

Diagnóstico y manejo del síndrome de ovario poliquístico: una perspectiva dermatológica

Diagnosis and management of the of the polycystic ovary syndrome: dermatologic perspective.

Ana María Rivas¹, Luz Adriana Vásquez², María Isabel Arredondo².

1. Médica cirujana, RHH en Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia
2. Médica dermatóloga, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

Correspondencia:

Ana María Rivas.

Email: anirivas@hotmail.com

Recibido: 2 de abril de 2010.

Aceptado: 11 de mayo de 2010.

No se reportan conflictos de intereses.

Resumen

El síndrome de ovario poliquístico afecta 5% a 10% de las mujeres en edad fértil. Es un síndrome heterogéneo caracterizado por anovulación crónica hiperandrogénica, secundaria a una disfunción ovárica intrínseca. Aunque las pacientes afectadas se ven muy perturbadas por las manifestaciones cutáneas, que incluyen acné, hirsutismo, alopecia y acanthosis nigricans, el síndrome de ovario poliquístico puede tener implicaciones mucho más serias que las encontradas en la piel; con frecuencia causa irregularidades menstruales e infertilidad y, además, está agravado por una hiperinsulinemia resistente a la insulina, con el consecuente riesgo de diabetes mellitus y síndrome metabólico.

En este artículo se discuten las manifestaciones cutáneas del síndrome de ovario poliquístico, los diagnósticos diferenciales, la aproximación diagnóstica y las opciones terapéuticas.

PALABRAS CLAVE: síndrome de ovario poliquístico, acné, hirsutismo, resistencia a la insulina, trastornos menstruales, alopecia androgénica.

Summary

Polycystic ovary syndrome affects 5% to 10% of reproductive-age women and it is one of the most common endocrine disorders in women. It is a heterogeneous syndrome of hyperandrogenic anovulation that is typically due to intrinsic ovarian dysfunction. Although patients affected are often very disturbed by the cutaneous manifestations, including acne, hirsutism, alopecia and acanthosis nigricans, the clinical manifestations of polycystic ovary syndrome ramify far beyond the skin. Polycystic ovary syndrome frequently causes menstrual abnormalities and infertility. This syndrome is often aggravated by insulin-resistant hyperinsulinemia with its risks of diabetes mellitus and metabolic syndrome and their complications.

In this article the accurate diagnosis and recognition of cutaneous hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome are discussed. The differential diagnosis is reviewed and the work-up and approach to evaluation of patients with polycystic ovary syndrome is presented.

KEY WORDS: polycystic ovary syndrome, acne, hirsutism, insulin resistance, menstrual irregularity, pattern alopecia.

Introducción

El hiperandrogenismo, o producción excesiva de andrógenos, es un trastorno que afecta, principalmente, al sexo

femenino. Esta condición puede estar asociada a diferentes enfermedades, y la más frecuente es el síndrome de ovarios poliquísticos que explica, aproximadamente, 82% de los casos de hiperandrogenismo en mujeres^{1,2}.

El síndrome de ovario poliquístico se caracteriza por anovulación crónica hiperandrogénica, secundaria a una disfunción ovárica intrínseca. Afecta, aproximadamente, 5% a 10% de mujeres en edad fértil y constituye la causa endocrina más común de hirsutismo, acné y alopecia androgénica^{3,4}.

Además de la piel, esta condición tiene un impacto significativo en la salud de la función reproductora, metabólica y cardiovascular de las pacientes y, por lo tanto, exige un manejo interdisciplinario de esta condición.

El objetivo de esta revisión es brindar al dermatólogo unas pautas para enfocar el diagnóstico y el tratamiento de las mujeres adultas con manifestaciones clínicas de hiperandrogenismo.

Historia y definición

El síndrome de ovario poliquístico fue descrito por primera vez por Stein y Leventhal en 1935, en siete mujeres con amenorrea, ovarios aumentados de tamaño con múltiples quistes en la periferia, infertilidad e hirsutismo⁵.

Con el tiempo, se reconocieron múltiples trastornos endocrinos en estas pacientes, tales como alteraciones de la secreción de gonadotropina, hiperandrogenismo e hiperinsulinemia, lo que motivó a que se celebrara una reunión de expertos patrocinada por los *National Institutes of Health* de los Estados Unidos, en 1990⁶. En este consenso se definieron como criterios diagnósticos del síndrome de ovario poliquístico la presencia de hiperandrogenismo clínico o bioquímico sin causa aparente, en asociación con anovulación crónica.

En el 2003 se celebró una nueva conferencia en Rotterdam, patrocinada por la *European Society for Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) y la *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM)⁷. En esta reunión se tuvo en cuenta la morfología del ovario poliquístico en la ecografía, para establecer el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico.

Según este consenso, el diagnóstico puede establecerse si están presentes dos de los siguientes tres criterios, excluyendo otras causas de hiperandrogenismo y de irregularidades menstruales:

- Disminución de la ovulación, menos de ocho menstruaciones en un periodo de 12 meses, o anovulación.
- Hiperandrogenismo clínico, bioquímico o ambos.
- Morfología de ovario poliquístico en la ecografía, definido como 12 o más folículos en cada ovario que midan entre 2 y 9 mm o un volumen ovárico mayor de 10 ml.

Estos nuevos criterios generaron mucha controversia,

puesto que aparecieron dos nuevos fenotipos de mujeres con síndrome de ovario poliquístico:

- Mujeres con hiperandrogenismo clínico o bioquímico y morfología de ovario poliquístico en la ecografía con ciclos menstruales regulares.
- Mujeres con disminución de la ovulación o anovulación y morfología de ovario poliquístico por ecografía, sin hiperandrogenismo clínico ni bioquímico.

A esta controversia se sumó que diferentes estudios habían demostrado que hasta 20% de las mujeres sanas pueden tener morfología de ovario poliquístico en la ecografía⁸ y hasta 25% de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico pueden tener ovarios ecográficamente normales³, lo que indica que la presencia de la morfología de ovario poliquístico por ecografía es sugestiva, mas no diagnóstica, de síndrome de ovario poliquístico.

Debido a todos estos desacuerdos, en el 2006, un grupo de trabajo de la *Androgen Excess Society*, después de realizar una revisión sistemática de más de 500 estudios, proporcionó una nueva definición para el síndrome de ovario poliquístico, en la cual se enfatizó la importancia del hiperandrogenismo clínico o bioquímico en combinación con la disfunción ovárica (incluyendo alteraciones funcionales y anomalías ecográficas) para hacer un adecuado diagnóstico de esta entidad⁹. El reporte completo de este estudio fue publicado recientemente, y, aunque una minoría considera la posibilidad de que existan formas de este síndrome sin hiperandrogenismo, reconocen que se requieren más datos para validar esta suposición¹⁰.

Fisiopatología

El síndrome de ovario poliquístico es un trastorno heterogéneo en el que se han implicado factores genéticos y ambientales. Se reconocen varios componentes esenciales en la patogénesis de esta entidad, que incluyen el hiperandrogenismo, la disfunción ovárica, la alteración de la gonadotropina y la resistencia a la insulina^{4,11}.

Factores genéticos

El síndrome de ovario poliquístico resulta de la interacción de múltiples factores genéticos y ambientales. Su prevalencia varía según el grupo étnico y la región geográfica. El síndrome de ovario poliquístico es hereditario⁴ y se puede asociar con la presencia de un síndrome metabólico en los padres de las mujeres afectadas³. Hasta la mitad de las hermanas de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico tienen niveles elevados de testosterona sérica y hasta 25% tienen el síndrome y son sintomáticas. Aunque se han implicado múltiples genes en

la patogénesis de dicho síndrome¹²⁻¹⁴, todavía ninguno ha sido universalmente aceptado.

