

## Actualización

### ETIOPATOGENIA DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO.

*Dras. Oizerovich Silvia<sup>(1)</sup>, Labovsky Marisa<sup>(2)</sup>, Giurgiovich Alejandra Julia<sup>(3)</sup>.*

*1. Médica de planta División Ginecología Hospital Pirovano.*

*2. Médica División Ginecología Hospital Pirovano.*

*3. Médica de Planta del Programa de Adolescencia del Hospital de Clínicas. "Jose de San Martín"*

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP), es un complejo y heterogéneo síndrome caracterizado por una variable combinación de signos y síntomas como: irregularidades menstruales, hirsutismo, acné, obesidad y resistencia a la insulina. Es la endocrinopatía más frecuente en las mujeres en edad reproductiva, y una de las causas que más frecuentemente produce infertilidad. Las pacientes con esta patología tienen alto riesgo de desarrollar síndrome metabólico y ulterior diabetes, como también eleva el riesgo de enfermedad cardiovascular (1-2). La etiología de este síndrome aún no es del todo clara. La evidencia actual sugiere que es consecuencia de la suma de factores hereditarios y ambientales, y que sería un desorden congénito que se expresa en la pubertad (3-4-1).

Evidencia reciente propone que el exceso de andrógenos pre o perinatales, provocaría retardo de crecimiento intraútero, y esto predispondría al desarrollo de obesidad, insulino resistencia, y exceso de andrógenos en el transcurso de la vida (5-6-7).

Este síndrome está caracterizado por un exceso en la producción de andrógenos, y muchos autores sugieren que esta alteración comenzaría a nivel ovárico (8). El hallazgo de altos valores de LH y relativos bajos niveles de FSH, se encuentra con frecuencia (2). Tanto el hiperinsulinismo como la insulino resistencia son característicos, y una evidente alteración en la regulación intraovárica se puede observar en pacientes con SOP.

Lo que sí está establecido, es que este heterogéneo síndrome presenta un exceso en la producción de andrógenos, y que ésta sería la consecuencia de una alteración intraovárica y su interacción con el resto de los desórdenes que forman parte del mismo (alteraciones neuroendocrinas, metabólicas, adrenales), pero cuál es el primer mecanismo que se altera en la fisiopatología del SOP, permanece aún desconocido (2).

Nos dedicaremos en esta revisión de la bibliografía a los desórdenes intraováricos, a las

alteraciones del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal y a las alteraciones genéticas que estarían implicadas en este síndrome.

#### Herencia y PCO:

En la actualidad hay una fuerte evidencia que asocia la poliquistosis ovárica con una etiología de origen genético. Se sabe que entre el 50 al 87% de las pacientes con PCO, tiene un familiar de 1ª que presenta alguno de los tres criterios asociados con PCO (9).

Actualmente se lo considera una lesión multigénica, ya que algunos estudios realizados en gemelas no identifican un solo gen alterado (10).

Además, los estudios por lo general no tienen un número de pacientes significativo, por lo cual no puede evidenciarse cuánto es la acción ambiental y cuánto la herencia sobre esta patología.

Epidemiológicamente es difícil tener una valoración exacta de su expresión en las distintas poblaciones. Se considera que la prevalencia aproximada es del 5 al 10%. Tiene una gran variación acorde al origen étnico y factores ambientales (11).

Algunas líneas de investigación sugieren que la PCO tiene un origen hereditario.

También se trató de definir si había algún daño genético, y se considera en la actualidad que podría ser una lesión multigénica (12).

Se han estudiado sobre todo los genes relacionados a la regulación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, como así también aquellos relacionados a la resistencia a la insulina, patología asociada con el SOP (13,14).

Actualmente los genes relacionados con PCO se clasifican en:

- a) relacionados con la insulina,
- b) relacionados a la secreción y acción de las gonadotropinas, y
- c) relacionados al metabolismo, transporte y biosíntesis de andrógenos (Tabla I) (15,16,17).

**Tabla I:** Genes relacionados con PCO.

Acción genética probable	Locus del Gen afectado
<b>a) Relacionados a la secreción y acción de la insulina.</b>	INSR: (Insulin receptor region) Gen del receptor de la insulina. VNTR: (Insulin variable-number tandem receptor). IRS-1: (Insulin receptor substrate 1). IRS-2: (Insulin receptor substrate-2). CAPN10: (Calpain-10). PPARgamma: (Peroxisome-proliferator-activated receptor gamma). PPP1R3: (Subunidad regulatoria de glucógeno asociado con la protein-fosfatasa 1). TNF-alfa: (Factor de necrosis tumoral alfa).
<b>b) Secreción y acción de las gonadotrofinas.</b>	FST: (Folistatina). Subunidad BetaLH.(Subunidad B de la LH) LHR: (Receptor de la LH) Subunidad de beta FSH: FSHR:(receptor de la FSH)
<b>c) Biosíntesis, secreción, metabolismo y transporte de andrógenos.</b>	AR: (Receptor androgenito). SHBG: (Globulina transportadora de hormonas sexuales). CYP17:(CitocromoP450c17). CYP 19 (Citocromo P450 19 hidroxilasa). CYP11alfa: (Citocromo P450-11 alfa). 11BHSD: (Hidroxiesteroide dehidrogenasa). CYP 21 (Citocromo P450 21-hidroxilasa) HSD 17 B3 ( 17B hidroxideshidrogenasa) H6PD: (Hexose-6-fosfatasa dehidrogenasa). STAR: (Proteina reguladora esteroidogenica aguda) PR: (Receptor de la progesterona) AR:(Receptor androgenito).
<b>d) Función inmunitaria</b>	HLA (Antígeno humano leucocitario)

Extraído y modificado de Ehrmann, D (18)

Es importante recalcar que hasta la actualidad no se reconocen anomalías cromosómicas. Los genes estudiados en SOP o que intentan investigarse para observar su normalidad o no, son todos aquéllos que pueden tener algún papel en la fisiopatología del mismo, es decir, alteraciones en la producción de locus de genes involucrados en la formación de proteínas que intervienen en: receptores, enzimas, hormonas...

