientes con SOP las pruebas bioquímicas no detectarán la hiperandrogenemia.

OVARIOS POLIQUÍSTICOS

Los criterios aceptados por el consenso de Rotterdam para el diagnóstico de SOP en el estudio ecográfico, preferentemente por vía vaginal, son los siguientes:

Presencia de 12 o más folículos en uno o ambos ovarios con un tamaño entre 2 y 9 milímetros, y/o un volumen total del ovario mayor de 10 ml^3

Las mujeres con patología quística del ovario o que estén tomando anovulatorios orales no son evaluables mientras persistan esas circunstancias.



De las mujeres con SOP, 90 % o más tienen ovarios poliquísticos (3), pero lo cierto del caso es que el ovario poliquístico es una expresión morfológica de muchas circunstancias diferentes al síndrome. En efecto, mujeres con: hiperprolactinemia, trastornos alimentarios como anorexia o bulimia, disfunción hipotálamo-pituitaria durante la pubertad, en la época alrededor de la menarquia y, en 20 a 25% de mujeres jóvenes sin sintomatología o problemas de fertilidad, aparecen ovarios poliquísticos.

Recientemente se ha descrito la asociación entre ciertas drogas y ovario poliquístico. Mujeres a quienes por epilepsia se les administra ácido valpróico presentan ovarios poliquísticos, con mucha mayor frecuencia que la población general. Aún está en controversia si es una acción directa de esta droga o un efecto de la epilepsia.

PROBLEMAS DEL CONSENSO DE ROTTERDAM

En los últimos años, varios autores han considerado que las conclusiones de dicho Consenso no son satisfactorias. El principal problema tiene que ver con los criterios del diagnóstico del SOP. Veamos algunos cuestionamientos:

La Escuela Norteamericana, en fechas anteriores a Rotterdam, seguía los criterios establecidos en la reunión en Bethesda, 1990, del NIH (National Institutes of Health), donde el diagnóstico se realizaba con los siguientes criterios:

- Oligo o anovulación.
- Hiperandrogenemia clínica o bioquímica.
- Exclusión de otras causas de hiperandrogenemia.

La inclusión en Rotterdam de los ovarios poliquísticos y establecer el diagnóstico de SOP con dos de los tres criterios mencionados, hace que un número mayor de mujeres aparezcan afectadas por el síndrome y, en segundo lugar, y lo que genera más controversia, es que aparecen unos nuevos fenotipos de SOP, acerca de los cuales no hay consenso.

Al realizar las diversas combinaciones de los tres criterios aparecen como pacientes del síndrome mujeres que, teniendo el trastorno ovular y los ovarios poliquísticos, no presentan la hiperandrogenemia, la cual para algunos autores es una condición necesaria para el diagnóstico. De allí gran parte de la controversia (2).



Independientemente de la validez de la hiperandrogenemia como criterio necesario, a partir de Rotterdam hay un creciente interés por entender mejor los diversos fenotipos del SOP.

Carmina y Azziz (3) señalan las siguientes peculiaridades de diferentes fenotipos:

1. Mujeres que cumplen los tres criterios de Rotterdam. Son el fenotipo más frecuente del SOP, y el más asociado a sobrepeso u obesidad centrípeta. En las mujeres con este fenotipo, la resistencia a la insulina, problemas metabólicos a largo plazo y un posible incremento en el riesgo cardiovascular son más frecuentes.
2. Mujeres con hiperandrogenismo, ovarios poliquísticos pero sin el trastorno ovulatorio (SOP ovulatorio). En esta variedad, la resistencia a la insulina y el riesgo cardiovascular serían menores que en el anterior subgrupo. Se considera una forma leve de SOP.

EL SOP EN CIRCUNSTANCIAS ESPECIALES

Infancia y Adolescencia

Durante los últimos años ha adquirido fuerza la hipótesis de que, sobre una base genética compleja, todavía no bien entendida, pero que seguramente es poligénica y posiblemente transmitida como un rasgo dominante, muchos casos de SOP pueden ser consecuencia de un desorden ovárico resultante de una hiperfunción de andrógenos durante la vida fetal y durante la activación fisiológica del eje hipotálamo-pituitaria-ovario en la infancia y el inicio de la pubertad (4).

Lo anterior ha centrado el interés de varios investigadores en el grupo de infantes y adolescentes con la intención de poder detectar tempranamente el síndrome y de esta forma iniciar precozmente un tratamiento. Rosenfield (5) ha identificado una serie de factores de riesgo durante la niñez que están asociados a la aparición de SOP en la adolescencia.

- Bajo peso al nacer.
- Hiperplasia suprarrenal congénita.
- Adrenarquia prematura.
- Obesidad de difícil manejo con acantosis nigricans.