Hiperandrogenismo

El hiperandrogenismo en mujeres con síndrome de ovario poliquístico se debe, principalmente, a un aumento en la producción de andrógenos ováricos dependiente de gonadotropina, con una contribución importante de las glándulas suprarrenales y, en menor grado, del tejido adiposo¹¹.

Las teorías para explicar el exceso de producción de andrógenos ováricos son las siguientes.

Defecto intrínseco en la producción ovárica de esteroides. Se ha visto que las células de la teca de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico producen exceso de andrógenos. La biosíntesis de los andrógenos ováricos es mediada por la citocromo p450 c17a microsómica que cataliza la actividad de la 17-20 liasa. Las alteraciones en la actividad de la citocromo p450 c17a microsómica en la transcripción y después de ella, se han implicado como factores etiológicos de este síndrome¹⁵.

Aumento en la secreción de hormona luteinizante o lutropina. Se sugiere que el exceso de andrógenos ováricos puede ser el resultado del funcionamiento anormal del eje hipotálamo-hipófisis-ovario que conlleva a un aumento en los pulsos de hormona liberadora de gonadotropina (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH), luteolibarina o gonadoliberina, con el consiguiente incremento de la hormona luteinizante (*luteinizing hormone*, LH) o lutropina. Esta alteración puede estar explicada por un defecto primario en la liberación de la GnRH o por los bajos niveles de progesterona que, a su vez, se explican por la disminución de la ovulación o anovulación. Los bajos niveles de progesterona no permiten una adecuada retroalimentación negativa de la GnRH¹⁶. El aumento de la LH con respecto a la hormona folículo-estimulante (*follicle-stimulating hormone*, FSH), o folitropina, estimula la producción de androstenediona por las células de la teca.

Aunque algunos autores consideran que el exceso de LH es la causa del hiperandrogenismo en las mujeres con síndrome de ovario poliquístico, muchos piensan que es secundario a una inadecuada retroalimentación negativa de esta gonadotropina por el exceso de andrógenos^{17,18}.

Del 20% al 36% de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico producen exceso de andrógenos suprarrenales. Esto se puede explicar por la hipertrofia de la zona reticular de la glándula suprarrenal, aumento de la actividad de la citocromo p450 c17a microsómica, o aumento en el metabolismo del cortisol periférico que no

permite una adecuada retroalimentación negativa de la corticotropina u hormona adrenocorticotrópica (adrenocorticotropic hormone, ACTH)^{19,20}.

Aunque en menor grado, la obesidad puede aumentar la secreción de andrógenos, puesto que empeora la resistencia a la insulina y aumenta la producción periférica de esteroides por medio de la activación de la aromatasas y de la 17β hidroxisteroide deshidrogenasa²¹.

Hiperinsulinemia

En las pacientes con síndrome de ovario poliquístico puede haber hiperinsulinemia compensatoria debido a la resistencia a la insulina, lo que puede agravar el hiperandrogenismo²². Entre los efectos de la hiperinsulinemia encontramos:

- La unión directa de la insulina a su receptor produce sinergismo con la LH en el ovario y aumenta la producción de andrógenos.
- La insulina disminuye la síntesis hepática de la globulina de unión de las hormonas sexuales (*sex hormone-binding globulin*, SHBG), que conlleva a un aumento de la testosterona libre.
- La insulina disminuye la síntesis hepática de la proteína de unión del factor de crecimiento insulina-like 1, lo que conlleva a un aumento de los niveles circulantes de factor de crecimiento insulina-like 1 (*insulin-like growth factor 1*, IGF-1), que se une a los receptores ováricos y estimula la producción de esteroides.
- La insulina potencia la secreción de andrógenos suprarrenales mediada por la ACTH.
- La hiperinsulinemia predispone a las pacientes a desarrollar diabetes mellitus 2, síndrome metabólico, hiperglucemia, hipertensión y dislipidemia.

A pesar de la resistencia a la insulina en los tejidos periféricos, la producción ovárica de esteroides es sensible a esta hormona, incluso cuando ésta se encuentra en valores fisiológicos, lo cual sugiere que las vías androgénicas son hipersensibles a la insulina²³.

Manifestaciones clínicas

La tríada característica del síndrome de ovario poliquístico está compuesta por hiperandrogenismo, anovulación crónica y resistencia a la insulina¹. Para hacer un adecuado diagnóstico de este síndrome, se deben excluir otras causas de hiperandrogenismo e irregularidades menstruales, tales como hiperplasia suprarrenal congénita, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing, tumores secretores de andrógenos, disfunción tiroidea, acromegalia, obesidad aislada, falla ovárica intrínseca e

ingestión de andrógenos exógenos⁴. Las oligomenorreas en los primeros años posteriores a la pubertad pueden ser un signo temprano del síndrome de ovario poliquístico, especialmente si se acompañan de acné e hirsutismo²⁴. Se ha visto que hasta 45% a 57% de los adolescentes con oligomenorrea cumplen los criterios de este síndrome si se evalúa la presencia de hiperandrogenismo clínico o bioquímico^{25,26}. Sin embargo, en la mayoría de los casos el diagnóstico se posterga puesto que muchos médicos consideran que estos hallazgos son manifestaciones normales de la pubertad²⁴.

Se consideran factores de alto riesgo para desarrollar el síndrome de ovario poliquístico el bajo peso al nacer, la historia familiar de diabetes mellitus y la enfermedad cardiovascular prematura. También, se ha visto que las mujeres con pubarquia precoz tienen mayor riesgo de desarrollar dicho síndrome debido a la maduración temprana de la producción suprarrenal de andrógenos (adrenarquia)^{1,24}.

La presentación clínica del síndrome de ovario poliquístico también puede ocurrir en la segunda o tercera décadas de la vida y, frecuentemente, se precipita por una ganancia excesiva de peso¹.

El hiperandrogenismo en las mujeres con este síndrome se manifiesta principalmente con hirsutismo. La voz ronca, la pérdida de las formas corporales femeninas y la clitoromegalia son infrecuentes. La virilización representa una forma grave de exceso de andrógenos y es más sugestiva de hiperplasia suprarrenal congénita o tumor productor de andrógenos¹.

La anovulación crónica se presenta con oligomenorrea o amenorrea. Se puede asociar a infertilidad²⁷ y a un mayor riesgo de hiperplasia o cáncer del endometrio²⁸.

Un pequeño porcentaje de mujeres con síndrome de ovario poliquístico ovulan y menstrúan regularmente, por lo tanto, la ausencia de irregularidades menstruales en una mujer con otros signos del síndrome no excluye el diagnóstico²⁹.



FIGURA 2. Hirsutismo en los brazos.

Aproximadamente, 50% a 80% de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico son obesas. Estas mujeres tienen una obesidad centrípeta o androide, caracterizada por un aumento del radio de la cintura o de la cadera. Este patrón de obesidad está relacionado con la resistencia a la insulina y sus complicaciones asociadas. Aunque la obesidad en estas mujeres puede empeorar la resistencia a la insulina, este hallazgo también se puede encontrar en mujeres delgadas con síndrome de ovario poliquístico, lo que apoya que estas pacientes tienen una forma de resistencia a la insulina que es intrínseca de este trastorno y es independiente de la obesidad^{29,30}.

Del 30% al 40% de mujeres con síndrome de ovario poliquístico tienen intolerancia a la glucosa y 10% desarrollan diabetes mellitus 2 antes de la cuarta década de la vida. Además, la resistencia a la insulina aumenta el riesgo de desarrollar síndrome metabólico y sus alteraciones, tales como hipertensión arterial y dislipidemia³¹.