Describiremos los locus más importantes y más estudiados.

#### A) Genes relacionados con la secreción y acción de la insulina:

**INSR:**(Insulin receptor region) Gen del receptor de la insulina. La lesión se encontraría cercano al centrómero en: D19S884. Estaría ligado y asociado a la PCO.

**VNTR:** (Insulin variable-number tandem receptor). Gen asociado a regulación de la transcripción del gen de la insulina.

**IRS-1:** (Insulin receptor substrate 1). Molécula del postreceptor de la insulina que señala su vía de acción y que se asocia con PCO.

**IRS-2:** (Insulin receptor substrate-2). Molécula del postreceptor de la insulina que señala su vía de acción y que se asocia con PCO.

**CAPN10:** (Calpain-10). Gen relacionado con la cistein-proteinasa, con efecto en la acción y regulación de la insulina, ligado a la diabetes tipo II.

**PPARgamma:** (Peroxisome-proliferator-activated receptor gamma). Relacionado con la resistencia a la insulina en la PCO. Es un gen que modifica la insulino resistencia en PCO.

**PPP1R3:**(Subunidad regulatoria de glicógeno asociado con la proteinfosfatasa 1). Variante de la subunidad reguladora de la forma asociada de glicógeno de la protein-fosfatasa 1 derivada del músculo esquelético y que se asocia a la insulina resistencia.

**B) Genes relacionados con la acción y secreción de gonadotrofinas:**

**FST:** (Folistatina). Actúa inhibiendo la maduración folicular y la producción de andrógenos, aumentando la acción de la hormona estimulante folicular y la secreción de insulina.

**C) Genes asociados a la biosíntesis, secreción, transporte y metabolismo de andrógenos:**

**AR:** (Receptor androgénico). Se observó una repetición de la secuencia de CAG (Citosina, adenina, guanina) asociado con los niveles de andrógenos en la PCO.

**SHBG:** (Globulina transportadora de hormonas sexuales). Se observó la asociación de la repetición de un pentanucleótido TAAAA (Timina, Adeninas) en PCO.

**CYP17:**(CitocromoP450c17). Lesión genética asociada a PCO; se ha encontrado en el brazo corto del cromosoma 10, que actuaría modificando la 17 hidroxilasa. Se asocia con hiperandrogenismo en PCO, actualmente en revisión.

**CYP11alfa:** (Citocromo P450-11 alfa). Asociada a la hiperandrogenemia en PCO.

**11BHSD:** (Hidroxiesteroide dehidrogenasa).  
**H6PD:** (Hexose-6-fosfatasa dehidrogenasa)

De todos los genes probablemente afectados que vemos en la tabla anterior, parecería que el más importante o el más asociado a SOP sería el de la folistatina <sup>(14)</sup>, por lo que se sugiere que habría una regulación anormal de la misma, pero aún no se ha caracterizado el propio gen <sup>(14)</sup>.

Con respecto al gen de la insulina (INS), el del receptor a la insulina (INSR) y receptores de andrógenos (AR), muestran alteraciones polimórficas (polimorfismo: secuencias genéticas que varían en la población pero no representan mutaciones) en el propio gen responsable a la producción de hormonas o receptores, o alteraciones polimórficas cercanas a éstos que modifican la actividad de la hormona o el receptor.

Hickey y Norman sostienen que los factores genéticos están implicados en el SOP, y que sus distintas expresiones explicarían la variación genotípica y presentación clínica del síndrome, la cual es fisiológicamente heterogénea e inconsistente en los análisis genéticos <sup>(17)</sup>.

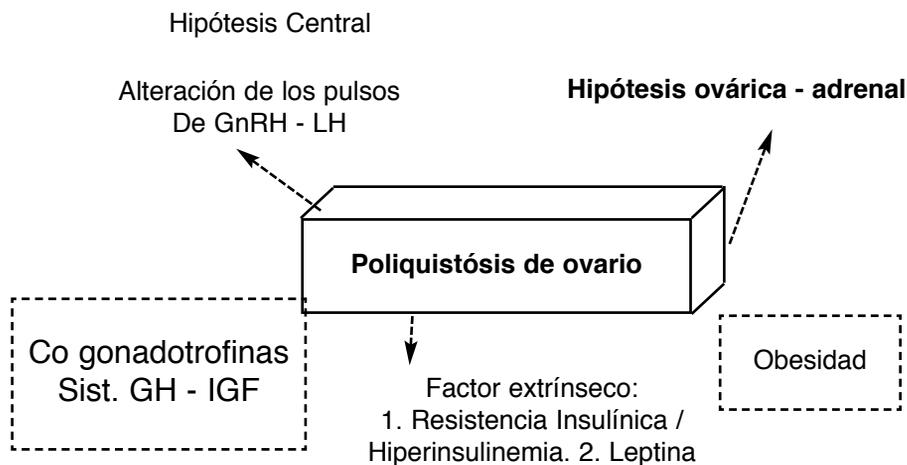
En la siguiente tabla II se observa el modo propuesto de herencia en el síndrome, por distintos autores que diagnosticaron PCO por ecografía, anatomopatología o cirugía, y lo asociaron con antecedentes familiares (Remohi, 2002) <sup>(19)</sup>.

