

Hirsutismo y estados hiperandrogénicos

GUSTAVO ANDRÉS HERNÁNDEZ BECERRA*, GUSTAVO GÓMEZ TABARES**

Definiciones

Las manifestaciones clínicas debidas a un aumento en la acción de los andrógenos en la mujer son un motivo de consulta frecuente para el ginecólogo. Así, se encuentran pacientes que no solo presentan alteraciones fisiológicas, sino también de su imagen corporal y trastornos emocionales secundarios.

Ahora bien, es pertinente clarificar los siguientes términos que a diario se utilizan en forma no adecuada en la práctica clínica:

Hiperandrogenismo: Se define como el exceso en la producción de andrógenos en la mujer y sus manifestaciones clínicas comprenden presencia de hirsutismo, acné, seborrea, trastornos de ciclo menstrual y, menos frecuente, alopecia androgénica, cambios en el timbre de la voz y en el comportamiento sexual, sudoración excesiva, clitoromegalia y aumento en el volumen de los labios mayores.

Hipertrichosis: Es un aumento generalizado del vello del tipo lanugo (vello primario) sin distribución masculina. Es asociado con factores raciales y familiares o secundarios al uso de determinados fármacos. Generalmente ocurre en zonas como antebrazos y piernas, y menos frecuentemente en muslos y tronco. Clínicamente la paciente no lo percibe como molesto. Es independiente de un aumento en el nivel de andrógenos circulantes¹.

Hirsutismo: Se define como exceso de crecimiento de vello corporal en la mujer en zonas consideradas típicamente de implantación androgénica incluyendo zona supralabial, mentón, pabellones auriculares, tórax, abdomen, espalda, glúteos, y cara interior y anterior de los

muslos. El hirsutismo se debe a un exceso de producción de andrógenos o a un aumento del metabolismo cutáneo de los andrógenos. Es un crecimiento excesivo no deseado del vello terminal con un patrón masculino (áreas andrógeno dependientes: cara, tórax, línea media, muslos). El aumento de la actividad androgénica en las glándulas sebáceas y apocrinas puede determinar la aparición del acné vulgar.

Hirsutismo idiopático. Ha sido descrito en aquellas pacientes con hirsutismo clínico que no se puede documentar con sustancias bioquímicas androgénicas corrientes (T, A4, DHEAS). En un porcentaje importante se encuentra 3α - 3β androstendiol glucuronido aumentado.

Hirsutismo familiar. Usualmente genético o racial. Hay componente familiar, con cejas, pestañas y color del cabello prominente y sin signos de disfunción androgénica.

Virilización: Cuadro más grave de hiperandrogenismo: hirsutismo acompañado de aumento de la masa muscular, clitoromegalia, alopecia, engrosamiento de la voz y aumento de la libido, disminución de tamaño mamario (desfeminización).

Los hallazgos que definen las pacientes hiperandrogénicas se caracterizan por la aparición de vello pigmentado y grueso en áreas masculinas y su evaluación se realiza mediante la implementación de la escala de Ferriman Gallwey modificada, asumiendo valores mayores a 8 como anormales. Es importante diferenciar el hirsutismo de la hipertrichosis, que se caracteriza por el crecimiento generalizado de vello sin distribución masculina e independiente de un aumento en el nivel de andrógenos circulantes.

* Residente IV año de Ginecología y Obstetricia. Universidad Libre, Seccional Cali.

** Ginecología Endocrinología. Profesor Titular y Distinguido. Universidad del Valle.

Las causas del hiperandrogenismo pueden ser ováricas o extraováricas y pueden relacionarse con patologías benignas o tumorales; en el 70 a 80 % de los casos el síndrome de ovario poliquístico o *síndrome de ovario androgénico* es el responsable de su presentación, siendo esta última la patología endocrinológica más frecuente en la mujer con una prevalencia de hasta 14 % en la población general como lo veremos más adelante.³²

De acuerdo con la producción androgénica por el ovario, la glándula suprarrenal y la producción periférica se podría decir que los marcadores bioquímicos de hiperandrogenismo ovárico serían la testosterona, el hiperandrogenismo suprarrenal, la DHEAS y el hiperandrogenismo periférico a través del hiperinsulinismo, especialmente el hiperandrogenismo suprarrenal. La androstendiona (A4) se produce en igual cantidad por la glándula suprarrenal y el ovario y se convierte en el plasma en testosterona.

Manifestaciones clínicas del hiperandrogenismo según la edad (Tabla 1)

La producción y/o acción androgénica excesiva se presenta con diferentes signos y síntomas a lo largo de la vida dependiendo de la causa, la edad y el sexo de los pacientes y otras patologías asociadas.

Se manifiesta según la edad:

1. Hipertrofia del clítoris y labios mayores.
2. Hirsutismo.
3. Acné.
4. Seborrea.
5. Infertilidad.
6. Alopecia androgénica.
7. Cambios en el tono de la voz.

Tabla 1.

Feto	Edad prepuberal	Puberal y pospuberal
1. Fetos femeninos 2. (pseudohermafroditismo femenino): • Virilización de los genitales externos. • Desarrollo variable de los conductos de Wolff. • Virilización del cerebro. • Aceleración del crecimiento. 3. Fetos masculinos (virilización): • Aumento del tamaño del pene. • Aceleración del crecimiento.	1. Aceleración del crecimiento. 2. Aceleración de la edad ósea. 3. Hipertrofia muscular. 4. Aumento de la gravedad de la voz. 5. Pubarquia precoz. 6. Cambios de olor corporal. 7. Acné vulgaris. 8. Aumento del peso corporal. 9. Hidroadenitis supurativa. 10. Hipertrofia del clítoris. 11. Aumento del tamaño del pene.	1. Hirsutismo. 2. Acné. 3. Irregularidades menstruales. 4. Atrofia mamaria. 5. Infertilidad. 6. Aumento de la libido.

Fuente: autoría propia.

Fisiología de los andrógenos, producción y transporte

Los andrógenos son secretados por las gónadas y las glándulas suprarrenales en respuesta a la estimulación de la LH (hormona luteinizante) en los ovarios y la ACTH (adrenocorticotropina) en las glándulas suprarrenales.

El mecanismo de producción de los andrógenos es común para estas dos vías. Los esteroides considerados como andrógenos son los siguientes:⁴

- Dehidroepiandrosterona (DHEA).
- Sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS).
- Androstenediona ($\Delta 4$).
- Testosterona (T).
- 5α -dihidrottestosterona (DHT).

Los andrógenos biológicamente activos más importantes son la androsterona y la DHT.

La testosterona y el estradiol viajan en el plasma unidos a la proteína transportadora de hormonas sexuales (SHBG, sex hormone binding globuline).

La fracción libre (la que no se une a la anterior proteína transportadora) de la testosterona entra en los tejidos diana, y la fracción unida a proteínas carece de acción hormonal biológica.

Las concentraciones de proteína transportadora de hormonas sexuales disminuyen en el plasma en situaciones de exceso de andrógenos como medida de compensación; estas situaciones pueden ser la hiperinsulinemia, el hipercortisolismo, el exceso de hormona de crecimiento y la obesidad, aumentando así los niveles plasmáticos de testosterona libre. También en situaciones que alteran la depuración SHBG, como los estados hipotiroideos (aumenta la depuración) o hipertiroides (disminuyen la depuración). Los estrógenos aumentan los niveles de SHBG.¹

La sensibilidad de los receptores de andrógenos de los folículos pilosos varía de acuerdo con la localización anatómica, existiendo manifestaciones clínicas no constantes debidas al exceso de andrógenos. Figura 1 y 2.

La testosterona es transportada por la globulina fijadora de hormonas sexuales SHBG (del inglés Sex Hormone Binding Globulin), es una glucoproteína que se fija a las hormonas sexuales, específicamente a la testosterona y el estradiol. El 80 % de testosterona se encuentra unida a SHBG, el 19 % a otras proteínas como la albúmina y otros globulinas (no acción hormonal), y el 1 %, que viaja libre, es el que ejerce los efectos en el tejido diana.²

Las concentraciones de proteína transportadora de hormonas sexuales disminuyen en el plasma en situaciones de exceso de andrógenos como medida de compensación. Estas situaciones pueden ser la hiperinsulinemia, el hipotirodismo, el uso de corticoides, el hipercortisolismo, el exceso de hormona de crecimiento (GH) y la obesidad, aumentando así los niveles plasmáticos de testosterona libre. Los estrógenos y las hormonas tiroideas aumentan los niveles de SHBG. De esta manera tenemos situaciones que disminuyen la SHBG más testosterona libre y más efecto en el tejido diana.

La resistencia a la insulina con hiperinsulinemia compensatoria genera como resultado el aumento excesivo de peso y puede resultar en la supresión de la SHBG a nivel hepático, produciendo elevación de la testosterona libre biológicamente activa y ocasionando como manifestación final el hirsutismo.