- Síndrome metabólico en la niñez.
- Pseudo-Cushing y pseudo-acromegalia.

En las adolescentes el diagnóstico de SOP es particularmente difícil. En primer lugar, durante la pubertad existe normalmente un estado transitorio de hiperandrogenemia y de incremento en la resistencia a la insulina. Además, alrededor de la menarquia, el ovario normalmente presenta una morfología con múltiples folículos de tamaños similares a los vistos en el SOP y existe un discreto aumento del tamaño ovárico, lo cual puede crear confusiones en el diagnóstico ecográfico, y más, cuando por razones obvias, la vía utilizada para el diagnóstico ecográfico es la abdominal, la cual genera dificultades técnicas, especialmente en adolescentes obesas.

En segundo lugar, y especialmente durante los dos años posteriores a la menarquia, son frecuentes los ciclos anovulatorios y, por lo tanto, irregularidades menstruales como las oligomenorreas se consideran parte integral del proceso de la pubertad.

Hoy por hoy no existe un consenso acerca de los criterios para diagnosticar SOP en adolescentes. Sultan y Paris (6), en el simposio efectuado por la Sociedad de Exceso de Andrógenos, en Ravello (Italia 2006), señalan que cuatro de los siguientes cinco criterios deben cumplirse para hacer el diagnóstico de SOP en adolescentes.

- Oligomenorrea o amenorrea dos años luego de la menarquia.
- Hiperandrogenismo clínico: acné persistente o severo hirsutismo.
- Hiperandrogenismo bioquímico: testosterona plasmática >50 ng/dl, relación LH/FSH >2 .
- Resistencia a la insulina/ hiperinsulinemia: acantosis nigricans, obesidad abdominal, intolerancia a la glucosa.
- Ovarios poliquísticos a la ecografía: ovarios aumentados de tamaño, microquistes periféricos e incremento en el estroma.

SOP Y EMBARAZO

Se empiezan a reconocer algunas relaciones entre SOP y embarazo. Muchos de los datos al respecto aún son preliminares y requieren futuras validaciones.

Se sospecha que la mujer con SOP tiene un incremento en su morbilidad por diabetes gestacional e hipertensión inducida por el



embarazo. También, que puede tener mayor incidencia de pérdidas fetales (7).

En la literatura pueden encontrarse varios trabajos de investigación donde los reportes preliminares acerca del tratamiento de mujeres con SOP durante el embarazo con agentes sensibilizantes a la insulina, como la metformina, y la disminución de incidencia de este tipo de complicaciones. Son prometedores; sin embargo, aún es prematuro recomendar su uso durante la gestación.

Lo que parece razonable, por ahora, es instaurar programas de reducción de peso en mujeres con SOP que piensen embarazarse y estar vigilantes para un diagnóstico temprano de diabetes gestacional e hipertensión inducida.

SOP E INFERTILIDAD

La verdadera incidencia de infertilidad en el caso del SOP está por establecer. Las dificultades para conocer la verdadera prevalencia de SOP en la población de mujeres en edad fértil, no permite conocer a ciencia cierta la real incidencia de infertilidad en la mujer afectada.

Morán y colaboradores (8), al señalar un pronóstico favorable en términos de fertilidad para mujeres con SOP, citan a Dahlgren y colaboradores, y Wild S y colaboradores, quienes hicieron seguimiento de mujeres con SOP por largos periodos (30 años o más) y encontraron problemas de fertilidad definitiva en un 17 a 24 % de ellas, comparado con 1 a 16% en mujeres control. Lo anterior quiere significar que toda mujer con diagnóstico de SOP y vida sexual activa, sin interés inmediato en tener hijos, debe planificar en los mismos términos que una mujer de la población general, reconociendo que algunas de ellas tendrán algún problema de fertilidad, pero con un pronóstico relativamente bueno.

En los pasados años entre pacientes con problema de fertilidad, se dio un creciente entusiasmo acerca de la administración de metformina como inductor de la ovulación sola o asociada al citrato de clomifeno. Más recientemente un grupo de expertos se reunió en Grecia para aclarar la verdadera utilidad de la metformina como inductor de la ovulación, ya que en la medida que aumentaron los trabajos, aparecieron resultados contradictorios. Las conclusiones de dicho grupo de trabajo (9) fueron las siguientes.



Cualquier terapia para infertilidad por SOP debe ser precedida de una consulta preconcepcional haciendo hincapié en la reducción de peso y aumento en el ejercicio, especialmente en mujeres con sobrepeso. Se les debe aconsejar dejar de fumar y evitar el alcohol.