**Tabla II:** "Modos propuestos para la herencia de PCO por distintos autores"

Autor	Modo de herencia propuesto
Cooper. (1968)	Dominante autosómico con penetración reducida.
Ferriman y Purdie ( 1979)	Dominante modificado.
Ginens. (1988)	Ligado al cromosoma X ( Dominante?)
Hague. (1988)	Autosómico dominante.
Lande (1989)	Autosómico dominante?
Carey (1993)	Oligogénica.
Jahanfar (1995)	Ligado al cromosoma X o autosómico recesivo con influencias ambientales.
Legro (1998)	Autosómica dominante.
Govind (1999)	Autosómica dominante.
Azziz (2000)	Autosómica dominante y ligada al cromosoma X. Multigénica.
Mao (2001)	Codominante con penetrancia completa.

Tomado y modificado de Remohi, J.et. al.

**Grafico 1:** fisiopatología de la poliquistosis de ovario



**EJE HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO y SOP**

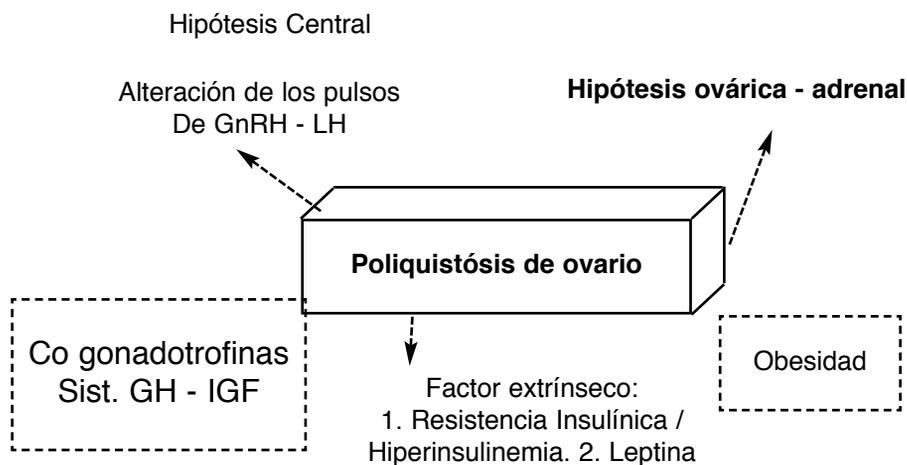
Uno de los mayores componentes del síndrome comprende la alteración de la secreción de LH y su relación con la FSH. Ésta fue propuesta en un principio como la causa del exceso de andrógenos en el SOP, sin embargo esto actualmente está discutido (8).

La elevación de la LH en SOP se puede encontrar en un alto porcentaje de pacientes, entre

el 40 y 60% de las mismas y, en algunos estudios, hasta en el 90% (2-9). Estas diferencias se producen debido a la heterogeneidad de este síndrome, a los diferentes métodos en las mediciones, y también a la relación que existe entre la LH en pacientes obesas y delgadas (2).

Las pacientes con SOP presentan típicamente una alta frecuencia y amplitud de la pulsatilidad de LH. Esta alta frecuencia de pulsos se mantiene aún durante el sueño (21-22).

**Grafico 2:** fisiopatología de la poliquistosis de ovario



La secreción de LH y FSH esta directamente estimulada por la secreción de GnRH hipotalámico y éste, a su vez, esta regulado por múltiples neurotransmisores, hormonas y neurohormonas (prolactina, esteroides, dopamina, endorfinas, neuropéptido Y, etc) (2).

La frecuencia y la amplitud de la secreción de GnRH, determina el tipo de sub unidad de FSH y LH y su actividad biológica (23).

La LH humana contiene 3 cadenas de oligosacaridos terminales. Por diferentes técnicas se pueden obtener 12 isoestructuras diferentes de LH,

y crean un espectro de formas ácidas y básicas; éstas presentan diferente actividad biológica, siendo las alcalinas de menor vida media pero de mayor actividad biológica. Según Ropelato y col., en las pacientes con SOP se produciría un aumento de LH basal con una elevada frecuencia y amplitud en su secreción, y esto estaría acompañado de un aumento de la LH alcalina, con alta bioactividad (24).

La alta frecuencia (más de 1 pulso/h) de pulsos de GnRH estimula la liberación de LH, y la baja frecuencia aumenta la liberación de FSH (23). Otros estudios demuestran que la GnRH estimula también la folistatina, y sugieren que alta frecuencia y amplitud de pulsos de GnRH estimulan la folistatina, lo que se asocia a una reducción de FSH  $\beta$  mRNA y esto se refleja en una disminución de la secreción de FSH y un aumento de la relación LH/FSH (25,26).

Estudios realizados en pacientes con una mutación del gen de FSH  $\beta$  encontraron que tenían baja FSH, hipoestrogenismo, bajos andrógenos e hiperrespuesta de la LH a GnRH. Esta ausencia de hiperandrogenismo frente a altos niveles de LH, hace pensar en la importancia del rol de la FSH en las células de la teca (27,28), y refuerza la teoría de algunos autores que proponen que el aumento de la LH por sí misma no produciría el hiperandrogenismo ovárico, y que la desregulación de la FSH jugaría un rol importante en la esteroideogénesis ovárica, alterando por sí misma la respuesta de la granulosa (21-29).