Hirsutismo: clasificación clínica y escalas utilizadas

Como ya lo mencionamos, se define como el crecimiento excesivo del vello terminal facial y en el cuerpo, en el cuello y la parte baja del abdomen con un patrón de distribución masculino. Ocurre en el 70% de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico/androgénico. El pelo nace del folículo piloso, que es un órgano dinámico que tiene la capacidad de regenerarse; el ciclo del cabello se compone de eventos repetitivos rítmicos de crecimiento, regresión y remodelación tisular. En el hirsutismo hay prolongación de la fase de crecimiento del pelo (anágena) y se observa cuando el vello se convierte en pelo terminal. Figura 3.

El grado de hirsutismo puede estar influenciado por la actividad relativa de la enzima 5α -

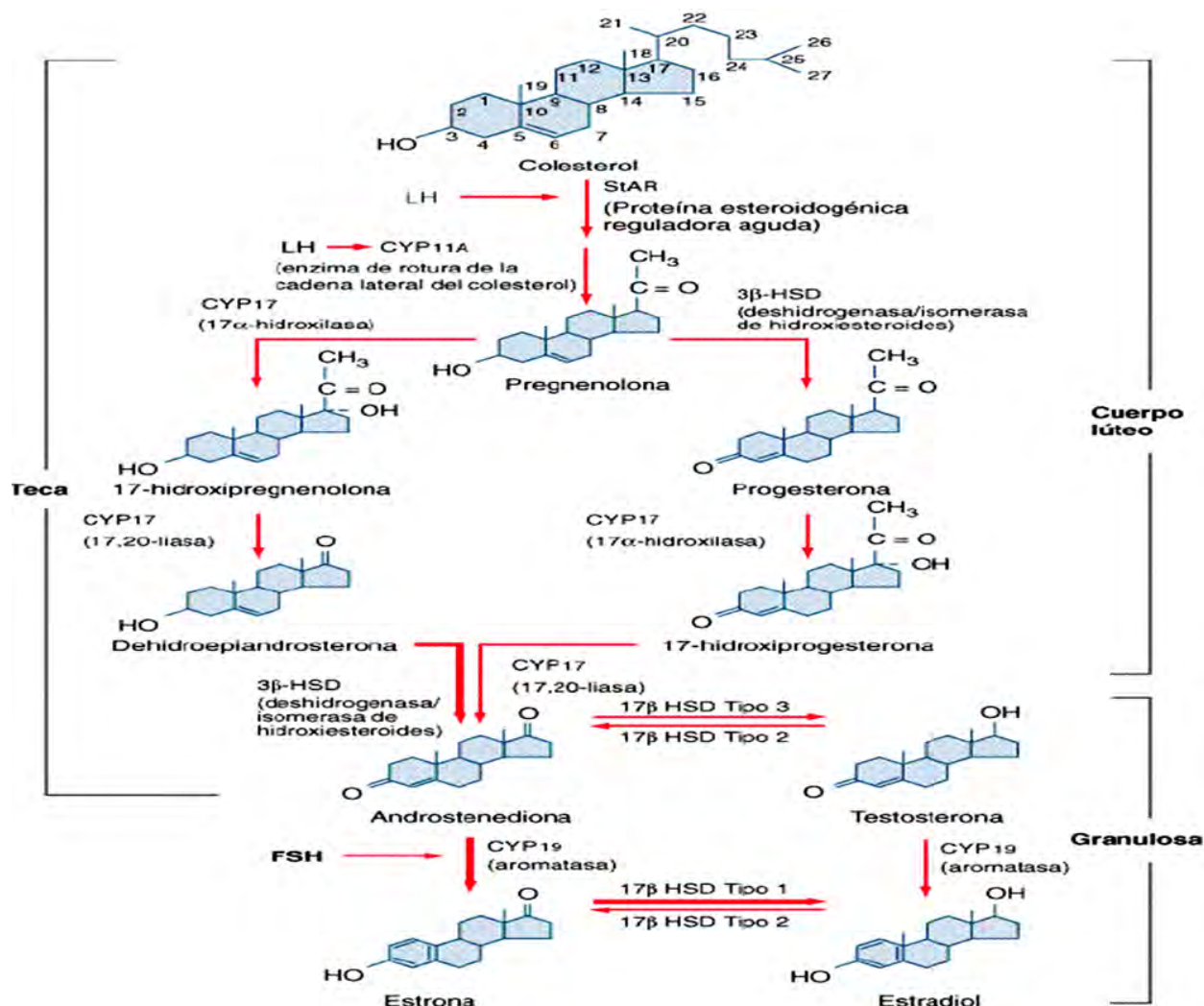


Figura 1. Biosíntesis esteroidea ovárica. Enzimas involucradas

Fuente: Tomado de Gómez G. Endocrinología reproductiva e infertilidad. Ed. Katorce, 2000.

- 3β-HSD2: 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2;
- 17β-HSD1: 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1;
- 17β-HSD3: 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 3;
- 17OH-pregnenolona: 17-hidroxipregnenolona;
- 17OH-progesterona: 17-hidroxiprogesterona;
- 18OH-corticosterona: 18-hidroxicorticosterona;
- CYP11A: colesterol desmolasa;
- CYP11B1: 11β-hidroxilasa;
- CYP11B2: aldosterona sintetasa;
- CYP17: 17β-hidroxilasa/17,20-desmolasa;
- CYP19: aromatasa;
- CYP21: 21-hidroxilasa;
- DHEA: dehidroepiandrosterona;
- DHEA-S: dehidroepiandrosterón sulfato;
- DHT: 5α-dihidrotestosterona;
- DOC: deoxicorticosterona;
- StAR: proteína reguladora aguda de la esteroidogénesis.

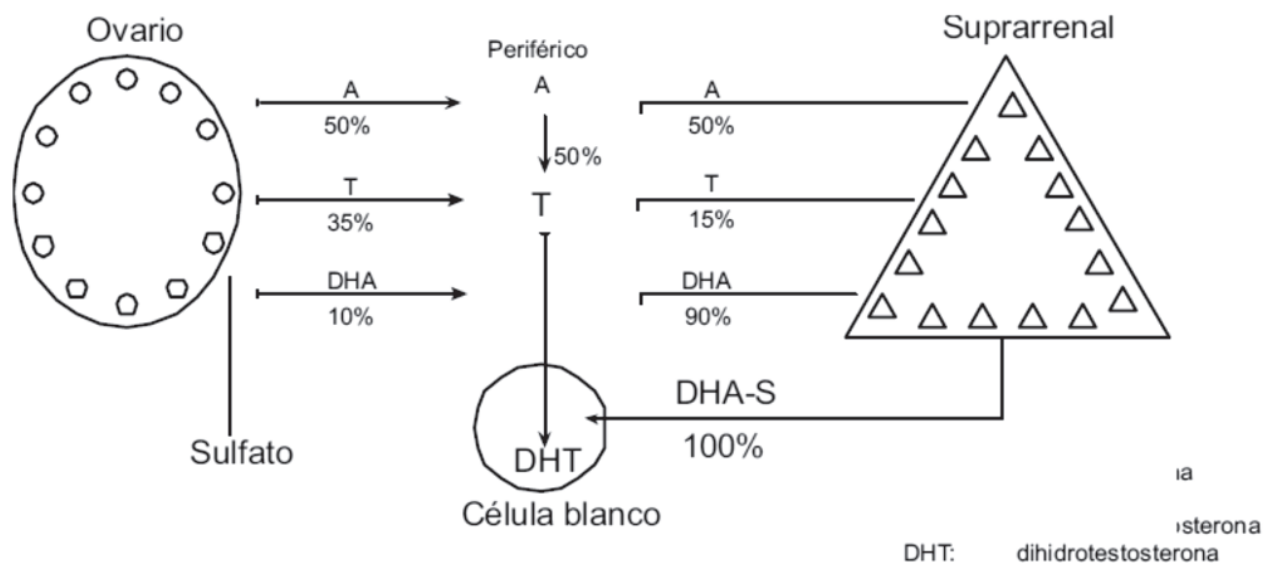


Figura 2. Producción de andrógenos. Al final T, DHEAS y A actúan a través del receptor de DHT

Fuente: Tomado de Gómez G. Endocrinología reproductiva e infertilidad. Ed. Katorce, 2000.

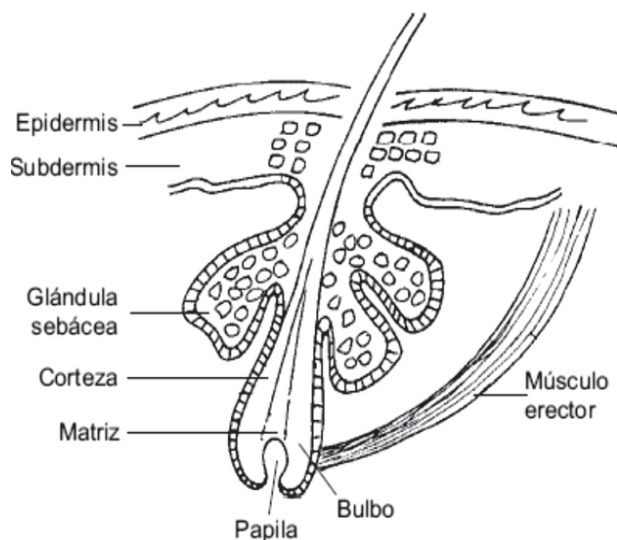


Figura 3. Folículo piloso.