En caso de necesidad de inductores de la ovulación, la droga de elección es el citrato de clomifeno. Si éste falla, deben asociarse gonadotropinas exógenas o procedimientos como el LOD (laparoscopic ovarian drilling).

En caso de falta de respuesta, y como tercera línea, debe recurrirse a técnicas de reproducción asistida.

La metformina es recomendada en la inducción de ovulación, sólo en mujeres con intolerancia a la glucosa.

SOP Y PROBLEMAS METABÓLICOS

En la actualidad parece estar bien aceptado que en muchos casos de SOP aparece una resistencia a la insulina (RI), específica del síndrome. 50 a 75 % de las mujeres con SOP presentan RI, más frecuente en las obesas pero también vista en las delgadas. La obesidad central de las mujeres con SOP presenta un patrón de acumulación de grasa visceral más que subcutánea y ello guarda relación con la RI.

Mujeres con SOP, delgadas, tienen mayor cantidad de grasa visceral que mujeres control, y esto posiblemente también explique parte de las alteraciones metabólicas vistas en ellas (10).

La RI debe ser entendida como la incapacidad de la insulina para ejercer sus acciones normales especialmente en músculo, hígado y grasa. Las mujeres con SOP tienden a tener una RI periférica similar a la de las mujeres con diabetes tipo 2, donde hay una disminución entre un 35 a 40% de la absorción de glucosa por los tejidos, mediada por insulina (3).

En presencia de un páncreas competente, la RI lleva a un estado de hiperinsulinemia crónica compensatoria, responsable de muchas de las alteraciones metabólicas que se ven en el SOP. A ella se le atribuye en buena parte la disminución de la SHBG (sex hormone binding globulin) vista en el síndrome y que hace que los andrógenos libres, los biológicamente activos, estén aumentados. Adicionalmente actúa sinérgicamente con la LH y otras sustancias para el aumento de la producción de andrógenos tanto en el ovario como en la suprarrenal.



La acantosis nigricans, es un marcador clínico asociado a ella.

Queda pendiente explicar la paradoja de que existiendo resistencia a la insulina en varios tejidos de la economía, muchos de los problemas del SOP surgen precisamente de la mayor sensibilidad del ovario a la insulina.

40 % de las mujeres con SOP, con una frecuencia dos veces mayor que la población general, van a presentar con el tiempo un síndrome metabólico (SM)

A.D Ehrmann y colaboradores (11), del grupo de estudio de troglitazone, y PCOS (9), al estudiar 394 mujeres con SOP, encuentran como factores aislados de SM los siguientes porcentajes:

80% presentaban una circunferencia de la cintura > 88cms .

66% una HDL < 50 mgs/lt

31% triglicéridos = 150 mgs/dl

21% PA = 130/85

5% glucosa en ayunas = 110

33,4% de mujeres con SOP presentaban tres criterios para SM.

Respecto a alteraciones en los hidratos de carbono, 30 a 40 % de mujeres con SOP presentarán con el tiempo alteraciones en la tolerancia a la glucosa y 10 % desarrollarán diabetes tipo 2, especialmente a partir de la cuarta década de la vida. Para Balen (13), el SOP contribuye al 20% de las intolerancias a la glucosa y al 40% de las diabetes tipo 2 en mujeres de edad reproductiva.

La AES (Androgen Excess Society), publicó recientemente sus recomendaciones para el estudio de la intolerancia a la glucosa en mujeres con SOP.

Estas son las siguientes (12):

Se debe realizar búsqueda de intolerancia a los carbohidratos en todas las mujeres con SOP, con una prueba de tolerancia oral a la glucosa de 2 horas, la cual se debe repetir cada dos años, o más frecuentemente si aparecen factores de riesgo.

Las mujeres con intolerancia a la glucosa son candidatas anualmente al estudio para diabetes tipo 2.

Las mujeres con SOP e intolerancia a la glucosa, deben ser sometidas a un programa de cambios en el estilo de vida, pérdida de peso y se



debe considerar la posibilidad de tratarlas con agentes sensibilizantes a la insulina.

La AES reconoce que existen en su interior algunos desacuerdos y que, para algunos de los participantes, los criterios anteriores solamente deben aplicarse en mujeres con índice de masa corporal de 30 Kg/m² o en delgadas con factores de riesgo adicionales.

SOP Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Hoy hay un convencimiento de que la RI vista en mujeres con SOP juega un papel importante en la posibilidad de aparición de hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa, obesidad y anormalidades lipídicas. Estos problemas, y la frecuencia de SM 2 a 4 veces mayor que en la población general, inducen a ver a la mujer con SOP como en riesgo de enfermedad cardiovascular.