Hirsutismo

El hirsutismo es el crecimiento excesivo de pelo terminal en las mujeres con un patrón masculino de distribución, en zonas dependientes de los andrógenos (FIGURAS 1 Y 2). Es el indicador clínico más frecuente de hiperandrogenismo y se encuentra hasta en 82% de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico²; 70% a 80% de los casos de hirsutismo se explican por la presencia de dicho síndrome³².

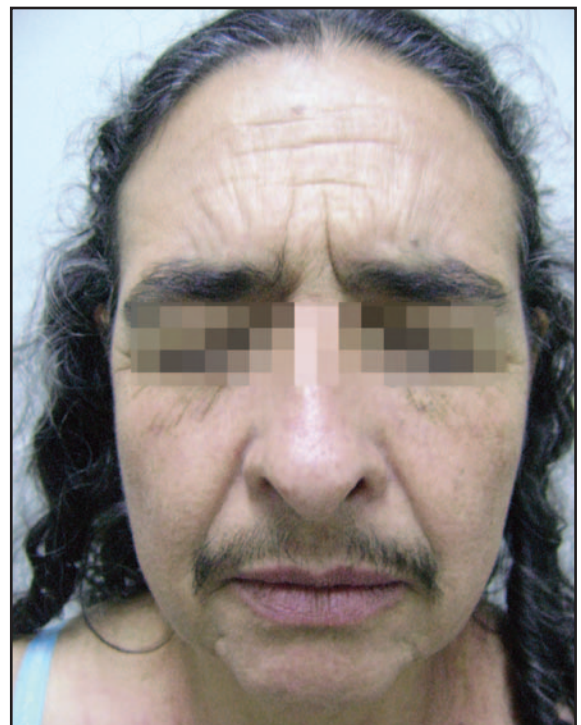


FIGURA 1. Hirsutismo en la cara.

Los andrógenos juegan un rol fundamental para determinar el tipo y la distribución del pelo. En el folículo piloso, la testosterona es convertida por la 5-alfa-reductasa a dihidrotestosterona, la cual se encarga de convertir el vello en pelo terminal. Se ha visto que las mujeres hirsutas tienen un aumento en la actividad de la 5-alfa-reductasa en los folículos pilosos^{33,34}.

Algunas áreas de la piel tienen mayor sensibilidad a los efectos fisiológicos de los andrógenos circulantes, como las zonas púbica y axilar. Sin embargo, el exceso de andrógenos circulantes en mujeres con síndrome de ovario poliquístico, puede generar crecimiento de pelo terminal en áreas que normalmente no son sensibles a los andrógenos, particularmente, la cara, el cuello, el pecho y el abdomen inferior³⁵.

La presencia de hirsutismo varía dependiendo de factores étnicos y raciales. Se ha visto que sólo el 20% de las mujeres japonesas con síndrome de ovario poliquístico desarrollan hirsutismo³⁵. Esto puede explicarse por varios factores, entre los cuales se encuentran las diferencias genéticas en la actividad de la 5-alfa-reductasa, la sensibilidad de los tejidos diana a los andrógenos y el patrón de distribución del pelo según la raza¹. Las diferencias en la sensibilidad del folículo piloso a los andrógenos explican por qué algunas mujeres desarrollan hirsutismo, incluso con niveles normales de andrógenos (hirsutismo idiopático) y otras nunca desarrollan hirsutismo a pesar de presentar altos niveles de andrógenos séricos³³.

La escala modificada de Ferriman-Gallwey es el método más frecuentemente utilizado para evaluar el hirsutismo. En esta escala se evalúan nueve áreas y se da un puntaje de 0 (sin crecimiento de pelo terminal) a 4 (virilización franca). La mayoría de los autores consideran que hay

hirsutismo con un puntaje de 6 o más³⁶.

A diferencia del hirsutismo, la hipertrichosis se caracteriza por un crecimiento generalizado o localizado de pelo que no se restringe a las áreas dependientes de los andrógenos, y puede estar causada por ciertas condiciones hereditarias, reacciones a medicamentos o procesos malignos.

Acné

Ocurre en 10% a 43% de los casos de mujeres con síndrome de ovario poliquístico. El acné vulgar es común en la pubertad como manifestación de la actividad androgénica; sin embargo, el acné persistente, grave o de inicio tardío (mayores de 25 años) debe hacer sospechar este síndrome¹ (FIGURA 3).

Los andrógenos aumentan la producción de sebo por las glándulas sebáceas y causan alteraciones de la queratinización folicular, lo cual favorece la aparición de acné. Múltiples estudios han demostrado una correlación positiva entre la gravedad del acné y los niveles de andrógenos séricos³⁹⁻⁴³. Sin embargo, dado que muchos de los pacientes con acné tienen niveles normales de los andrógenos séricos, se ha sugerido que los andrógenos producidos y secretados localmente en la glándula sebácea juegan un rol fundamental en la patogénesis de esta manifestación, ya sea por una hipersensibilidad del folículo a los andrógenos o por una hiperactividad de las enzimas productoras de andrógenos en la glándula sebácea^{1,4}.

Alopecia androgénica

Aunque la alopecia androgénica es un marcador de hiperandrogenismo, es menos frecuente en mujeres con



FIGURA 3. Acné inflamatorio en paciente con síndrome de ovario poliquístico.

Figura 4. Alopecia androgénica de patrón femenino.

síndrome de ovario poliquístico. En una cohorte de 950 mujeres remitidas por hiperandrogenismo clínico, de las cuales 72% tenían este síndrome, se encontró que 3,2% presentaban alopecia androgénica⁴⁴. Otro estudio evaluó 109 mujeres con alopecia moderada a grave y encontró que la prevalencia de hiperandrogenismo era de 38,5%. De las pacientes con hiperandrogenismo, 43% cumplía los criterios del síndrome de ovario poliquístico⁴⁵.

Se reconocen dos tipos principales de alopecia androgénica.

Alopecia androgénica con patrón masculino. Es el tipo más frecuente de alopecia androgénica. Es mucho más común en hombres, aunque se puede presentar en mujeres. Es dependiente de andrógenos y está determinada genéticamente. Se caracteriza por miniaturización del pelo en la zona fronto-temporal y en la corona, con recesión de la línea de implantación⁴⁶.

Alopecia androgénica con patrón femenino. Es menos frecuente que la anterior, pero es el principal patrón observado en las mujeres. Aunque puede estar asociada con elevación de los andrógenos séricos, la mayoría de mujeres con este patrón de alopecia no presentan hiperandrogenismo clínico ni bioquímico y no responden a las terapias con antiandrógenos, lo que sugiere que no siempre los andrógenos están implicados en esta condición⁴⁷.

Típicamente, se caracteriza por la miniaturización del pelo en la corona y en la zona frontal, con preservación de la línea de implantación. En algunos casos puede comprometer la zona parietal⁴⁶ (FIGURA 4). En los casos en los cuales la alopecia se asocia a hirsutismo, acné grave, acanthosis nigricans, irregularidades menstruales o galactorrea, es necesario hacer exámenes de laboratorio para investigar asociaciones con otros trastornos endocrinos⁴⁷.

Acanthosis nigricans o acantosis pigmentaria

Clínicamente se caracteriza por placas de bordes mal definidos, café- grisáceas, de superficie afelpada y con acentuación de las marcas cutáneas localizadas en la región postero-lateral del cuello, axilas, ingle y región inframamaria (FIGURA 5). Se considera un marcador de resistencia a la insulina y, aunque puede estar asociada a neoplasias, medicamentos como el ácido nicotínico o ciertos síndromes genéticos, lo más frecuente es que se presente en pacientes con obesidad e hiperinsulinemia. Cuando la acanthosis nigricans compromete las mucosas y las uniones mucocutáneas, se debe descartar un proceso maligno asociado⁴⁸.