• Estrógeno, progesterona y andrógenos y su relación con el Eje hipotálamo-hipofiso-gonadal:

Otro factor que interviene en la regulación de las gonadotropinas y en el GnRH es el de las hormonas esteroideas. Tanto el estradiol como la progesterona pueden estimular o inhibir la secreción de gonadotropinas por la hipófisis, y esto depende de sus concentraciones en sangre. Se propone que el efecto central de la progesterona es a nivel del hipotálamo, pero también se encontraron receptores para progesterona en la hipófisis de monos (29-31-32). La pérdida de la ciclicidad del feedback de progesterona es común en SOP. Según algunos autores tanto la progesterona endógena como la exógena, suprime la frecuencia de pulsos de LH tanto en pacientes normales como en mujeres con SOP (33-34). Los mismos autores proponen que la administración de estrógenos y progesterona disminuye la exagerada respuesta de la LH a la GnRH, y disminuye la relación LH/FSH. Sin embargo, otros autores no encuentran buenos

resultados con la administración de progesterona, necesitando dosis suprafisiológicas para disminuir la LH (35-36). Baird y col., encontraron que las concentraciones de LH son más bajas en pacientes con SOP con ciclos ovulatorios que las que son anovuladoras, pero, siguen siendo más altas que las que se encuentran en pacientes normales. Mujeres con SOP tratadas con gonadotropinas para inducir la ovulación presentan concentraciones elevadas de LH, aún en los momentos del ciclo que se esperaría una reducción de los mismos; esto nos habla de una alteración en el feedback del eje hipofiso-ovárico, aún en presencia de gonadotropinas exógenas (20).

La pulsatilidad del GnRH esta fuertemente controlada por la modulación que ejercen los esteroides gonadales, sin embargo, la relación que existe entre éstos y la regulación de la secreción de LH en SOP no esta del toda clara (1).

Las concentraciones de estrona en mujeres con SOP están aumentadas, y algunos autores postulan que jugarían un rol importante en la hipersecreción de LH (37-38). La administración de estrógenos exógenos en mujeres con SOP y controles normales durante 15 días, no produjo aumento de la secreción de LH ni aumentó la sensibilidad de la hipófisis al GnRH exógeno (39). Los estrógenos también han sido postulados como inhibidores de GnRH en un ciclo bifásico luego de su acción estimuladora, y esto sería secundario al número de receptores de GnRH en hipófisis (40-41-42).

En estudios en animales y humanos, se vio que la exposición prolongada de estrona suprime los niveles de LH, y esto no aumenta la respuesta de la hipófisis al GnRH; también se observó que, en pacientes con SOP, la inhibición de la aromataasa disminuía los niveles de estrógenos, pero que esto no modificaba la respuesta de LH al GnRH (1). Más estudios son necesarios para definir la acción de los esteroides sexuales en este síndrome.

Ropelato y col, proponen que los estrógenos y los andrógenos modifican la secreción de las distintas isoformas de LH, y que un alto porcentaje de formas básicas y bioactivas se correlacionan con altas concentraciones de 17-OH-progesterona, testosterona y androstenediona. Estudios experimentales en humanos sanos demostraron que tanto los estrógenos como los antiestrógenos producen cambios en la bioactividad de la LH.

Estos autores proponen que, en pacientes con SOP, una alta frecuencia de GnRH junto a elevadas cantidades de estrógeno (por conversión periférica) potenciarían la secreción de formas básicas de LH con alta bioactividad (24).

Muchos estudios han analizado el impacto del aumento de andrógenos en la actividad del GnRH. La exposición a altas cantidades de testosterona disminuye la secreción de LH. El bloqueo de los receptores con ciproterona no disminuye la amplitud de los pulsos de LH. Lo que sí se observó, aunque necesita más investigaciones, es que la utilización de flutamida mejora la respuesta del eje a la progesterona, lo que demuestra que la hiperandrogenemia interviene en el anormal feedback de las pacientes con SOP (43-44). Apter y col encuentran una correlación positiva entre la LH, 17-OH-progesterona, androstenediona, testosterona y estrona. No queda del todo claro aún si el exceso de LH promueve el exceso de andrógeno o si la relación es inversa (1).

Estudios más recientes demuestran que la diferente respuesta de la LH a la GnRH en pacientes con SOP y controles normales, se elimina cuando se controlan los niveles séricos de testosterona, y proponen que la alteración de los pulsos de GnRH sería más una consecuencia que una causa de la disregulación intraovárica. Esto concuerda con la hipótesis de que el hipotálamo tiene un marcador propio que es regulado por señales ováricas (45-46).

#### • Dopamina y opiodes:

Un disminución en el tono dopaminérgico y de los opiodes, fue propuesto en el algún momento como parte de la causa del SOP.

Hay evidencia de que la actividad adrenérgica esta alterada en mujeres con hipersecreción de LH. Mujeres con SOP son muy sensibles a la administración de Dopamina exógena, por lo que se propuso que estas mujeres tenían un déficit de Dopamina endógena que inhibiría el GnRH (47-48). La relación de la dopamina y los opiodes es controvertida.

Lobo y col, encontraron que no habría una disminución en el tono opioide pero sí en el tono dopaminérgico y/o en la interacción dopamina/opioides.

Berga y Yen encontraron que habría una relación entre los opioides y la progesterona en la génesis de la hipersecreción de LH.

Yoshino y col, encontraron alteraciones no sólo a nivel de la dopamina sino también de los metabolitos adrenérgicos (49-50-51).

Otros autores encuentran que las pacientes con polimorfismo con receptor para D3 y niveles de prolactina entre 25 y 40 ug/ml y un incremento del radio para la relación FSH y LH cuyos picos exagerados de LH se suprimen con la infusión de dopamina (52).

Hay datos a favor y en contra de la disminución del tono opioide y dopaminérgico, pero ninguno de estos estudios es concluyente, por lo que se necesitan más investigaciones al respecto (1).