Fuente: Tomado de Gómez G. Endocrinología reproductiva e infertilidad. Ed. Katorce, 2000.

reductasa que convierte la testosterona en dihidrotestosterona (DHT), que es un metabolito activo. Existen diferencias étnicas y genéticas en la actividad de esta enzima, que puede modificar el grado de hirsutismo. Este puede estar acompañado de alopecia androgénica, con un patrón progresivo de pérdida de cabello debido al efecto en los folículos pilosos.³

Clasificación clínica del hirsutismo

El estándar de oro para la evaluación del hirsutismo es la puntuación de Ferriman-Gallwey.⁴ Incluye puntuaciones de 9 de las 11 áreas del cuerpo: labio superior, mentón, pecho, parte superior y baja de la espalda, parte superior e inferior del abdomen, brazo, antebrazo, muslo y porción inferior de la pierna (figura 4).

Si el crecimiento de pelo terminal en el área examinada no está presente se da un puntaje de:

0. Si es mínimo.
1. Más que mínimo pero no equivalente a un hombre adulto.
2. Equivalente a un hombre adulto.
3. Equivalente a hombres adultos sanos bien virilizados.

Puntuación Hirsutismo: Leve: 0-15, Moderado: 16-25, Grave: por encima de 25 (puntaje máximo de 36).

El examen de solo el mentón y el abdomen es un método de cribado simple y fiable para detectar el hirsutismo (Figura 5). Por otra parte, la reducción del número de zonas del cuerpo evaluadas puede aumentar la disposición de los participantes del estudio o pacientes a ser eva-

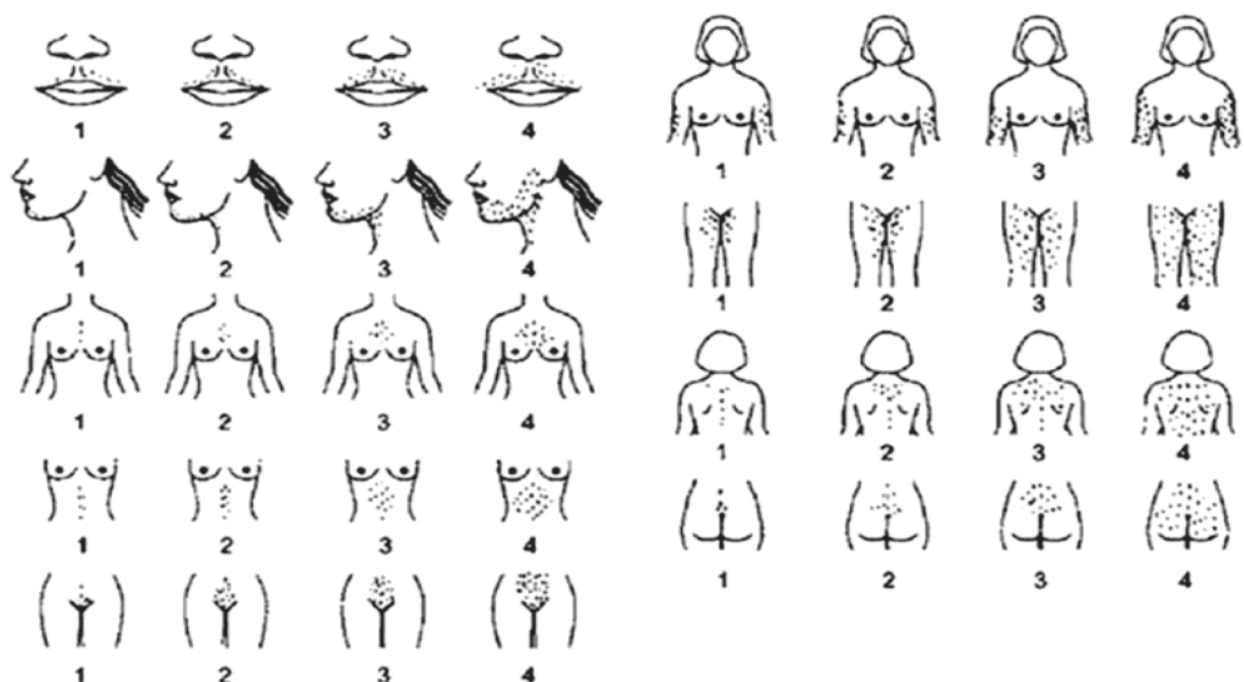


Figura 4. Se prefieren las escalas visuales estandarizadas al evaluar el hirsutismo, como la puntuación de Ferriman Gallwey modificada.³⁷

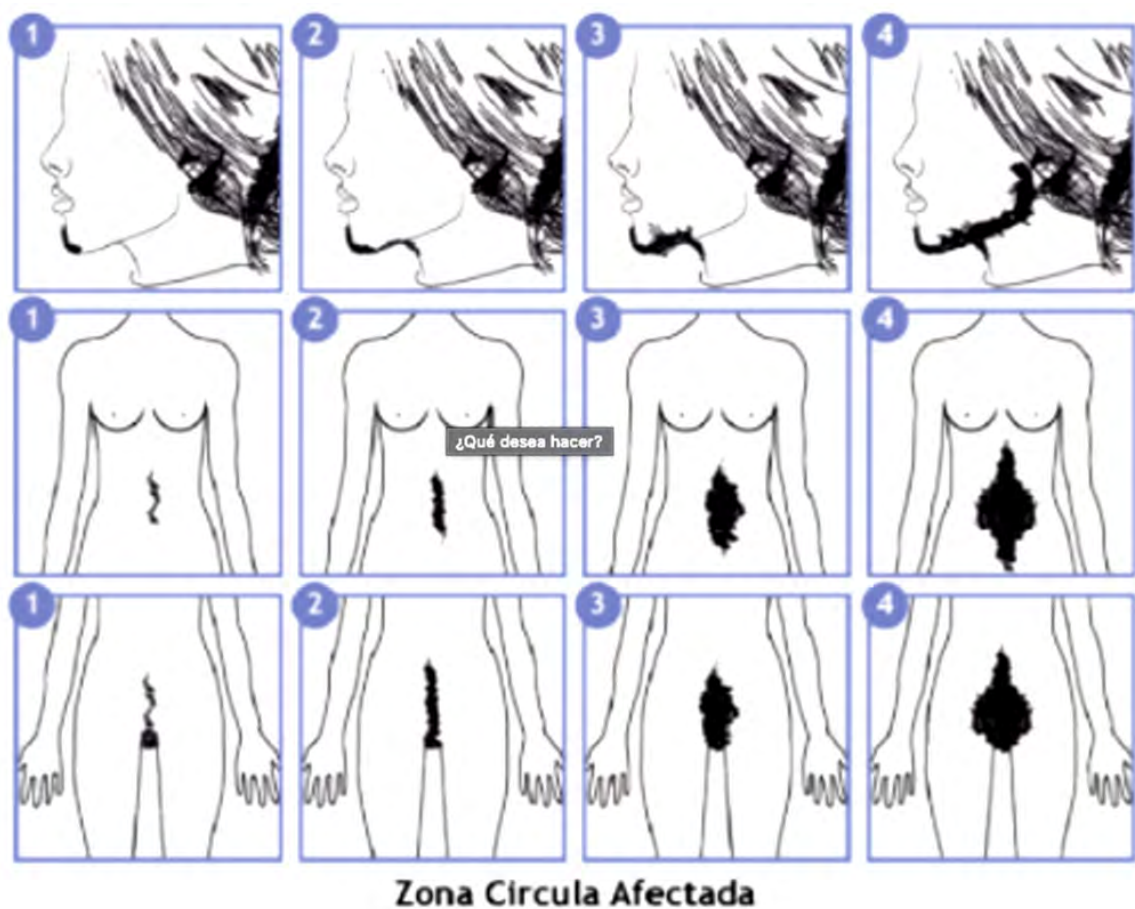


Figura 5. Puntaje de FG modificado.³⁸

luados. Al simplificar el método de evaluación y al reducir el número de zonas del cuerpo evaluadas, el potencial de error y la variabilidad entre observadores puede reducirse.

Causas de hiperandrogenismo

Se clasifican según el mecanismo fisiopatológico que lo origina, de la siguiente manera:^{5,6}

- Aumento en la producción endógena (secreción directa por gónadas y/o suprarrenales: o conversión periférica).
- Alteración en el transporte (la disminución de la SHBG incrementa los niveles de la testosterona libre).
- Bloqueo de su transformación en estrógenos (carencia de aromatasas).
- Alteración en la respuesta final (aumento de la actividad enzimática de la 5-alfa-reductasa y/o aumento en la sensibilidad del receptor androgénico).
- Administración de andrógenos exógenos.