FIGURA 5. Acanthosis nigricans en región postero-lateral del cuello.

En mujeres con síndrome de ovario poliquístico, puede presentarse hasta en 50% de las obesas y en 5% a 10% de las delgadas⁴⁹.

El mecanismo por el cual la insulina produce acanthosis nigricans es desconocido. Al parecer, la hiperinsulinemia, que resulta como un mecanismo compensatorio secundario a la resistencia a la insulina, actúa como un factor de crecimiento al estimular los receptores de la insulina y los receptores de crecimiento insulina-like 1 y 2 localizados en los queratinocitos, en los fibroblastos dérmicos o en ambos.

Al comparar las mujeres obesas con síndrome de ovario poliquístico, con acanthosis nigricans y sin ella, no se encontró una diferencia significativa en los niveles de insulina entre estos dos grupos, de donde se concluye que la hiperinsulinemia contribuye pero no es la única causa de la acanthosis nigricans⁴⁹.

La histología de la acanthosis nigricans se caracteriza por papilomatosis, hiperqueratosis y leve acanthosis, con hiperpigmentación casi nula de la capa basal. La hiperpigmentación clínica es el resultado de la hiperqueratosis y no es secundaria a depósitos de melanina⁴⁸.

¿Cómo estudiar a las mujeres con síndrome de ovario poliquístico?

El andrógeno clave inicial para hacer una tamización de hiperandrogenismo ovárico es la testosterona. En general, las mujeres con este síndrome tienen niveles de testosterona total en un rango normal, alto o ligeramente elevado (<150 ng/dl). En pacientes con testosterona total mayor de 200 ng/dl, se deben sospechar tumores virilizantes^{1,3}.

En el síndrome de ovario poliquístico, la hiperinsu-

linemia inhibe la producción de globulina de unión de las hormonas sexuales (SHBG) y, como consecuencia, se aumentan los niveles de testosterona libre aun con niveles normales de testosterona total. Por esta razón, la testosterona libre es 50% más sensible que la testosterona total para detectar el hiperandrogenismo ovárico.

Aunque lo ideal sería contar con mediciones de testosterona libre, es importante reconocer que, debido a los menores niveles de testosterona en las mujeres, existen múltiples dificultades para la medición de la testosterona libre y la mayoría de los laboratorios no cuentan con pruebas idóneas para medir este andrógeno de forma precisa. Además, los valores de referencia indicadores de normalidad son muy amplios, lo que dificulta la interpretación de los resultados, por lo que es importante realizar este examen en laboratorios confiables y especializados.

Idealmente, los niveles de testosterona total y libre se deben medir temprano en la mañana, cuando las pacientes están en amenorrea o entre los días cuatro y diez del ciclo en mujeres con menstruaciones regulares³.

La medición de rutina de otros andrógenos es poco útil³. El sulfato de dehidroepiandrosterona es un marcador de la secreción de los andrógenos suprarrenales y se debe solicitar en casos de acné quístico grave o si se sospecha un tumor virilizante⁵⁰. Los valores son menores de 450 µg/dl en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. Los niveles superiores a 700 µg/dl sugieren la presencia de un tumor suprarrenal.⁵¹

La medición de LH y FSH no es necesaria para el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico⁵². Aunque tradicionalmente se ha enseñado que las mujeres con este síndrome tienen una relación LH/FSH de 2,5 o mayor, recientemente se ha observado que una proporción significativa de este grupo de mujeres tienen niveles normales de LH y la relación de LH/FSH se encuentra normal^{1,51}.

Los niveles basales de 17-hidroxiprogesterona en los primeros días del ciclo menstrual se deben medir en pacientes en riesgo de hiperplasia suprarrenal congénita no clásica, como aquéllas con historia familiar, judías Ashkenazi (prevalencia 1:27) o hispanas (prevalencia 1:40)³. Esta medición se debe realizar en la mañana. Los valores superiores a 2-3 ng/ml son sugestivos de esta enfermedad y ameritan una prueba de estimulación de ACTH para confirmar el diagnóstico. Debido a la baja frecuencia de hiperplasia suprarrenal congénita no clásica en pacientes con niveles de testosterona inferiores a 150 ng/dl, este examen no se realiza de rutina⁵³.

Aunque la hiperprolactinemia es una causa de hiperandrogenismo, en la mayoría de las mujeres que presentan esta alteración hormonal se manifiesta con galactorrea, ciclos menstruales irregulares y, menos frecuentemente, con signos de hiperandrogenismo¹. Solamente en 1% a 2% de

las mujeres de los casos de hiperprolactinemia idiopática se presenta hirsutismo en ausencia de galactorrea³.

A pesar de que no es necesario demostrar la resistencia a la insulina para hacer el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico, algunos recomiendan determinar los niveles séricos de insulina y la glucemia en ayunas para calcular la proporción glucosa/insulina. Un valor menor de 4,5 es sugestivo de resistencia a la insulina. También, se recomienda realizar un perfil lipídico, especialmente en pacientes obesas con dicho síndrome, por el riesgo elevado de dislipidemia⁵⁴.

Morfología de los ovarios poliquísticos en la ecografía pélvica

En la génesis folicular inicial, los andrógenos estimulan un crecimiento exagerado de múltiples folículos, pero, en las fases posteriores obstaculizan la maduración folicular y evitan que se desarrolle un folículo dominante, lo que se traduce en atresia folicular, morfología de ovarios poliquísticos en la ecografía y disminución de la función reproductora¹¹.

La ecografía pélvica es una ayuda diagnóstica en el síndrome de ovario poliquístico, con la cual se puede confirmar la presencia de la morfología típica y descartar neoplasias malignas. La morfología de ovarios poliquísticos consiste en la presencia de ovarios de más de 10 ml, con 12 o más folículos de 2 a 9 mm de diámetro en cada ovario. Los hallazgos ecográficos son más específicos si la ecografía se realiza 3 a 5 días después de una menstruación normal o inducida por progestágenos⁵⁵. Es importante tener en cuenta que la morfología de ovarios poliquísticos no es sinónimo de síndrome de ovario poliquístico, puesto que otras enfermedades, como el síndrome de Cushing y la hiperplasia suprarrenal congénita pueden producir hallazgos ecográficos similares. Además, en la ecografía, los ovarios pueden ser normales en 25% de las mujeres con dicho síndrome³ y mostrar la morfología típica del síndrome en 20% de las que no lo padecen⁸.

Diagnóstico diferencial

El principal diagnóstico diferencial del síndrome de ovario poliquístico es la hiperplasia suprarrenal congénita no clásica, que se presenta en menos de 5% de mujeres con hiperandrogenismo en la población general. La deficiencia enzimática más común (más del 95% de los casos) es la de la 21-hidroxilasa.

Las formas no clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita pueden ser asintomáticas o sintomáticas. Las

formas sintomáticas constituyen un espectro fenotípico que puede manifestarse en la infancia con crecimiento acelerado, pubarquia precoz y un cuadro virilizante progresivo. Sin embargo, con mayor frecuencia, las manifestaciones son atenuadas y se detectan durante la adolescencia con síntomas de hiperandrogenismo, hirsutismo, irregularidades menstruales e infertilidad.

La hiperplasia suprarrenal congénita no clásica es clínicamente similar al síndrome de ovario poliquístico y sólo se hace su diagnóstico diferencial por la medición de la 17-hidroxiprogesterona en los primeros días de un ciclo menstrual espontáneo o inducido⁵⁶.