• Inhibina y su relación con las gonadotropinas:

Anormalidades en la secreción de inhibina han sido largamente estudiadas en pacientes con SOP y fueron implicadas en la fisiopatología del síndrome. La hipersecreción de inhibina por el ovario suprime la secreción de FSH, lo que causa una alteración en la relación de las gonadotropinas, tan típica de estas pacientes (53). Muchos experimentos han demostrado elevadas cantidades de inhibina B en suero en mujeres con SOP, las que serían responsables del aumento de la relación LH/FSH y de la mayor sensibilidad del ovario poli-quístico a la FSH exógena (54). También, como dijimos con anterioridad, el aumento de la folistatina contribuye a inhibir la secreción de FSH y a aumentar la relación LH/FSH (21).

#### • Relación LH-IMC:

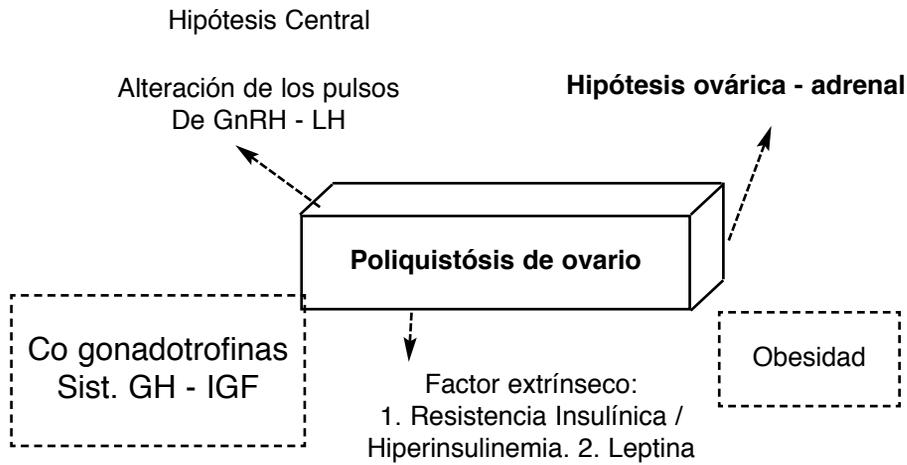
Es sabido que existe una correlación inversamente proporcional del IMC y la concentración de LH sérica, encontrándose una disminución de la amplitud de los pulsos pero no de su frecuencia. Esta relación invertida se relaciona con factores que tienen que ver con la masa grasa como: hiperinsulinemia, hiperleptinemia, insulino resistencia y leptino resistencia. Algunos autores, en base a esto, dividieron en 2 los tipos de pacientes con SOP: uno con hipersecreción de LH y otro con obesidad e insulino resistencia (55).

Sin embargo, nuevos estudios demuestran que la insulino resistencia puede estar presente en ambos grupos, aunque se observa una relación en pacientes delgados con hiperrespuesta a LH y obesos con LH dentro de rangos normales (21).

#### Ovario y SOP

Una alteración intrínseca del ovario, parecería ser el sitio de la falla primaria de este síndrome. Hay evidencias que sugieren que la causa primaria del exceso de andrógenos en el SOP se encontraría a nivel ovárico, y esto se debería a un aumento de la producción de testosterona y androstenediona a nivel ovárico (documentado por la extracción de sangre por catéter de vena ovárica), y supresión de testosterona y androstenediona en pacientes con SOP luego del tratamiento con agonistas de GnRH, no observándose disminución de la DHEA (56).

**Grafico 3:** fisiopatología de la poliquistosis de ovario



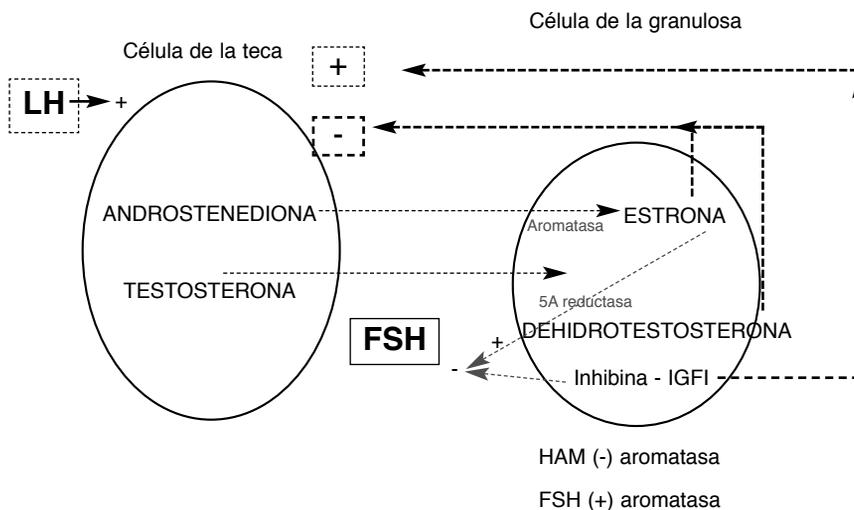
Se sabe que una cantidad de andrógenos intraováricos es necesaria para la síntesis de estradiol, pero cuando esta cantidad es excesiva, se produce una pobre maduración folicular y se incrementa la atresia de los folículos.

En un ovario normal la LH actúa sobre las células de la teca, mientras que la FSH actúa sobre las de la granulosa. Esto es denominado teoría de las 2 células de la biosíntesis de estrógeno, donde el compartimiento de la teca secreta andrógenos en respuesta a la LH, que se convierten en estrógenos en la granulosa por la acción de la aromatasa, bajo

la influencia de la FSH. Cuando un folículo dominante emerge, el contenido de estrógenos intraovárico supera al contenido androgénico. La LH juega un rol importante, ya que, una sobreestimulación de LH produce un aumento en la producción de andrógenos.