Según el origen de la excesiva producción en (ver tabla 2):

Hiperandrogenismo no ovárico

Pubarquia o Adrenarca prematura: Se caracteriza por la aparición de vello púbico antes de los 8 años en las niñas y antes de los 9 años en niños. Es secundaria al aumento de la producción de andrógenos.⁴ Está asociada a aparición de vello axilar, acné y aumento del olor corporal. La edad ósea corresponde al crecimiento lineal de los pacientes. Los andrógenos suprarrenales están elevados, principalmente DHEA-S (dehidroepiandrosterona sulfato). Puede acompañarse de aceleración del crecimiento y edad ósea adelantada.

Hay aumento de los niveles séricos de insulina por disminución de los niveles plasmáticos de IGFBP-1 (proteína ligadora del factor de crecimiento similar a la insulina-1) y SHBG (proteína transportadora de hormonas sexuales). Hasta el 10 a 20 % de estos pacientes presentan síndrome de ovario poliquístico/androgénico⁷

Tabla 2. Causas de hiperandrogenismo.

Hiperandrogenismo adrenal funcional	Hiperandrogenismo gonadal funcional
1. Adrenarquia prematura. 2. Adrenarquia exagerada/desregulada. 3. Hiperplasia adrenal congénita (HAC). 4. Síndrome de Cushing. 5. Hiperprolactinemia. 6. Alteraciones en la acción y/o metabolismo del cortisol.	1. Hiperandrogenismo ovárico funcional: • Trastornos de virilización extraováricos. • Defectos de esteroidogénesis ovárica. • Desregulación de la 17α-hidroxilasa/17,20 liasa. 2. Elevación de LH. 3. LH potenciada: • Hiperinsulinismo. • Hormona del crecimiento. • Atresia folicular. 4. Intersexos.
Sobreproducción periférica de andrógenos	Hiperandrogenismo tumoral
1. Obesidad. 2. Idiopática.	1. Tumores adrenales. 2. Tumores ováricos. 3. Tumores secretores de gonadotropinas.

Fuente: autoría propia.

Hiperplasia suprarrenal congénita: La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) reúne una serie de trastornos de herencia recesiva que resultan de mutaciones que reducen parcial o completamente la actividad de enzimas involucradas en la síntesis de esteroides suprarrenales y ováricos. En deficiencias de 21-hidroxilasa, 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, 11 β -hidroxilasa, la síntesis de cortisol se traduce en un aumento de la secreción de ACTH, produciendo secreción excesiva de andrógenos suprarrenales.⁵ El 95% de los trastornos se debe a deficiencia de 21-hidroxilasa que produce aumento de la 17-hidroxiprogesterona y de andrógenos, y deficiencia de glucocorticoides y mineralocorticoides. En este síndrome se presenta virilización y aceleración de la edad ósea, y el diagnóstico diferencial se realiza determinando los niveles y después de estímulo con 1-24 ACTH de la concentración de 17-hidroxiprogesterona sérica. El compromiso enzimático en la hiperplasia suprarrenal congénita está dado en un 95% por la afectación de la 21 alfa hidroxilasa, y 10 % por la 11 beta hidroxilasa.

Hiperandrogenismo no ovárico

Síndrome de Cushing: Patología que se presenta con manifestaciones biológicas y químicas derivadas de la exposición a concentraciones persistentemente elevadas de glucocorticoides; puede cursar con desarrollo sexual prematuro, hirsutismo, acné e irregularidades del ciclo menstrual. El hirsutismo asociado a virilización es un marcador de exceso androgénico y obliga a descartar tumores suprarrenales secretores de glucocorticoides y andrógenos. La principal causa del síndrome es la administración exógena de esteroides; mientras que el síndrome de Cushing endógeno hace referencia a aumento de cortisol, ACTH y CRH.⁶

Tumores suprarrenales productores de andrógenos: Son muy raros; en las niñas hay virilización y clitorimegalia. El inicio de los síntomas es rápido, en momentos diferentes de la menarquia y con rápida progresión. Los carcinomas son de mayor tamaño que los adenomas y tienen gran mortalidad. Los carcinomas de la cortical suprarrenal tienen niveles elevados de dehidroepiandrosterona y testosterona, y se asocian al síndrome de

Beckwith-Wiedemann y Li-Fraumeni. Se diagnostica por tomografía o RNM, y el tratamiento es quirúrgico.

Resistencia a los glucocorticoides: Alteración del receptor de los glucocorticoides que altera su función en los tejidos diana. Hay aumento de la producción de ACTH y secreción de cortisol y andrógenos suprarrenales. Es un defecto heredado autosómico dominante. Se caracteriza por niveles elevados de cortisol con ausencia de manifestaciones de síndrome de Cushing.⁷

Hiperandrogenismo ovárico

Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) o Síndrome de Ovario Androgénico (SOA).

Se define como un trastorno multifactorial, complejo, genético y endocrino que se caracteriza por trastornos menstruales y/o anovulación, hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico y/o micropoliquistosis ovárica.⁸

Epidemiología

La prevalencia mundial de SOP/SOA va de 4 a 21 % en función de los criterios diagnósticos utilizados. Las variaciones en la prevalencia dentro de la misma definición en todos los países pueden ser explicadas en parte por las diferencias étnicas, por la variedad de enfoques utilizados para definir la población de estudio y la aplicación de diferentes métodos para evaluar las características clave del SOA. Los resultados de los estudios epidemiológicos del SOA dependen en gran medida de cómo se definieron la población estudiada y los fenotipos del SOA. Puede encontrarse hasta en un 35 % de las mujeres con amenorrea secundaria y 80 a 90% de las pacientes con oligomenorrea, en el 75 % de las pacientes que consultan por infertilidad por anovulación y en un 25 % en mujeres normales asintomáticas existe una tendencia familiar presentándose en el 32 % de las hermanas de pacientes con este diagnóstico, y en el 24 % de sus madres.⁹

Fisiopatología

El aumento de andrógenos está relacionado con aumento de la hormona luteinizante (LH), y una capacidad mejorada de las células de la teca que impulsa la producción y el exceso de

andrógenos ováricos. Hay secreción irregular de la GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas) con aumento de la pulsatilidad, lo que ocasiona aumento de la LH. Este aumento de los andrógenos está asociado con obesidad androide, depósitos de grasa visceral y dislipidemia, lo cual contribuye a la resistencia a la insulina. La hiperandrogenemia, la obesidad y la hiperinsulinemia disminuyen la proteína globulina fijadora de hormonas sexuales, produciendo aumento de la testosterona bioactiva. El aumento de andrógenos se traduce en un aumento de estrógenos con un estro persistente que lleva a un aumento de LH y una disminución de FSH que, como resultado, no estimula el crecimiento folicular con detención en diferentes etapas de

su crecimiento con efecto morfológico directo sobre el ovario, produciendo aumento del número de los folículos, y aumentando la respuesta de las células de la granulosa a la hormona folículo estimulante, FSH³². Figura 6.

Las células de la teca son la principal fuente ovárica de andrógenos en este síndrome; además, estas células muestran una mayor capacidad de respuesta a la LH. Las influencias ambientales también juegan un papel importante en las disfunciones multisistémicas como son la obesidad, la alteración dinámica de la gonadotropina, la producción excesiva de andrógenos y la resistencia a la insulina que se presentan como las principales características de la enfermedad. Tabla 3.