Los tumores secretores de andrógenos están presentes solamente en 0,2% de las mujeres con hiperandrogenismo. Su diagnóstico oportuno es muy importante porque más de la mitad de estos tumores son malignos. En general, estas mujeres presentan signos más pronunciados de virilización².

El síndrome de Cushing, la acromegalia y la disfunción tiroidea, también son causas de hiperandrogenismo pero, generalmente, se presentan con otras manifestaciones más prominentes propias de estas entidades⁵³.

El consumo de ácido valproico, esteroides anabólicos y o danazol, debe considerarse en el diagnóstico diferencial de mujeres con acné e hirsutismo, particularmente si son atletas o tienen endometriosis³.

Tratamiento

En general, el manejo terapéutico ideal de esta entidad está encaminado a disminuir las manifestaciones cutáneas del hiperandrogenismo, restablecer la fertilidad, normalizar las menstruaciones y mejorar el perfil lipídico y la resistencia a la insulina para disminuir el riesgo cardiovascular²⁶.

Los tratamientos del síndrome de ovario poliquístico se pueden dividir en tres categorías, según su mecanismo de acción (TABLA 1).

Inhibición de la producción de andrógenos por los ovarios
•Anticonceptivos orales •Análogos de la hormona liberadora de gonadotropina
Inhibición de la acción de los andrógenos
•Antiandrógenos (ciproterona, flutamida, espironolactona) •Inhibidores de la 5-alfa-reductasa (finasteride)
Sensibilizadores de la insulina
•Metformina •Tiazolinedionas

TABLA 1. Tratamiento del síndrome de ovarios poliquísticos.

Anticonceptivos orales

La piedra angular del tratamiento del síndrome de ovario poliquístico está en los anticonceptivos orales combinados a base de estrógenos y progestágenos, que inhiben la LH y FSH, y suprimen la ovulación y la producción de andrógenos ováricos. Los estrógenos aumentan la síntesis hepática de globulina de unión a las hormonas sexuales, lo que disminuye la biodisponibilidad de andrógenos circulantes^{4,57}.

El papel de los progestágenos en la modulación de la actividad androgénica es más variable. La mayoría de los progestágenos de los anticonceptivos orales son derivados de la testosterona y pueden tener efectos virilizantes. Se ha encontrado que algunos progestágenos sintéticos, como el levonorgestrel y la noretisterona, pueden tener actividad androgénica en algunos animales in vivo, por lo que teóricamente pueden empeorar las manifestaciones del hiperandrogenismo⁵⁸. Sin embargo, al estar combinados con etinil-estradiol, su efecto neto es antiandrogénico⁵⁷.

Un metanálisis reciente, en el cual se incluyeron 25 estudios, evaluó la eficacia de los anticonceptivos orales en el tratamiento del acné. En los resultados se documentó la superioridad de los anticonceptivos orales con respecto al placebo. Cuando se compararon diferentes anticonceptivos orales, se encontraron diferencias que favorecían el uso de 35 µg de etinil-estradiol más acetato de ciproterona o 30 µg de etinil-estradiol más acetato de clormadinona, sobre el uso de 30 µg de etinil-estradiol más 150 µg de levonorgestrel, aunque esta conclusión estuvo basada en datos limitados⁵⁹.

Entre los progestágenos de tercera generación con menor potencial androgénico, se encuentran el desogestrel, el norgestimato y el gestodeno⁵⁸. Sin embargo, la mejor opción en pacientes con síndrome de ovario poliquístico son los progestágenos con actividad antiandrogénica, como el acetato de ciproterona, el acetato de clormadinona y la drospirenona, puesto que actúan como antagonistas de los receptores de andrógenos^{3,58}.

La combinación de 35 µg de etinil-estradiol y 2 mg de acetato de ciproterona se utiliza ampliamente en Europa y ha demostrado ser útil en el tratamiento del acné, el hirsutismo y la alopecia androgénica. La mayoría de las pacientes notan mejoría del hirsutismo y el acné después del sexto ciclo, pero se pueden requerir hasta 8 o 12 ciclos para ver cambios significativos. Entre sus efectos secundarios se encuentran la ganancia de peso y la hipertrigliceridemia²⁶.

La drospirenona es un derivado de la 17-alfa-espironolactona que posee actividad antiandrogénica y mineralocorticoide. Se encuentra en presentaciones combinadas con 20 p 30 µg de etinil-estradiol. Una dosis de 3 mg de drospirenona es equivalente a 25 mg de espironolactona.

Por su efecto mineralocorticoide, evita la retención de fluidos y la ganancia de peso asociada con otros anticonceptivos. Cuando se usa en combinación con espironolactona, se deben controlar los niveles de potasio antes de iniciar estos medicamentos, y a las 4 y las 6 semanas de tratamiento⁶⁰.

Algunos estudios han comparado 35 µg de etinil-estradiol más 2 mg de acetato de ciproterona con 30 µg de etinil-estradiol más 3 mg drospirenona en el tratamiento del acné y del hirsutismo; se ha encontrado que no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la eficacia de estos tratamientos^{61,62}.

En el momento de prescribir anticonceptivos orales, es importante considerar sus efectos secundarios, tales como el aumento del riesgo de tromboembolismo pulmonar, la enfermedad cerebrovascular y el infarto agudo de miocardio. Las dosis mayores de etinil-estradiol, el consumo de cigarrillo y el antecedente de hipertensión arterial, la diabetes mellitus y la migraña, se asocian con mayor riesgo de efectos cardiovasculares indeseables⁵⁷.

Existe controversia sobre el posible aumento del riesgo de cáncer de mama en pacientes que consumen anticonceptivos orales. Un metanálisis en el que se incluyeron 53.297 casos y 100.239 controles, demostró que el riesgo relativo de desarrollar cáncer de mama en usuarias de anticonceptivos orales es de 1,24, independientemente del antecedente familiar, la dosis o el tiempo de uso⁶³. Los anticonceptivos orales tienen efectos protectores sobre el carcinoma de ovario y endometrio⁶⁰.

Análogos de la hormona liberadora de gonadotropina o gonadolibarina

Los análogos de la GnRH, como el leuprolide intramuscular o subcutáneo y la nafarelina intranasal, bloquean la producción de gonadotropina, lo que lleva a un estado de hipogonadismo hipogonadotrófico. Su uso se debe hacer de forma combinada con terapia de reemplazo estrogénico, para evitar los síntomas menopáusicos y la osteoporosis^{4,26,60}.

Los análogos de la GnRH pueden ser útiles en el manejo del acné y del hirsutismo, pero por sus altos costos y el perfil de efectos secundarios, no son de primera línea en el manejo del síndrome de ovario poliquístico y se reservan para hiperandrogenismos ováricos resistentes a otras terapias hormonales^{4,60}.

Acetato de ciproterona

El acetato de ciproterona es un derivado sintético de la 17-hidroxiprogesterona que bloquea los receptores de los andrógenos. Es efectivo en el tratamiento del acné⁵⁹, el hirsutismo⁶⁴ y, en menor grado, de pacientes con alopecia androgénica⁶⁵.

En general, el acetato de ciproterona se administra en dosis bajas de 2 mg en asociación con 35 µg de etinil-estradiol los primeros 21 días del ciclo menstrual. En pacientes con hirsutismo importante, a este esquema se le pueden adicionar dosis de 10 a 100 mg de acetato de ciproterona en los primeros 10 días del ciclo²⁶. Sin embargo, hay estudios clínicos que indican que se puede lograr buenos resultados clínicos utilizando dosis bajas (2 mg) de este medicamento⁶⁶.