De todas formas, y como hemos venido analizando, esta no sería la única causa ni la principal, ya que intervienen múltiples factores en la regulación de la producción ovárica de esteroides sexuales, dentro de los cuales tenemos factores autócrinos, parácrinos y hormonales (20).

**Grafico 4:**



Un folículo sano de 8 o más mm de diámetro, convierte satisfactoriamente andrógenos a estrógenos. Contrariamente, un folículo atrésico tienen aumentada la relación andrógenos/estrógenos. La FSH, actuando sobre la granulosa de folículos sanos, promueve el crecimiento de los mismos, en parte mediado por la acción de valores normales de insulina e IGFs, promoviendo la producción de andrógeno. La IGFBP (proteína ligadora de IGFs) inhibe la actividad de la FSH y esta muy aumentada en folículos atrésicos. EL factor de crecimiento epidérmico y el factor transformador de crecimiento inhiben la aromatasa, mientras que la activina estimula la producción de estrógenos por la granulosa e inhibe la secreción de andrógenos por la teca <sup>(56)</sup>.

En los noventa diferentes autores, entre los que encontramos a Rosenfeld y col y Franks y col., sugirieron que en estas pacientes habría una alteración en la citocromo P450 CYP17alfa. En pacientes con SOP, observaron que cuando se les administraba agonistas GnRH previamente tratadas con dexametasona (para suprimir andrógenos suprarrenales), aumentaban las concentraciones de androstenediona y 17-OH-Progesterona. En el grupo de Franks objetivaron, que casi no hubo respuesta de estas hormonas con la inyección de ACTH, por lo que concluyeron que no habría un rol importante de la suprarrenal <sup>(57-58)</sup>.

Estas investigaciones sugieren que el hiperandrogenismo de pacientes con SOP sería ovárico, y que la causa del mismo no se debería solamente a un estímulo de hipersecreción de LH, sino a un defecto intrínseco de la producción ovárica de andrógenos potenciada por: LH, insulina, IGF1 y otros factores que están en estudio y a los que nos referiremos posteriormente.

Algunos autores proponen que las pacientes con SOP son hiperrespondedoras a las gonadotropinas y producen como consecuencia un exceso de andrógenos, que no responden a la regulación normal que debería ocurrir ante el aumento de los mismos; ellos sugieren que esto estaría relacionado con la acción de la insulina y el IGF1 <sup>(9)</sup>. Prelevic y col sostienen esta teoría en base a sus estudios, en los que demostraron que a pacientes con SOP les suprimieron la secreción de insulina y bajaron los niveles de LH y de andrógenos <sup>(59)</sup>.

Una de las características principales de este Síndrome es la gran cantidad de folículos pequeños que presentan estas pacientes que, como dijimos anteriormente, presentan un microambiente androgénico. Diferentes trabajos han tratado de explicar el por qué de esta alteración. Varios

estudios han demostrado que el desarrollo de los folículos tempranos sería normal, pero habría una alteración en la selección del folículo dominante.

Estos autores sugieren que habría una disminución relativa de FSH ya que, si le agregan FSH exógena, los folículos responden y se desarrollan. Estos autores proponen que una de las causas de esta disminución de FSH podría ser la Inhibina B, que se encuentra elevada en la mayoría de los estudios, si bien se observaron discrepancias con las pacientes obesas en quienes se encontró dentro de valores normales. En estas pacientes, sin embargo, la FSH estaba disminuida con respecto a controles normales, por lo que sugirieron que la Inhibina podría tener mayor actividad biológica <sup>(60-61-62-63)</sup>.

Welt y Taylor encontraron que la inhibina A y B se encuentra reducida en el líquido folicular de las pacientes con SOP, sugiriendo que esta disminución jugaría un rol importante en el arresto folicular <sup>(53)</sup>.

El cultivo de células tecales de ovarios poliquísticos, produce 20 veces más androstenediona que el cultivo de células tecales de ovarios normales; también se observó en otros estudios que en estos cultivos aumentaba el RNAm de las enzimas que intervienen en la esteroideogénesis. Esto hallazgos sugieren que podría haber algunos genes que codifican para las enzimas de esteroideogénesis implicados en la etiología del SOP, pero no sería necesariamente la única causa. Se ha propuesto que la causa de la anormalidad de las células tecales podría ser la consecuencia de la anormal foliculogénesis, y que ésta podría ser la clave de esta alteración <sup>(65)</sup>.

La actividad aromatasa de las células de la granulosa es funcional al tamaño folicular. Sabemos que en el SOP encontramos múltiples folículos pequeños que van al arresto antes de la selección. El fluido folicular de estos ovarios se caracteriza por contener bajas concentraciones de estradiol. La baja actividad de la aromatasa en estas pacientes sugiere la presencia de factores inhibidores de la misma. La IGFBP sería uno de estos <sup>(55)</sup>.

Sabemos que el SOP está caracterizado por un exceso de folículos tempranos (2 a 5 mm) y una disminución de los folículos de 6 a 9 mm. Esta discrepancia entre la cantidad de folículos pequeños y folículos seleccionables, sería tal vez la consecuencia de una alteración en la acción de la FSH sobre la cohorte de folículos cuyo mecanismo permanece desconocido.

La hormona Antimülleriana (AMH) es un miembro de la superfamilia de TGFβ, junto con la

activina, la inhibina y la GDF-9 (oocyte-derived growth differentiation factor 9). En el ovario la AMH es producida por las células de la granulosa de los folículos pre antrales y antrales pequeños; según estudios en roedores las funciones de ésta serían: inhibición del inicial reclutamiento de los folículos primordiales por un efecto paracrino y la inhibición de la actividad de la aromatasas en las células de la granulosa, disminuyendo la producción de estradiol. Este efecto, sumado a que la AMH reduce la sensibilidad a la FSH, aumenta las posibilidades de que una excesiva producción de este factor estuviera involucrada en el arresto folicular del SOP <sup>(66)</sup>.