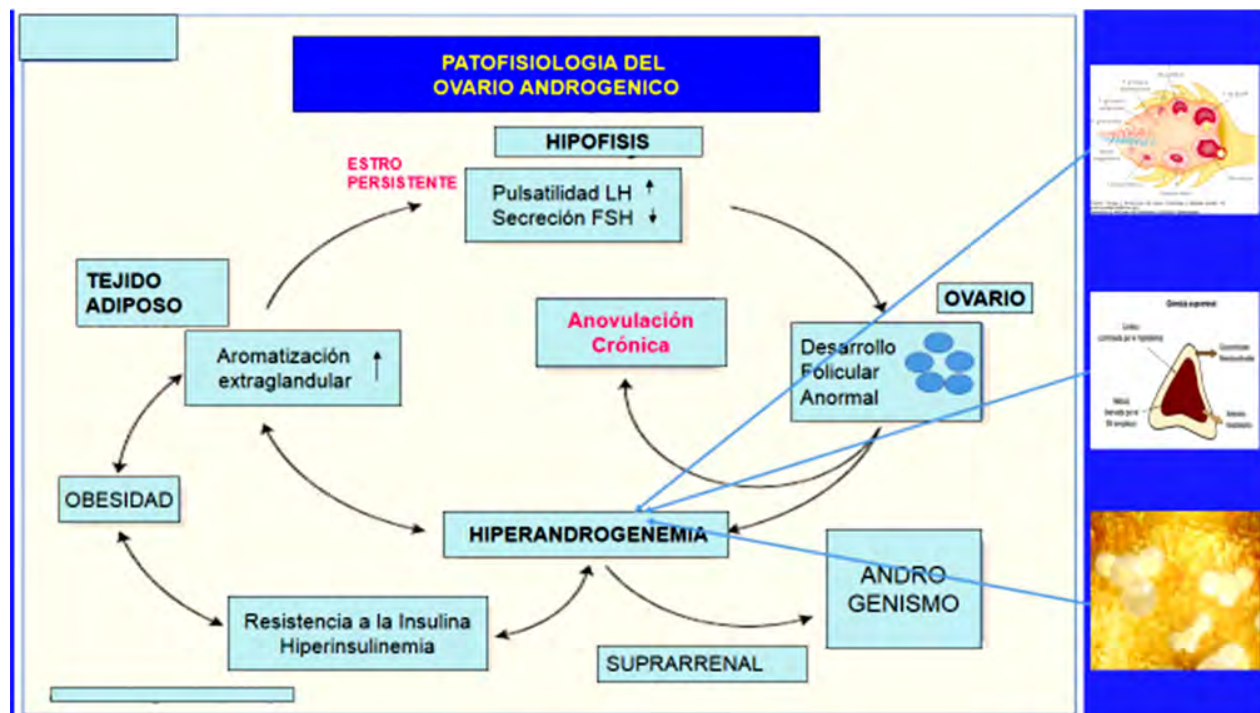


Figura 6. Fisiopatología de la micropoliquistosis del SOA.

Fuente: Tomado de Gómez G. Endocrinología reproductiva e infertilidad. Ed. Katorce, 2000.

Tabla 3. Principales características del SOP/SOA.

Disfunción endocrina	Disfunción reproductiva	Disfunción metabólica
Hipersecreción LH Disminución de FSH Hiperandrogenismo	Trastorno menstrual Dinámica folicular anormal Infertilidad Dislipidemia	S. metabólico Resistencia a la insulina ECV DM2

Fuente: autoría propia.

En la mujer con SOA la disminución de la sensibilidad del generador de pulsos de GnRH a la inhibición por retroalimentación de esteroides ováricos genera una rápida frecuencia de pulsos de GnRH en favor de la secreción de LH que puede tener efectos perjudiciales en la maduración de los oocitos, la fecundación, el embarazo y las tasas de aborto involuntario.

La disminución de la producción de FSH causa arresto folicular, aumento de los niveles de inhibina e incremento persistente de estrógenos. El aumento de los niveles de LH da como resultado hiperandrogenismo asociado a concentraciones elevadas de 17-hidroxiprogesterona, androstenediona y testosterona.

Las mujeres con síndrome de ovario poliquístico/androgénico presentan disfunción reproductiva. Existen diferentes teorías de alteración de la función ovárica como son hipersecreción de LH, hiperandrogenemia, hiperinsulinemia, obesidad, disminución del activador del plasminógeno tisular y disfunción de la actividad endotelial, las cuales están relacionadas entre sí y se asocian a la anovulación y la alteración endometrial.

El SOA es probablemente la causa más común de infertilidad por anovulación; se ha asociado con un mayor riesgo de aborto involuntario después de una concepción espontánea o asistida, con una mayor incidencia de abortos espontáneos en el primer trimestre (25-73 %) y con anomalías de la secreción de LH hasta en el 81 % de las mujeres causando pérdida fetal recurrente. En las mujeres que tenían abortos involuntarios recurrentes, con o sin síndrome de ovario poliquístico, se han observado niveles mayores de andrógenos.¹⁰

La irregularidad menstrual es la presentación ginecológica más común de este síndrome; la oligomenorrea se observa en aproximadamente 85 a 90 % de las mujeres con SOA, mientras que hasta un 30 a 40 % de las pacientes presentan amenorrea.

La disminución en los niveles de FSH produce la detención del crecimiento folicular; y la producción en exceso de estrógenos e inhibina B por múltiples folículos pequeños puede inhibir la

secreción de FSH lo suficiente como para evitar la selección de un folículo dominante, lo cual contribuye al deterioro del desarrollo folicular.

La resistencia a la insulina (71 %) es la más común de las alteraciones metabólicas encontradas en las pacientes con SOA, seguida de la obesidad (52 %) y la dislipidemia (46,3 %), con una incidencia de 31,5 % para el síndrome metabólico. Los principales factores de riesgo que llevan a síndrome metabólico son la inactividad física y una dieta aterogénica, teniendo como característica clínica la obesidad abdominal o la adiposidad.

La resistencia a la insulina es fundamental en la patogénesis del SOA; es un precursor de la diabetes mellitus y además es uno de componentes del síndrome metabólico; se presenta en el 50 al 70 % de las pacientes con este trastorno endocrino y contribuye al hiperandrogenismo disminuyendo las SHBGs y estimulando la producción de LH.

La dislipidemia se presenta en el 85 % de las mujeres con SOA y se caracteriza por la elevación del colesterol total y las lipoproteínas de baja densidad (LDL), los triglicéridos, y una disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). La obesidad es otro factor que está presente en por lo menos el 50% de las mujeres con SOP y contribuye a la resistencia de la insulina y el hiperandrogenismo; de hecho, se ha demostrado en los estudios que la obesidad abdominal es un predictor independiente del paso de la normoglicemia a la intolerancia a la glucosa o DM2.

El SOA se asocia con un riesgo 50 % mayor de enfermedad cardíaca coronaria en comparación con mujeres sanas de la misma edad. Los factores de riesgo cardiovasculares asociados incluyen resistencia a la insulina, obesidad central, hipertensión arterial, dislipidemia, hiperhomocisteinemia, aumento del grosor del endotelio y deterioro de la elasticidad vascular. Un marcador que ha demostrado ser predictor de eventos vasculares agudos como el infarto agudo de miocardio o la enfermedad cerebrovascular es la proteína C altamente específica, la cual ha estado más elevada en pacientes con SOA.¹¹⁻¹⁷

Diagnóstico

En el consenso de expertos de la Sociedad Europea de la Reproducción Humana y Embriología y la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva realizado en Rotterdam en el 2003 se incorpora la morfología ovárica como criterio diagnóstico del SOP/SOA, definiéndola como la presencia de 12 o más folículos de 2 a 9 mm de diámetro o un volumen ovárico mayor a 10 ml en uno o ambos ovarios. Además, sugirió el diagnóstico en mujeres que cumplan 2 de los siguientes criterios:

1. Hiperandrogenismo clínico o bioquímico.
2. Oligomenorrea o amenorrea.
3. Morfología de ovario micropoliquístico.

Debe recordarse que la hiperinsulinemia, la hemorragia uterina anormal y la infertilidad son trastornos muy frecuentemente asociados con este síndrome, pero no se consideran criterios diagnósticos. Tabla 4.

HA hiperandrogenismo; DO disfunción ovulatoria; mPCO micropoliquistosis morfológica.

SOP/SOA clásico: fenotipos A y B

- Están asociados con la disfunción menstrual más pronunciada.
- Mayores aumentos en los niveles de insulina.
- Tasas más altas de resistencia a la insulina.
- Mayor riesgo de síndrome metabólico.
- Mayor índice de masa corporal y mayor prevalencia de la obesidad.
- Formas más graves de la dislipidemia aterogénica.
- Riesgo incrementado de esteatosis hepática.

SOP/SOA ovulatorio: fenotipo C.

- Niveles intermedios de andrógenos séricos, insulina, lípidos aterogénicos, puntuaciones de hirsutismo y prevalencia del síndrome metabólico, en comparación con los pacientes con “fenotipo clásico”. Los fenotipos SOP/SOA no hiperandrogénicos.
- Las diferencias en los patrones de ovulación entre los grupos pueden ser explicadas en parte por las diferencias entre los niveles de insulina y la distribución de tejido adiposo.

SOP/SOA no hiperandrogénico: fenotipo D.

- En la mayoría de los estudios, los pacientes con síndrome de ovario poliquístico no hiperandrogénico tenían el grado más leve de las enfermedades endocrinas y la disfunción metabólica y la menor prevalencia de síndrome metabólico.
- El número de mujeres con ciclos regulares alternados con ciclos irregulares fue más alto en mujeres con fenotipo D.

Distribución de los fenotipos

En general, los datos publicados indican que más de la mitad de los pacientes con SOP/SOA identificados dentro del contexto clínico pertenecían al fenotipo A, mientras que los otros tres fenotipos (es decir, B, C y D) tienen casi la misma prevalencia.

Desafortunadamente, existen pocos datos sobre la distribución de fenotipos en mujeres con síndrome de ovario poliquístico.

Los pocos estudios que han informado recientemente acerca de la distribución de fenotipos SOP/SOA según Rotterdam sugieren que

Tabla 4. Combinaciones (en paréntesis) de variables para diagnóstico de SOP/SOA de acuerdo con NIH-Rotterdam-Sociedad Exceso de Andrógenos.