El efecto secundario más serio con el acetato de ciproterona es la hepatotoxicidad, la cual depende de la dosis⁶⁰. Ha habido mucho debate con respecto a la posibilidad de que el acetato de ciproterona, como progestágeno de los anticonceptivos orales, pueda aumentar la frecuencia del tromboembolismo; sin embargo, se ha observado que el riesgo no es mayor que con el uso de otros anticonceptivos orales combinados⁶⁷.

El acetato de ciproterona puede producir feminización de los fetos masculinos en casos de exposición prenatal, por lo que es prudente utilizar este medicamento en asociación con anticonceptivos orales.

Espironolactona

La espironolactona inhibe competitivamente la unión de la testosterona y la dihidrotestosterona a los receptores de andrógenos, inhibe la 5-alfa-reductasa y disminuye la producción de andrógenos⁵⁷.

Es efectiva en el tratamiento del hirsutismo⁶⁸, el acné⁶⁹ y, con menor grado de "evidencia", la alopecia androgénica⁶⁵. La dosis diaria recomendada es de 100 a 200 mg; sin embargo, algunos reportan que con dosis de 25 mg una o dos veces al día, se puede lograr buenos resultados clínicos en pacientes con acné^{60,70}.

Los efectos secundarios de la espironolactona dependen de la dosis e incluyen irregularidades menstruales, sensibilidad mamaria, letargo, mareo, cefalea, hipotensión ortostática, hiperpotasemia y disminución de la libido^{60,70}.

La hiperpotasemia es uno de los efectos secundarios más temidos y, aunque el 13,7% de las pacientes pueden presentar incrementos mínimos en el potasio, éstos no tienen ninguna repercusión clínica en mujeres sanas. El control del potasio es opcional en pacientes jóvenes, pero es obligatorio en mujeres adultas con morbilidad cardíaca concomitante o que estén tomando anticonceptivos orales con drospirenona⁶⁰.

Se debe evitar la exposición prenatal al medicamento por el riesgo de hipospadias y feminización del feto masculino, por lo que es prudente administrarla simultáneamente con anticonceptivos orales para evitar embarazos indeseados^{60,70}.

Flutamida

La flutamida es un potente antagonista no esteroide de

los receptores de los andrógenos. Aunque más comúnmente se ha utilizado para tratar el cáncer de próstata, también es efectivo en el tratamiento del acné, el hirsutismo y la alopecia androgénica⁷⁰.

En los estudios iniciales se utilizaban dosis diarias de 500 mg de flutamida pero, actualmente, se ha demostrado que dosis menores (de 62,5, 125 y 250 mg por día) pueden ser efectivas y ayudan a disminuir los efectos secundarios de este medicamento⁷¹.

En un estudio realizado en 53 mujeres premenopáusicas, se comparó la eficacia de 250 mg de flutamida dos veces al día contra 50 mg de espironolactona dos veces al día combinados con un anticonceptivo trifásico para controlar el hirsutismo. También, se evaluó la respuesta terapéutica del acné, la seborrea y la alopecia androgénica a estos tratamientos. Se documentó una mejor respuesta de todos los parámetros evaluados en las pacientes manejadas con flutamida⁷².

En otro estudio hecho en 48 mujeres se comparó la eficacia de 2 mg de acetato de ciproterona más 30 µg diarios de etinil-estradiol contra 5 mg diarios de finasteride más 250 mg diarios de flutamida y contra placebo para el tratamiento de la alopecia androgénica. Sólo con la flutamida se obtuvo una modesta disminución de 21% en la escala de Ludwig. No se obtuvo ninguna mejoría con los demás tratamientos⁷³. Con respecto al manejo del hirsutismo, en varios estudios se ha documentado la superioridad de la flutamida al compararla con el finasteride^{74,75}.

El principal efecto secundario de la flutamida es la hepatotoxicidad que, en algunos casos, puede llegar a ser fatal; por lo tanto, es fundamental controlar la función hepática⁷⁶. Otros efectos adversos son la feminización de fetos masculinos, la sensibilidad mamaria, el malestar gastrointestinal, las oleadas de calor y la disminución de la libido. Aunque es una muy buena alternativa de tratamiento, el riesgo potencial de falla hepática fulminante limita su uso⁶⁰.

Finasteride

El finasteride es un inhibidor de la 5-alfa-reductasa de tipo 2 que bloquea la conversión de testosterona a dihidrotestosterona. Su eficacia se ha explorado en condiciones hiperandrogénicas como la alopecia androgénica y el hirsutismo. Al igual que con otras terapias antiandrogénicas, se debe utilizar una anticoncepción confiable durante el tratamiento con finasteride⁵⁷.

El finasteride a una dosis diaria de 1 mg está aprobado por la *Food and Drug Administration* para el tratamiento de la alopecia androgénica masculina. Sin embargo, la información para el uso de los inhibidores de la 5-alfa-reductasa en el manejo de la alopecia androgénica femenina, es limitada y controversial⁵⁷.

En un estudio de asignación al azar, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, que incluyó 137 mujeres posmenopáusicas, se evaluó la eficacia de 1 mg diario de finasteride para tratar la alopecia androgénica femenina. El estudio no demostró diferencias significativas entre el finasteride y el placebo⁷⁷.

Más recientemente, en un estudio en 37 mujeres premenopáusicas se evaluó la eficacia de 2,5 mg diarios de finasteride asociados a un anticonceptivo oral con etinil-estradiol y drospirenona para el tratamiento de la alopecia androgénica femenina. Después de 12 meses de tratamiento, 62% de las pacientes mostraron mejoría según la fotografía panorámica y 32% mostraron mejoría según la videodermoscopia. No es claro si el éxito logrado en este estudio, en contraste con los estudios en que utilizaron 1 mg de finasteride al día, se debe a la mayor dosis de finasteride (2,5 mg por día) o a la combinación de este tratamiento con un anticonceptivo oral con actividad antiandrogénica (etinil-estradiol y drospirenona)⁷⁸.

La terapia con 5 mg diarios de finasteride por 3 a 6 meses ha demostrado ser útil en el manejo del hirsutismo. Sin embargo, su eficacia es menor cuando se compara con otras terapias antiandrogénicas, como la espironolactona, el acetato de ciproterona o la flutamida^{79,80}.

Metformina

La metformina es una biguanida usada en el síndrome de ovario poliquístico para disminuir la resistencia a la insulina e, indirectamente, disminuir la producción de andrógenos por las células de la teca. Aunque hay datos controversiales, se sugiere que la metformina puede controlar las irregularidades menstruales y la infertilidad, disminuye la tasa de pérdidas fetales en el primer trimestre, disminuye los niveles de hiperinsulinemia en ayunas, la presión arterial y los niveles de LDL, y ayuda a disminuir de peso en pacientes obesas^{26,53}.

Algunos estudios han evaluado la eficacia de la metformina para controlar el hirsutismo⁸¹ y la acanthosis nigricans⁸². Sin embargo, los resultados han sido poco contundentes; por lo tanto, la metformina no se considera como primera línea de tratamiento para estas condiciones⁵³.

Generalmente, la dosis diaria de inicio de la metformina es de 850 mg, que se pueden incrementar hasta una dosis diaria máxima de 2.550 mg²⁶.

La tolerancia a la metformina se ve limitada por los efectos gastrointestinales secundarios. Los pacientes con insuficiencia renal o hepática tienen mayor riesgo de desarrollar acidosis láctica asociada a la metformina, por lo que es prudente evaluar la función renal y hepática antes de comenzar el tratamiento y, luego, continuar

con análisis periódicos anuales. La metformina se debe suspender antes de administrar medios de contraste yodados, de cirugías o del consumo de alcohol. Este medicamento no es teratogénico (categoría B), por lo tanto, se puede continuar su uso durante el embarazo^{4,26,53}.