Cuando se comparan con mujeres control, en mujeres con SOP se ha descrito mayor incidencia de disfunción endotelial, incremento en el engrosamiento de la pared de la arteria carótida y calcificaciones arteriales.

También se han visto elevados marcadores para arterioesclerosis, como: proteína C reactiva, recuento de leucocitos y valores de citoquinas con acción inflamatoria: 6 y 18, todo ello independiente del peso (12), aunque el riesgo para enfermedad cardiovascular en la mujer con SOP aún está por esclarecer.

También las consecuencias del SOP durante la menopausia y después de ella, están por establecerse.

TRATAMIENTO

A la fecha no existe una terapéutica farmacológica que cure el problema y se desconoce si algunas de las terapias utilizadas, como es el caso de los anovulatorios, puedan modificar a largo plazo la patología.

Acerca de las terapias con agentes sensibilizantes a la insulina, que en su momento parecían tan promisorias, aún no existen trabajos longitudinales que permitan aclarar cuánto tiempo habría que aumentarlos para modificar, por ejemplo, el riesgo de diabetes tipo 2.

Los estudios con estos fármacos ya mencionados, no permiten por ahora recomendar su uso en el embarazo.



Por las razones expuestas, diversos autores insisten en hacer cambios en los estilos de vida, dieta y ejercicio como la parte fundamental y común a todos los tratamientos que se quieran utilizar. Obtener una reducción del peso entre un 5 a 7% y conservarla, ha mostrado ser suficiente para mejorar muchas alteraciones del SOP.

Los objetivos del tratamiento farmacológico van orientados a resolver situaciones específicas.

- Procurar descamación periódica del endometrio, para prevenir posibles complicaciones como consecuencia de un endometrio proliferado.
- Procurar mejoría de los problemas fenotípicos, como piel grasosa, acné, hirsutismo o alopecia.
- Resolver los problemas ovulatorios en pacientes con problemas de fertilidad.
- Coadyuvar en evitar problemas metabólicos a largo plazo.

CONCLUSIÓN

A pesar de que existen muchos temas de controversia, en la actualidad tenemos una visión aceptable de las implicaciones del SOP en la mujer en edad reproductiva, lo cual permite instaurar medidas de control razonables para muchas de sus manifestaciones. Se viene mostrando en la literatura un creciente interés acerca de las características del SOP en la niñez, la adolescencia y las embarazadas, y seguramente en los años inmediatos habrá profusión de estudios e investigaciones en estos grupos poblacionales. Las manifestaciones y consecuencias del SOP durante la menopausia y después de ella, son un capítulo aún por escribir.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Revised 2003 Consensus on diagnostic criteria and long-term health risk related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81(1): 19-25.
- 2 Carmina E, Azziz R. Diagnosis, phenotype, and prevalence of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006; 86 (Suppl 1): S 7-8.
- 3 Norman JR, Dewailly D, Legro RS, Hickey T. Polycystic Ovary Syndrome. *Lancet* 2007; 370: 685-97.
- 4 Franks S. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *International Journal of Obesity* 2008; 32: 1035-1041.



- 5 Rosenfield R. Clinical review: Identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. *JCEM* 2007; 92 (3): 787-796.
- 6 Sultan C, Paris F. Clinical expression of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Fertil Steril* 2006; 86 (Suppl 1): S 6-7.
- 7 Boomsma CM, Fauser BC, Macklon NS. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Sem Reprod Med* 2008; 26(1):72-84.
- 8 Morán C, Hernández M, Cravioto M, Porias H, Malacara JM, Bermúdez José A. Síndrome de ovario poliquístico. Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2006; 14 (1): 7-12.
- 9 Thessaloniki ESRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* 2008; 89 (3): 505-522.
- 10 Yildirim B, Sabir N, Kaleli B. Relation of intra-abdominal fat distribution to metabolic disorders with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003; 79 (6): 1358-64.
- 11 Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *JCEM* 2006; 91(1): 48-53
- 12 Salley K, Wickham E, Cheang K, Essah P, Karjane N, Nestler J. Position statement. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome. A Position Statement of the Androgen Excess Society. *JCEM* 2007; 92(12): 4545-4556.
- 13 Balen AH, Conway GS, Homburg R, Legro RS. Polycystic Ovary Syndrome. A guide to clinical management. Londres - New York: Taylor & Francis; 2005
- 14 Llancapi P. Síndrome de Ovario Poliquístico. Enfoque dermatológico. *Revista de Medicina Interna de Concepción [revista en Internet]* 2002 [acceso 6 de febrero de 2009]; 6(3). Disponible en: <http://www2.udec.cl/~ofem/remedica/VOL6N302/sindr1.htm>.