Variable	NIH (2)	ROTTERDAM (4)	AE Y PCO (3)
Combinaciones Con criterios para SOP/SOA	1. HA + DO 2. HA+DO+MpcO	1. HA+DO+mPCO 2. HA+DO 3. HA+ mPCO 4. DO+mPCO	1. HA+DO+mPCO 2. HA+DO 3. HA+ mPCO

HA: hiperandrogenismo. **DO:** disfunción ovulatoria. **mPCO:** micropoliquistosis ovárica.

aproximadamente dos tercios de los pacientes con SOP/SOA identificados entre las poblaciones se pueden clasificar como fenotipos B y C, mientras que el fenotipo A y el D son casi igualmente infrecuentes.

Exámenes complementarios

Los exámenes sugeridos al evaluar una paciente con sospecha de síndrome de ovario poliquístico androgénico y que ayudan a establecer el diagnóstico diferencial con otras causas de hiperandrogenismo son FSH, LH, estradiol, prolactina, TSH, 17-OH progesterona, y DHEA-S cuando se sospecha un tumor suprarrenal. Adicionalmente se debe realizar ecografía pélvica transvaginal para verificar los hallazgos ecográficos descritos. La prueba de SHBG, albúmina y testosterona libre se realizaría con el objetivo de calcular el índice androgénico.¹²

Tratamiento

El enfoque terapéutico variará en función del deseo reproductivo de la paciente:

Tratamiento de SOA en pacientes sin deseos de fertilidad

Cuando la paciente no presenta deseo reproductivo a corto o mediano plazo los objetivos fundamentales del tratamiento son la restauración de los ciclos menstruales y la corrección de los efectos hiperandrogénicos sobre la piel y el folículo pilosebáceo. En este punto, los tratamientos irán dirigidos a dos niveles: general y local. Tratamientos sistémicos-farmacológicos (general). Como en todas las patologías el tratamiento debe ir dirigido al origen del hiperandrogenismo como causa principal del síndrome.¹³

Tratamientos sistémicos-farmacológicos

Anticonceptivos: Los anticonceptivos orales constituyen la primera opción para el tratamiento del SOA cuando se determina que el origen del hiperandrogenismo es ovárico.¹⁴

La combinación de estrógenos y progesterona reduce la secreción de gonadotrofinas y la secreción ovárica de andrógenos, incrementa la SHBG disminuyendo la testosterona libre, adi-

cional y concomitantemente inhibe la producción adrenal de andrógenos al inhibir LH y bloquea los receptores androgénicos. Es necesario tener siempre presente que el uso de ACO no constituye una terapia curativa, por ello al suspenderlos generalmente recidivará el hiperandrogenismo y la anovulación¹⁵.

Entre sus ventajas que lo hacen la primera opción de tratamiento se puede mencionar que asociados con algún antiandrógeno, evitan el embarazo y el déficit de virilización de fetos masculinos expuestos a dichos fármacos, o a los inhibidores de la 5- α reductasa. Además de impedir los trastornos menstruales que pueden producir, por ejemplo la espironolactona. Mientras algunos autores consideran que es una terapia que debe ser mantenida crónicamente en pacientes sin deseo de fertilidad, minimizando las complicaciones metabólicas, otros advierten sobre el incremento de la resistencia insulínica como la complicación a largo plazo, que puede dar lugar a diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular. Por lo cual debe vigilarse la aparición de disminución de la sensibilidad insulínica y alteración del perfil lipídico; siempre teniendo en cuenta la adecuada elección del progestágeno.¹⁶

Se utilizará la combinación de estrógenos con un progestágeno antiandrógeno (acetato de ciproterona, dienogest y drospirenona) o androgénicamente y metabólicamente neutros (gestodeno, desogestrel, norgestimato).¹⁷

Antiandrógenos

La elección del antiandrógeno depende de cada caso en particular, tomando en cuenta el mecanismo de acción y los efectos adversos de cada droga. Los dos primeros son muy efectivos en suprimir la hiperandrogenemia, mientras que la flutamida y el finasteride son efectivos como bloqueadores periféricos de la acción androgénica, pero no modifican el nivel de andrógenos. Los antiandrógenos, sin excepción, están contraindicados en el embarazo, ya que pueden provocar feminización de un feto masculino. Por lo tanto, deben usarse en combinación con un método anticonceptivo en aquellas pacientes que tienen actividad sexual. La asociación de un antiandrógeno con un anticonceptivo oral potencia el efecto antiandrógeno.

- Espironolactona: Es un antagonista puro de la aldosterona, utilizado como diurético en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial leve; ejerce su efecto en la hipertensión arterial porque inhibe al citocromo P-450c17, necesario para la síntesis de andrógenos a nivel ovárico y suprarrenal. Además, inhibe la acción de la DHT al ocupar sus receptores.¹⁸
- Flutamida: Es un potente antiandrógeno con propiedades no esteroideas, sin acción estrogénica, progestacional, glucocorticoide o antigonadotropa. Su mecanismo de acción fundamental también es múltiple: inhibición competitiva de los andrógenos en su receptor periférico, inhibición significativa de la actividad de la 17-20 desmolasa suprarrenal e inhibición selectiva de la secreción de la DHEA-S (90-95 % de origen suprarrenal). Es más eficaz que la espironolactona, aunque puede requerir tratamiento estrógeno/progesterona adicional para el mantenimiento del ciclo. Puede producir daño hepático, a veces considerable.¹⁹
- Finasteride: Es un inhibidor selectivo de la 5 α reductasa (usado habitualmente en patología prostática). Se lo utiliza asociado con anticonceptivos orales para el mantenimiento del ciclo. Tiene su indicación fundamental en el hirsutismo idiopático-heredoconstitucional.²⁰

Progestágenos antiandrogénicos

Se utilizan en combinación con un estrógeno. Ellos son los siguientes:

- El acetato de ciproterona (ACP): Su acción antigonadotrópica da lugar a una disminución de la síntesis de testosterona por el testículo en el varón y de producción de andrógenos por las células de la teca en las mujeres, y por lo tanto a una reducción de los niveles séricos de testosterona. El efecto antigonadotrópico de acetato de ciproterona también se produce cuando se administra en combinación con agonistas de GnRH. El incremento inicial de testosterona provocado por la administración de este grupo de medicamentos se reduce por la administración de acetato de ciproterona. En la mujer disminuye el hirsutismo, reduciéndose también la alopecia androgenética y la hiperfunción de las glándulas sebáceas. Durante el tratamiento se inhibe la ovulación²¹. Importante saber su acción a nivel del folículo inhibiendo la 3 α - β androstendiol glucuronido actuando como antihirsutismo.
- Dienogest: Es un derivado de la nortestosterona sin actividad androgénica mineralocorticoide ni glucocorticoide significativa *in vivo* y con actividad antiandrogénica de aproximadamente un tercio de la del acetato de ciproterona. Se une al receptor de la progesterona del útero humano con solo 10 % de la afinidad relativa de la progesterona, a pesar de lo cual tiene un intenso efecto progestágeno *in vivo*²². Figura 7.
- Drospirenona: Es un derivado de la 17 α espironolactona. Además de su acción antiandrogénica, tiene actividad antimineralocorticoide a las dosis utilizadas habitualmente en todos los casos. No debe esperarse respuestas clínicas en periodos inferiores a 6 a 9 meses, en los casos de hirsutismo. Se obtiene una respuesta más rápida en los casos de acné y seborrea.²³

Tratamiento local cosmético

Puede utilizarse en forma aislada o en combinación con los tratamientos sistémico-farmacológicos. Los métodos de remoción directa del pelo pueden ser temporales o permanentes. Los métodos permanentes incluyen fotodepilación y electrolisis. Los temporales son cera, aclarado del pelo, afeitar y agentes depiladores químicos.²⁴

1. *Eflornitina*: Es un agente para reducir el vello facial inhibidor de la ornitina descarboxilasa. Se aprobó en Estados Unidos en forma de crema 13,9 %. Estudios preliminares indican que la utilización de productos tópicos como la eflornitina puede prolongar los periodos de remisión y reducir las necesidades de reiniciar la terapéutica con antiandrógenos. Debe usarse como adyuvante del