Algunos autores sugieren que en pacientes con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico que, además, presenten obesidad, hiperinsulinemia en ayunas (insulina mayor de 15 mU/ml, independientemente de su índice de masa corporal), o historia familiar de diabetes mellitus de tipo 2, se debe considerar el tratamiento con sensibilizadores de la insulina, para disminuir el riesgo cardiovascular y la diabetes mellitus⁸³.

Tiazolinedionas

Las tiazolinedionas son sensibilizadoras de la insulina que actúan como agonistas potentes y selectivos del receptor de la proliferación de los peroxisomas gamma activados. Actúan contrarrestando la hiperinsulinemia y la hiperandrogenemia, e induciendo la ovulación⁴.

La troglitazona salió del mercado por su riesgo de hepatotoxicidad. Actualmente, se encuentran en circulación la pioglitazona y la rosiglitazona.

En un estudio que incluyó 96 mujeres, se comparó la efectividad de 4 mg diarios de rosiglitazona contra 850 mg dos veces al día de metformina para controlar el hirsutismo. La mejoría en la escala de Ferriman-Gallwey fue mucho más acentuada en el grupo de la rosiglitazona (39%) que en el grupo de la metformina (19%)⁸⁴. La falta de estudios hace que estos medicamentos no sean de primera elección para controlar las manifestaciones cutáneas del hiperandrogenismo.

Entre los efectos secundarios de las tiazolinedionas se encuentran la ganancia de peso, la hepatotoxicidad y falla cardíaca congestiva⁵³.

Agradecimientos

A Luz Marina Gómez por las fotografías de las figuras 3 y 5.

Referencias

- Essah PA, Wickham EP 3rd, Nunley JR, Nestler JE. Dermatology of androgen-related disorders. *Clin Dermatol.* 2006;24:289-98.
- Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, *et al.* Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:453-62.
- Rosenfield RL. What every physician should know about polycystic ovary syndrome. *Dermatol Ther.* 2008;21:354-61.
- Lee AT, Zane LT. Dermatologic manifestations of polycystic ovary syndrome. *Am J Clin Dermatol.* 2007;8:201-19.
- Stein I, Leventhal M. Amenorrhoea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1935;29:181-5.
- Zawadzki J, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. En: Dunaif A, Givens J, Haseltine F, editors. *Polycystic ovary syndrome.* Boston, MA: Blackwell Scientific; 1992 p. 377-84.
- The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004;19:41-7.
- Lowe P, Kovacs G, Howlett D. Incidence of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome amongst women in Melbourne, Australia. *Aust NZJ Obstet Gynaecol.* 2005;45:17-9.
- Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, *et al.* Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4237-45.
- Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, *et al.* The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* 2009;91:456-88.
- Nisenblat V, Norman RJ. Androgens and polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2009;16:224-31.
- Nam MM, Strauss JF. Genetics of polycystic ovarian syndrome. *Clin Obstet Gynecol.* 2007;50:188-204.
- Urbanec M. The genetics of the polycystic ovary syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3:103-11.
- Unluturk U, Harmanci A, Kocaeft C, Yildiz BO. The genetic basis of the polycystic ovary syndrome: a literature review including discussion of PPARgamma. *PPAR Res.* 2007;2007:1-23.
- Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovarian syndrome: pathophysiology, molecular aspects and clinical implications. *Expert Rev Mol Med.* 2008;10:1-21.
- Taylor AE, McCourt B, Martin KA, Anderson EJ, Adams JM, Schoenfeld D, *et al.* Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2248-56.
- Blank SK, McCartney CR, Helm KD, Marshall JC. Neuroendocrine effects of androgens in adult polycystic ovary syndrome and female puberty. *Semin Reprod Med.* 2007;25:352-9.
- Sagnella F, Apa R, Guido M, Villa P, Spadoni V, Miceli F, Lanzzone A. Suppression and recovery of gonadotropin and steroid secretion by a gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist in healthy women with normal ovulation versus women with polycystic ovary syndrome in the early follicular phase. *Fertil Steril.* 2009;91:1857-63.
- Yildiz BO, Azziz R. The adrenal and polycystic ovary syndrome. *Rev Endocr Metab Disord.* 2007;8:331-42.
- Carmina E, Lobo RA. Prevalence and metabolic characteristics of adrenal androgen excess in hyperandrogenic women with different phenotypes. *J Endocrinol Invest.* 2007;30:111-6.

21. Moran C, Renteria JL, Moran S, Herrera J, Gonzalez S, Bermudez JA. Obesity differentially affects serum levels of androstenedione and testosterone in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2008;90:2310-7.
22. Qu J, Wang Y, Wu X, Gao L, Hou L, Erkkola R. Insulin resistance directly contributes to androgenic potential within ovarian theca cells. *Fertil Steril*. 2009;91:1990-7.
23. Baillargeon JP, Carpentier A. Role of insulin in the hyperandrogenemia of lean women with polycystic ovary syndrome and normal insulin sensitivity. *Fertil Steril*. 2007;88:886-93.
24. van Hooff MH, Voorhorst FJ, Kaptein MB, Hirasings RA, Koppenaal C, Schoemaker J. Polycystic ovaries in adolescents and the relationship with menstrual cycle patterns, luteinizing hormone, androgens, and insulin. *Fertil Steril*. 2000;74:49-58.
25. van Hooff MH, Voorhorst FJ, Kaptein MB, Hirasings RA, Koppenaal C, Schoemaker J. Endocrine features of polycystic ovary syndrome in a random population sample of 14-16 year old adolescents. *Hum Reprod*. 1999;14:2223-9.
26. Mastorakos G, Lambrinoudaki I, Creatsas G. Polycystic ovary syndrome in adolescents: current and future treatment options. *Paediatr Drugs*. 2006;8:311-8.
27. Hart R. PCOS and infertility. *Panminerva Med*. 2008;50:305-14.
28. Navaratnarajah R, Pillay OC, Hardiman P. Polycystic ovary syndrome and endometrial cancer. *Semin Reprod Med*. 2008;26:62-71.
29. Diamanti-Kandarakis E, Panidis D. Unravelling the phenotypic map of polycystic ovary syndrome (PCOS): a prospective study of 634 women with PCOS. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67:735-42.
30. Shumak SL. Even lean women with PCOS are insulin resistant. *BMJ*. 2009;338:b954.
31. 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;22:141-6.
32. Azziz R. The evaluation and management of hirsutism. *Obstet Gynecol*. 2003;101:995-1007.
33. Al Robaee A, Al-Zolibani A, Al Shobaili HA, Aslam M. Update on hirsutism. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat*. 2008;17:103-19.
34. Fassnacht M, Schlenz N, Schneider SB, Wudy SA, Allolio B, Arlt W. Beyond adrenal and ovarian androgen generation: increased peripheral 5 alpha-reductase activity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Meta*. 2003;88:2760-6.
35. Archer JS, Chang RJ. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004;18:737-54.
36. Hatch R, Rosefield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 1981;140:815-30.
37. Falsetti L, Gambera A, Andrico S, Sartori E. Acne and hirsutism in polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine-metabolic and ultrasonographic differences. *Gynecol Endocrinol*. 2002;16:275-84.
38. Karrer-Voegeli S, Rey F, Reymond MJ, Meuwly JY, Gaillard RC, Gomez F. Androgen dependence of hirsutism, acne, and alopecia in women: retrospective analysis of patients investigated for hyperandrogenism. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88:32-45.
39. Walton S, Cunliffe WJ, Keczk K, Early AS, McGarrigle HH, Katz M, Reese RA. Clinical, ultrasound and hormonal markers of androgenicity in acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 1995;133:249-53.
40. Timpatanapong P, Rojanasakul A. Hormonal profiles and prevalence of polycystic ovary syndrome in women with acne. *J Dermatol*. 1997;24:223-9.
41. Henze C, Hinney B, Wuttke W. Incidence of increased androgen levels patients suffering from acne. *Dermatology (Switzerland)*. 1998;196:53-4.
42. Thiboutot D, Gilliland K, Light J, Lookingbill D. Androgen metabolism in sebaceous glands from subjects with and without acne. *Arch Dermatol*. 1999;135:1041-5.
43. Seirafi H, Farnaghi F, Vasheghani-Farahani A, Alirezaei NS, Esfahanian F, Firooz A, Ghodsi SZ. Assessment of androgens in women with adult-onset acne. *Int J Dermatol*. 2007;46:1188-91.
44. Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M, Longo RA. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2-6.
45. Futterweit W, Dunaif A, Yeh HC, Kingsley P. The prevalence of hyperandrogenism in 109 consecutive female patients with diffuse alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 1988;19:831-6.
46. Paus R, Olsen EA, Messenger AG. Hair Growth Disorders. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz ST, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Seventh edition. New York: McGraw Hill; 2008. p. 753-77.
47. Olsen EA, Hordinsky M, Roberts JL, Whiting DA. Dermatologic Consortium for Women's Health. Female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:795.
48. Higgins SP, Freemark M, Prose NS. Acanthosis nigricans: a practical approach to evaluation and management. *Dermatol Online J*. 2008;14:2.
49. Panidis D, Skiadopoulos S, Rouso D, Ioannides D, Panidou E. Association of acanthosis nigricans with insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. *Br J Dermatol*. 1995;132:936-41.
50. Rosenfield RL. Clinical practice. Hirsutism [Comment in: *N Engl J Med* 2006;354:1533-5; author's reply 1533-5]. *N Engl J Med*. 2005;353:2578-88.
51. Bulun SE, Adashi EY. The physiology and pathology of the female reproductive system. En: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. *Williams' textbook of endocrinology*. Tenth edition. Philadelphia: Saunders; 2002. p. 587-664.
52. Balen A. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome: trying to understand PCOS and its endocrinology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004;18:685-706.
53. Lowenstein EJ. Diagnosis and management of the derma-