Jonard y Dewailly plantean la existencia de un hiperandrogenismo intraovárico que sería el promotor del arresto folicular existiendo, a su vez, una disminución de la acción de la FSH en las células de la granulosa, sumado a una acción prematura de la LH. Esto imposibilita la selección de un folículo dominante.

Estos autores sugieren que estas alteraciones formarían parte de un mismo proceso, donde el hiperandrogenismo sería la causa central del arresto folicular. El excesivo número de folículos de 2 a 5 mm. aumentaría los niveles de AMH intraovárica, y esto se traduciría en una inhibición de la actividad de la aromatasas estimulada por la FSH. Habría un fenómeno de inhibición por interacción folículo-folículo dentro de la cohorte folicular. Esta hipótesis no excluye que la hiperinsulinemia juegue un rol importante empeorando este arresto folicular.

Anormalidades intrínsecas del oocito, como la expresión del GDF-9 (disminuido), estarían involucradas en este proceso <sup>(67)</sup>.

Hormona antimulleriana (HAM): producida por las células de la granulosa.

Acción parácrina.

- HAM (-)
  - FSH (+)
- } aromatasas

PCO: HAM aumenta (por exceso de andrógenos)  
HAM (-) aromatasas y la FSH (+)

De acuerdo a estos hallazgos, Pigny propone incorporar a los "Criterios de Rotterdam" dosajes de AMH séricos, ya que ellos encuentran una correlación importante entre volumen ovárico y HAM <sup>(68)</sup>.

## Exposición prenatal a andrógenos y SOP

Se ha establecido que un tejido puede ser programado intra útero durante un período crítico del desarrollo fetal, y a esto se denomina reprogramación fetal. Por efecto de un estímulo en la vida fetal, se produce una alteración que puede comprometer el normal funcionamiento en la vida adulta. La exposición prenatal a andrógenos podría actuar como un factor de programación fetal.

Diferentes estudios realizados en animales de experimentación y algunos en humanos, en los cuales se evaluaron hijas de pacientes con SOP vs controles normales, han observado que la exposición prenatal a andrógenos (EPA) produciría una serie de cambios que conducirían a: alteraciones neuroendocrinas, gonadales y metabólicas que en su conjunto semejan al SOP <sup>(67)</sup>.

No está del todo claro cuál sería la fuente de andrógenos prenatales en pacientes con SOP, pero se observó que las embarazadas con SOP presentan niveles más altos de andrógenos que los controles normales <sup>(69)</sup>.

Barker, logró establecer que el retardo de crecimiento intrauterino se relacionaba con mayor incidencia de hipertensión arterial, enfermedad coronaria, diabetes tipo 2, insulino resistencia, dislipemias y alteraciones reproductivas en individuos de ambos sexos <sup>(70)</sup>. Se comprobó por medio de diferentes estudios en animales, que las hormonas intervienen en la diferenciación de los tejidos intrauterino y que pueden actuar directa o indirectamente, en el desarrollo placentario, el metabolismo fetal y en la producción de factores de crecimiento y hormonas por la unidad feto placentaria <sup>(69-71)</sup>.

Por medio de un estudio en animales se comprobó que la exposición prenatal a andrógenos produce: RCIU, infertilidad, obesidad, insulino resistencia <sup>(72)</sup>.

En un estudio realizado por Recaberren y col, observaron que las hijas de pacientes con SOP presentan alteraciones en la esteroideogénesis gonadal (estudios realizados mediante la infusión de GnRH a recién nacidos de madres con SOP), y que el fenotipo de las pacientes con SOP se iniciaría precozmente, interactuando el hiperandrogenismo con alteraciones génicas pre-existentes <sup>(73)</sup>.

Como dijimos con anterioridad, tanto en modelos animales como en humanos, se comprobó que la exposición a andrógenos prenatales produce RCIU, y que esto trae como consecuencia mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico en la vida adulta. Otros estudios demostraron que las pacientes con SOP tenían antecedentes de bajo peso al nacer <sup>(69)</sup>.

Se ha descrito en ovejas androgenizadas un menor peso al nacimiento, un crecimiento compensatorio a los 2-4 meses de vida postnatal y resistencia a la insulina <sup>(70)</sup>.

Las consecuencias de la exposición a andrógenos prenatal y el retardo de crecimiento intrauterino son similares, por lo que se propone que podrían tener mecanismos comunes de reprogramación.

Una de las explicaciones del RCIU en el EPA estaría dada por que los andrógenos modifican la sensibilidad a la insulina y esto lleva a un retardo, o por que los andrógenos modifican el sistema de los factores de crecimiento insulino similar y de sus proteínas transportadoras, conllevando a los mismos resultados.

Otra explicación más hipotética sería que los andrógenos en exceso llevarían a un estrés con la consiguiente liberación de corticoides, ya que se observó en estudios en humanos y animales, que el aumento de cortisol produce retardo de crecimiento <sup>(69)</sup>.

Probablemente haya que reforzar los esfuerzos en mejorar el microambiente uterino para prevenir el desarrollo de futuras complicaciones, pero esto todavía necesita de más investigaciones.

#### Conclusiones:

La evidencia actual sugiere que el Síndrome de ovario poliquístico tiene una base genética, y esto se comenzó a estudiar cuando se observó la presencia familiar de este síndrome <sup>(74-75)</sup>. Sin embargo, queda claro que más de un gen intervendría en esta patología que presenta un fenotipo heterogéneo y, a su vez, se ve influenciado por factores ambientales como la dieta y el ejercicio <sup>(76)</sup>.