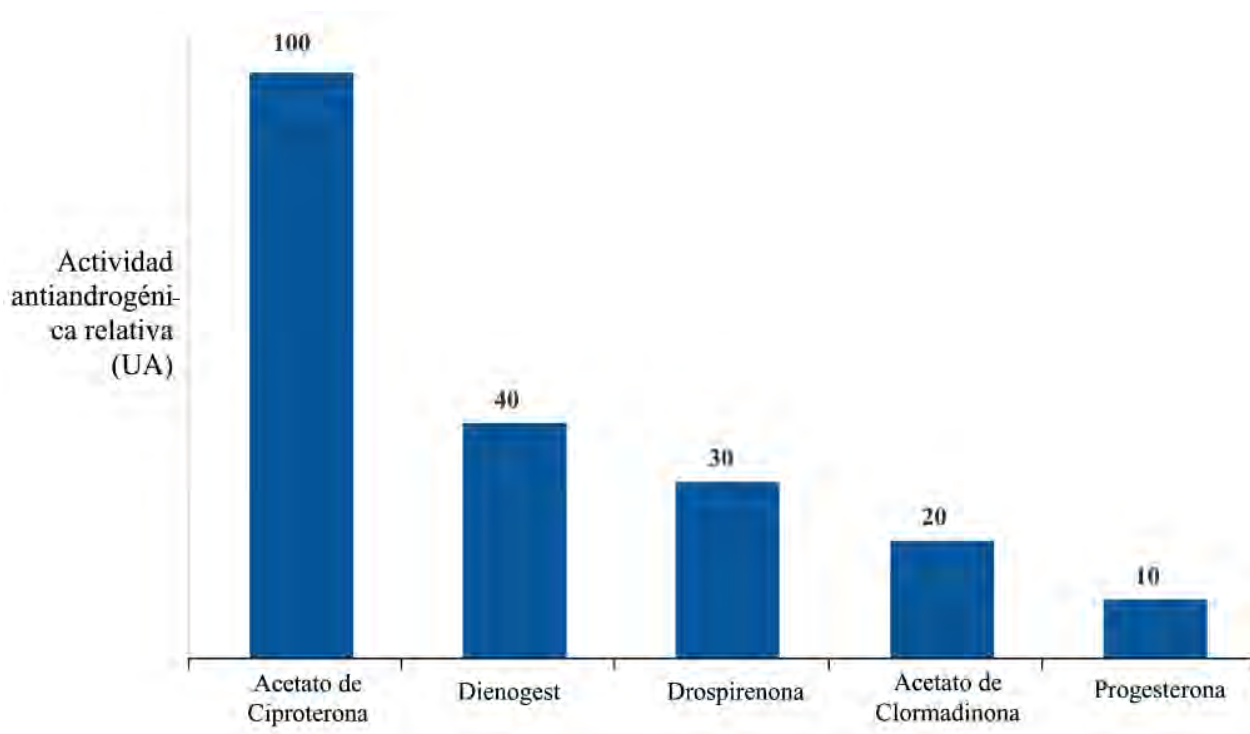


Figura 7. Actividad androgénica de principales progestágenos. Fuente: Autoría propia.

láser para mejorar resultados y prevenir la regeneración del vello. Así, es indicada principalmente en el hirsutismo facial y para evitar los efectos adversos de otros tratamientos sistémicos. Se utilizarán agentes antimicrobianos en casos de comedones infectados.²⁵

2. **Láser:** En la actualidad la terapia más efectiva, menos dolorosa y rápida. Los láser de diodo reducen hasta el 50 % del vello hasta 6 meses después del tratamiento; se debe tener en cuenta que la depilación láser funciona mejor en mujeres de piel clara, requiere menor energía de pulso, y la hiperpigmentación es el efecto adverso más común. El crecimiento de vello puede ocurrir en mujeres con hiperandrogenemia.²⁶

Tratamiento de SOA en pacientes con deseos de fertilidad

Tratamiento de primera línea

La inducción de la ovulación es un tratamiento que se realiza en aquellas pacientes con

infertilidad de origen ovulatorio y tiene como fin lograr la ovulación. Se recomienda realizar una ecografía basal con menstruación antes de comenzar la estimulación en todas las pacientes, así como seguir la monitorización hasta comprobar la ovulación, para así lograr evaluar el número de folículos estimulados y el grosor y estructura endometrial. Además, las ecografías seriadas permiten ver respuesta al medicamento, y en casos de una respuesta exagerada poder suspender el ciclo, para así evitar el riesgo de embarazo múltiple.²⁷ Hay que tener presente que, si no hay otras causales de infertilidad, el objetivo en las pacientes anovulatorias debe ser lograr la ovulación de un folículo y la reproducción de un ciclo normal. Esto no sólo significa un adecuado crecimiento folicular, sino también el logro de un adecuado grosor endometrial, de una textura endometrial normal, de una adecuada producción de moco cervical, que permita la migración espermática a través de este, y de una adecuada producción de progesterona en la fase posovulatoria.

En la búsqueda de un manejo óptimo y tomando en consideración las particularidades que implica la reproducción asistida en las pa-

cientes afectadas por el síndrome de ovario androgénico, se ha propuesto la administración de nuevos medicamentos, como los inhibidores de la aromataasa.²⁸

Se cree que los inhibidores de aromataasa inducen ovulación en mujeres con SOA a través de la reducción de la retroalimentación inapropiada de los estrógenos circulantes débiles produciendo un aumento en la secreción de FSH y el desarrollo folicular. Muchos de estos estrógenos pueden ser el resultado de la conversión periférica de andrógenos en estrógenos por otros tejidos. El fármaco más utilizado es el letrozole, medicamento usado como inductor de ovulación, inhibidor de la aromataasa que ha demostrado ser efectivo en inducir la ovulación en aquellas pacientes resistentes al citrato de clomífero, CC.²⁹ Varios estudios han demostrado que el letrozole es tan efectivo como el CC en inducir la ovulación, así como en las tasas de embarazo por ciclo. El letrozole se administra durante 5 días después de comenzada la menstruación, empezando en el día 3 del ciclo. La dosis inicial es de 2,5 mg/día, la cual puede aumentarse hasta 5 mg/día dependiendo de la respuesta observada.³⁰

Tratamiento de segunda línea

La intervención de segunda línea es la administración de gonadotrofinas exógenas. Estas son glucoproteínas de origen hipofisario (FSH). La indicación de gonadotrofinas como inductoras de la ovulación se basa en el concepto fisiológico de que el inicio y el mantenimiento del crecimiento folicular se obtiene con un incremento transitorio de la FSH durante un período suficiente como para generar un número limitado de folículos en desarrollo. La administración de gonadotrofinas debe ser monitorizada en forma más estricta que el a fin de evitar la hiperestimulación ovárica y los embarazos múltiples. La terapéutica puede iniciarse al segundo o tercer día del ciclo, dependiendo del grado de reclutamiento folicular que se desee lograr (el inicio de la medicación el día 2 implica la posibilidad de obtener mayor número de folículos preovulatorios) usando los protocolos de dosis bajas, con regímenes *in crescendo* o *decreciendo*, o combinados.³¹

Las inducciones de la ovulación con dosis bajas de FSH resultan en tasas de ovulación monofolicular de alrededor de 70 %, tasas de embarazo del 20 % y embarazos múltiples del 5,7 %; el síndrome de hiperestimulación ovárica es menor al 1%.³²

Tratamiento de tercera línea

La tercera línea de tratamiento es la fertilización *in vitro*, FIV. La indicación es más razonable cuando hay además daño tubárico, endometriosis severa, factor masculino y la necesidad de diagnóstico genético preimplantatorio.

Tratamiento de las patologías asociadas al SOA

El inicio del tratamiento debe comenzar siempre e indefectiblemente con medidas en cambios de estilo de vida, independientemente del estado de hiperandrogenismo, y que comprenden³³:

- Normalización del índice de masa corporal, en pacientes obesas.
- Indicar actividad física, en todos los casos.
- Abandono del hábito de tabaquismo.

Estas medidas, conjuntamente, pueden restaurar la ovulación hasta en un 40 % de los casos. La pérdida de peso, de forma significativa en la paciente hirsuta y obesa, reduce significativamente la insulina y la testosterona libre, al tiempo que incrementa los niveles de SHBG; ello conlleva un significativo cambio en la secreción de gonadotrofinas que puede ayudar incluso a conseguir ovulaciones espontáneas.³⁴

Indicación de metformina

El 50 a 70 % de las pacientes con SOA tienen resistencia a la insulina (RI). Se ha encontrado una correlación positiva entre el grado de insulinemia y el hiperandrogenismo. La disminución de la insulina se asocia con una significativa reducción del nivel sérico de testosterona. A su vez, la obesidad presente en alrededor del 50 % de las mujeres con SOA ejerce un efecto adicional sobre la RI.³⁵ La RI precede a los hallazgos clínicos de diabetes en 5 a 6 años, por lo que

resulta de gran utilidad la identificación temprana de las pacientes en riesgo en sus etapas iniciales.

La RI condiciona el desarrollo de dislipidemia, HTA, y alteraciones en el metabolismo de la glucosa que pueden presentarse a edades más tempranas que en la población general (tercera o cuarta década de la vida) e inciden en la aparición precoz de enfermedad cardiovascular.

La enfermedad coronaria es más prevalente, y el riesgo de sufrir IAM está incrementado sustancialmente en pacientes con síndrome de ovario androgénico. Si bien son evidencias sugestivas, pues no hay aún evidencias directas acerca de tales riesgos.³⁶

Por lo expuesto, en pacientes SOA con RI es absolutamente necesario su tratamiento, ya sea con medidas higiénico-dietéticas o bien con la utilización de metformina.