- tologic manifestations of the polycystic ovary syndrome. *Dermatol Ther.* 2006;19:210-23.
54. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:2694-8.
 55. Porter MB. Polycystic ovary syndrome: the controversy of diagnosis by ultrasound. *Semin Reprod Med.* 2008;26:241-51.
 56. New MI. An update of congenital adrenal hyperplasia. *Ann NY Acad Sci.* 2004;1038:14-43.
 57. Harper JC. Antiandrogen therapy for skin and hair disease. *Dermatol Clin.* 2006;24:137-43.
 58. Sitruk-Ware R. Pharmacological profile of progestins. *Maturitas.* 2008;61:151-7.
 59. Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Garner SE. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;8:CD004425.
 60. George R, Clarke S, Thiboutot D. Hormonal therapy for acne. *Semin Cutan Med Surg.* 2008;27:188-96.
 61. van Vloten WA, van Haselen CW, van Zuuren EJ, Gerlinger C, Heithecker R. The effect of two combined oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea. *Cutis.* 2002;69:2-15.
 62. Batukan C, Muderris II, Ozcelik B, Ozturk A. Comparison of two oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate in the treatment of hirsutism. *Gynecol Endocrinol.* 2007;23:38-44.
 63. Cancer CGoHFIB. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet.* 1996;347:1713-27.
 64. Venturoli S, Marescalchi O, Colombo FM, Macrelli S, Ravaioli B, Bagnoli A, *et al.* A prospective randomized trial comparing low dose flutamide, finasteride, ketoconazole, and cyproterone acetate-estrogen regimens in the treatment of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1304-10.
 65. Sinclair R, Wewerinke M, Jolley D. Treatment of female pattern hair loss with oral antiandrogens. *Br J Dermatol.* 2005;152:466-73.
 66. Barth JH, Cherry CA, Wojnarowska F, Dawber RP. Cyproterone acetate for severe hirsutism: results of a double-blind dose-ranging study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1991;35:5-10.
 67. Franks S, Layton A, Glasier A. Cyproterone acetate/ethinyl estradiol for acne and hirsutism: time to revise prescribing policy. *Hum Reprod.* 2008;23:231-2.
 68. Brown J, Farquhar C, Lee O, Toomath R, Jepson RG. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;CD000194.
 69. Shaw JC. Low dose adjunctive spironolactone in the treatment of acne in women: A retrospective analysis of 85 consecutively treated patients. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:498-502.
 70. Thiboutot D. Acne: hormonal concepts and therapy. *Clin Dermatol.* 2004;22:419-28.
 71. Mùderris II, Bayram F, Güven M. Treatment of hirsutism with lowest-dose flutamide (62.5 mg/day). *Gynecol Endocrinol.* 2000;14:38-41.
 72. Cusan L, Dupont A, Gomez JL, Tremblay RR, Labrie F. Comparison of flutamida and spironolactone in the treatment of hirsutism: a randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 1994;61:281-7.
 73. Carmina E, Lobo RA. Treatment of hyperandrogenic alopecia in women. *Fertil Steril.* 2003;79:91-5.
 74. Falsetti L, Gambera A, Legrenzi L, Iacobello C, Bugari G. Comparison of finasteride versus flutamide in the treatment of hirsutism. *Eur J Endocrinol.* 1999;141:361-7.
 75. Unluhizarci K, Ozel D, Tanriverdi F, Karaca Z, Kelestimur F. A comparison between finasteride, flutamide, and finasteride plus flutamide combination in the treatment of hirsutism. *J Endocrinol Invest.* 2009;32:37-40.
 76. Castelo-Branco C, Del Pino M. Hepatotoxicity during low-dose flutamide treatment for hirsutism. *Gynecol Endocrinol.* 2009;25:419-422.
 77. Price VH, Roberts JL, Hordinsky M, Olsen EA, Savin R, Bergfeld W, *et al.* Falta citar tres autores Lack of efficacy of finasteride in postmenopausal women with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:768-76.
 78. Iorizzo M, Vincenzi C, Voudouris S, Piraccini BM, Tosti A. Finasteride treatment of female pattern hair loss. *Arch Dermatol.* 2006;142:298-302.
 79. Erenus M, Yucelten D, Durmusoglu F, Gürbüz O. Comparison of finasteride versus spironolactone in the treatment of idiopathic hirsutism. *Fertil Steril.* 1997;68:1000-3.
 80. Venturoli S, Marescalchi O, Colombo FM, Macrelli S, Ravaioli B, Bagnoli A, *et al.* A prospective randomized trial comparing low dose flutamide, finasteride, ketoconazole, and cyproterone acetate-estrogen regimens in the treatment of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1304-10.
 81. Kelly CJ, Gordon D. The effect of metformin on hirsutism in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2002;147:217-21.
 82. Wasniewska M, Arrigo T, Crisafulli G, Lombardo F, Messina MF, Salzano G, Valenzise M, De Luca F. Recovery of acanthosis nigricans under prolonged metformin treatment in an adolescent with normal weight. *J Endocrinol Invest.* 2009;32:939-40.
 83. Freemark M, Bursey D. The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes. *Pediatrics.* 2001;107:E55.
 84. Yilmaz M, Biri A, Karakoç A, Törüner F, Bingöl B, Kadir N, Tiras B, Ayvaz G, Arslan M. The effects of rosiglitazone and metformin on insulin resistance and serum androgen levels in obese and lean patients with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2005;28:1003-8.