Los beneficios de la metformina:

- Mejora la sensibilidad periférica a la insulina.
- Disminuye la producción hepática de glucosa.
- Inhibe la absorción gastrointestinal de glucosa.

El uso de metformina en pacientes SOA hiperinsulinémicos:

- Mejora la tolerancia a la glucosa.
- Aumenta la sensibilidad insulínica.
- Normaliza la relación LH/FSH.
- Disminuye el PAI-1.
- Restaura ciclos menstruales.
- Mejora la tasa de embarazo.

Los efectos adversos más comunes relacionados a la metformina son los gastrointestinales, incluyendo diarrea, náuseas, dolor abdominal, dispepsia. Estos efectos ocurren en el 10 al 50 % de los pacientes, pero se resuelven espontáneamente en días o semanas. Por este motivo, la administración debe realizarse de manera gradual, iniciando con dosis de 500 mg, y se podría llegar a dosis máximas de 2500 mg/día.³² En general, menos del 5 % de las pacientes presentan intolerancia a la droga.

Tumores secretores de andrógenos de origen gonadal

Son tumores derivados de células germinales. Se caracteriza por virilización rápida en niñas, y en las adolescentes hay hirsutismo, acné, oligomenorrea e incluso amenorrea.

Otros trastornos asociados a con la producción de andrógenos que trataremos en el futuro:

- Síndrome de insensibilidad a los andrógenos: En esta patología los genitales los femeninos y no se produce virilización en los individuos XY.
- Déficit de 5 alfa reductasa: En este caso hay una alteración que impide la conversión de testosterona en dehidrotestosterona en los tejidos diana y puede cursar con defectos en la diferenciación de los genitales externos y posterior virilización.
- Déficit de 17 beta hidroxisteroide deshidrogenasa: Se altera la conversión de gama 4 androstendiona en testosterona.
- Disgenesia gonadal: Las gónadas son elementos testiculares poco diferenciados. Tienen fenotipo femenino normal con retraso puberal y en ocasiones se acompaña de virilización. Tiene un riesgo elevado de desarrollar tumores de célula germinales.
- Déficit de aromatasas: Esta enzima convierte los andrógenos ováricos en estrógenos. Hay virilización sin desarrollo mamario en la pubertad y acné.

Bibliografía

1. Blume-Peytavi U, Atkin S, Shapiro J, Lavery S, Grimalt R, Hoffmann R, et al. European Consensus on the evaluation of women presenting with excessive hair growth. *European Journal of Dermatology*. 2009; 19(6):597-602.
2. ACE. Hyperandrogenic Disorders Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists: Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of hyperandrogenic disorders. *Endocr Prac At*. 2001;7(2).
3. Rosenfield RL. Hirsutism. *N Engl J Med*. 2005;353:2578-88.

4. Stocco DM, Clark BJ. Regulation of the acute production of steroids in steroidogenic cells. *Endocr Rev.* 1996;17:221-4.
5. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4133-60.
6. Nakamura Y, Gang HX, Suzuki T, Sasano H, Rainey WE. Adrenal changes associated with adrenarche. *Rev Endocr Metab Disord.* 2009;10:19-26.
7. Ghizzoni L, Gasco V. Premature pubarche. *Horm Res Paediatr.* 2010;73:420-2.
8. Escobar-Monrreale I. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the androgen excess and polycystic ovary syndrome society. *Human Reproduction Update.* 2011;0(0):1-25.
9. Mira-Aubuchon MD. Polycystic ovary syndrome: current infertility management clinical. *Obstetrics and Gynaecology.* 2011; 54(4):675-84.
10. Lambrinoudaki I. Cardiovascular risk in postmenopausal women with the polycystic of Athens, Aretaieio Hospital, Themistokleous Street. *Dionysos, Atenas,* 2011, 13-16.
11. El-Maznya A, Nerkan AS. Insulin resistance, dyslipidemia, and metabolic syndrome in women with polycystic ovary. *El Cairo,* 2010.
12. Kawwass JF. Algorithm for treatment of infertile women with polycystic ovary syndrome. *Emory University School of medicine, Department of Gynecology and Obstetrics. Fertility Society Journal,* 2010.
13. Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management. 8th Edition, 2019.
14. Blank SK, McCartney CR, Marshall JC. The origins and sequelae of abnormal neuroendocrine function in polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction Update.* 2006; 12(49):351-61.
15. Azziz R, Kintziger K, Li R, Laven J, Morin-Papunen L, Merkin SS, et al. Recommendations for epidemiologic and phenotypic research in polycystic ovary syndrome: an androgen excess and PCOS society resource. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2019.
16. Barber TM, Hanson P, Weickert MO, Franks S. Obesity and Polycystic Ovary Syndrome: Implications for Pathogenesis and Novel Management Strategies. *Clin Med Insights Reprod Health.* 2019;13:1179558119874042.
17. Witchel SF, Oberfield SE, Peña AS. Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology, Presentation, and Treatment with Emphasis on Adolescent Girls. *J Endocr Soc.* 2019;3(8): 1545-73.
18. Ganie MA, Rashid A, Sood M, Sofi NY, Wani IA, Nisar S, et al. Coadministration of metformin or spironolactone enhances efficacy of rosiglitazone in management of PCOS. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* 2019;1-5.
19. Correction to: Fulghesu et al. Very low dose of flutamide in the treatment of hyperandrogenism. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* 2018;34(5):i.
20. Diri H, Bayram F, Simsek Y, Caliskan Z, Kocer D. Comparison of finasteride, metformin, and finasteride plus metformin in PCOS. *Acta Endocrinol Buchar Rom.* 2017;13(1):84-9.
21. Mueck AO, global AWARE (Appropriate care for Women with Androgen Excess) group. Treatment of hyperandrogenism in women with ethinylestradiol and cyproteroneacetate. *Eur J Contracept Reprod Health Care Off J Eur Soc Contracept.* 2017;22(3): 170-1.
22. Fruzzetti F, Paoletti AM, Fidecicchi T, Posar G, Giannini R, Gambacciani M. Contraception with estradiol valerate and dienogest: adherence to the method. *Open Access J Contracept.* 2019;10:1-6.
23. Adeyanju OA, Olatunji LA. Drospirenone-containing oral contraceptives do not affect glucose regulation and circulating corticosterone. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2019; 30(5).
24. Lee C-M. Laser-assisted hair removal for facial hirsutism in women: A review of evidence. *J Cosmet Laser Ther Off Publ Eur Soc Laser Dermatol.* 2018;20(3):140-4.
25. Matheson E, Bain J. Hirsutism in Women. *Am Fam Physician.* 2019;100(3):168-75.
26. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, Ehrmann DA, Lobo RA, Murad MH, et al. Evaluation

- and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society (Clinical Practice Guideline). *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(4):1233-57.
27. Infertility Workup for the Women's Health Specialist. 2019. 133(6).
 28. Legro RS. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome: Current options. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016;37:152-9.
 29. ACOG Committee Opinion No. 738 Summary: Aromatase Inhibitors in Gynecologic Practice. *Obstet Gynecol*. 2018;131(6):1182-3.
 30. Shao Y-H, Tulandi T. Letrozole and Unexplained Infertility: A Contemporary Meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2019;41(6):832-4.
 31. Al-Inany HG, Youssef MA, Ayeleke RO, Brown J, Lam WS, Broekmans FJ. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Gynaecology and Fertility Group, editor. Cochrane Database Syst Rev*. 2016.
 32. Gómez G. Endocrinología reproductiva e infertilidad. Ed. Katorce, 2000.
 33. Blank SK, McCartney CR, Marshall C. Los orígenes y las secuelas de la función neuroendocrina anormal en el síndrome de ovario poliquístico. Actualización sobre reproducción humana. 2006;12(4):351-61.
 34. Tarlatzis Y, et al. Consenso sobre el tratamiento de la infertilidad relacionado con el síndrome de ovario poliquístico. *Fertilidad y esterilidad*. 2008;89(3):505-22.
 35. ESHRE/ASRM. Taller de consenso sobre el SOP del grupo de talleres de Rotterdam sobre el SOP. Consenso revisado de 2003 sobre los criterios de diagnóstico y los riesgos para la salud a largo plazo relacionados con el síndrome de ovario poliquístico. *Fertilidad y esterilidad*. 2004;81(1):19-25.
 36. Comité de Práctica de la MAPE. La evaluación y el tratamiento del exceso de andrógenos. *Fertilidad y esterilidad*. 2006; 86(Supl. 4):s241-47.
 37. Brittany Y, Jarrett RD, Lin W An.A Commentary on the New Evidence-Based Lifestyle Recommendations for Patients with Polycystic Ovary Syndrome and Potential Barriers to Their Implementation in the United States. *Human Reprod* 2018;33:1602-1618.
 38. Heather-Azzis, et al. Reanalyzing the modified Ferriman-Gallwey Score: Is there a simpler method for assessing the extent of hirsutism?, *Fertil Steril*. 2011.