De acuerdo con las nuevas investigaciones, realizadas en animales y la evidencia clínica, diferentes autores proponen que el SOP sería la consecuencia de un proceso que comienza antes de la adolescencia, inclusive intraútero, y en el que interactúan factores genéticos y ambientales, que darán como resultado las distintas expresiones de este síndrome a lo largo de la vida adulta.

Se agradece la lectura crítica de la Dra. De la Parra Inés.

#### Bibliografía

1. Buggs C, Rosenfield RL. Polycystic Ovary Syndrome in Adolescence. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2005;34:677-705
2. Barontini M, García-Rudaz MC, Veldhuis JD. Mechanisms of Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Disruption in Polycystic Ovarian Syndrome. *Archives of Medical Research* 2001;34:544-52
3. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev* 1995;16:322-53
4. Rosenfield RL, Ghai K, Ehrmann DA, Barnes RB. Diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescence. Comparison of adolescent and adult hyperandrogenism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:1285-9
5. Abbott DH, Dumesic DA, Franks S. Developmental origin of Polycystic Ovarian Syndrome-a hypothesis. *J Endocrinol* 2002;174:1-5
6. Eisner JR, Dumesic DA, Kemnitz JW, Colman RJ, Abbott DH. Increased adiposity in female rhesus monkeys exposed to androgen excess during early gestation. *Obes Res* 2003;11:279-86
7. Ibañez L, Potau N, Francois I, de Zegher F. Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3558-62
8. Doi SA, Towers PA, Scott CJ, Al-Shoumer KA. PCOS: an ovarian disorder that leads to dysregulation in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;118:4-16
9. Solomon C. The epidemiology of polycystic ovary syndrome. Prevalence and associated disease risks. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:247-63
10. Jahanfar S, Eden J, Warren P, Seppala M, Nguyen TV. A twin study of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1995;63:474-86
11. Williamson K, Gunn A, Johnson N, Milsom SR. The impact of ethnicity on the presentation of polycystic ovarian syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 2001;41:202-6
12. Azziz Z, Kashar-Miller M. Family history as a risk factor for the polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:1303-6
13. Carey A, Chan KL, Short F, White D, Williamson R, Franks S. Evidence for a single

- gene effect causing polycystic ovaries and amiles pattern blandness. *Clin Endocrinol* 1993;38:653-8
14. Hickey T, Norman R. Síndrome del ovario poliquístico: genes y ambiente. Capítulo: 19. En Remohi, J.; Pellices, A.; Simon, C y Navarro, J (eds) 2º Reproducción Humana. Interamericana. Pg 161-9. 2003
  15. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1223-36
  16. Urbanek M, Legro R, Driscoll DA, Azziz R, Ehrmann DA, Norman RJ, Strauss JF 3rd, Spielman RS, Dunaif A. Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: strongest evidence for linkage is with follistatin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:8573-8
  17. Urbanek M, Wu X, Vickery KR, Kao LC, Christenson LK, Schneyer A, Legro RS, Driscoll DA, Strauss JF 3rd, Dunaif A, Spielman RS. Allelic variants of the follistatin gene in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4455-61
  18. Ehrmann D, Rosenfield R, Barnes R, Brigell DF, Sheikh Z. Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. *N Engl J Med* 1992;327:157-62
  19. Remohi J, Pellicer A, Simon C, Navarro J. Reproducción humana 2º edición. Mc Graw Hill. Interamericana. 2002
  20. Balen A. The pathophysiology of polycystic ovarian syndrome: trying to understand PCOS and its endocrinology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2004;18:685-706
  21. Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, Filicori M, Crowley WF Jr. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:165-72
  22. Berga SL, Guzick DS, Winters SJ. Increased luteinizing hormone and-subunit secretion in women with hyperandrogenic anovulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:895-901
  23. Marshall JC, Eagleson CA, McCartney CR. Hypothalamic dysfunction. *Mol Cell Endocrinol* 2001;183:29-32
  24. Ropelato MG, Garcia Rudaz MC, Castro Fernandez C, Ulloa Aguirre A, Escobar ME, Barontini M, Veldhuis JD. A preponderance of basic luteinizing hormone (LH) isoforms accompanies inappropriate hypersecretion of both basal and pulsatile LH in adolescents with polycystic ovarian syndrome. *Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4629-36
  25. Kirk SE, Dalkin AC, Yasin M, Haisenleder DJ, Marshall JC. Gonadotropin-releasing hormone pulse frequency regulates expression of pituitary follistatin messenger ribonucleic acid: a mechanism for differential gonadotrope function. *Endocrinology* 1994;135:876-80
  26. Miller WL, Shafiee-Kermani F, Strahl BD, Huang HJ. The nature of FSH induction by GnRH. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13(6):257-63
  27. Layman LC, Lee EJ, Peak DB, Namnoum AB, Vu KV, van Lingen BL, Gray MR, McDonough PG, Reindollar RH, Jameson JL. Delayed puberty and hypogonadism caused by mutations in the follicle-stimulating hormone beta subunit gene. *N Engl J Med* 1997;337(9):607-11
  28. Matthews CH, Borgato S, Beck-Peccoz P, Adams M, Tone Y, Gambino G, Casagrande S, Tedeschini G, Benedetti A, Chatterjee VK. Primary amenorrhoea and infertility due to a mutation in the beta-subunit of folliclestimulating hormone. *Nat Genet* 1993;5(1):83-6
  29. Coffler MS, Patel K, Dahan MH, Malcom PJ, Kawashima T, Deutsch R, Chang RJ. Evidence for abnormal granulosa cell responsiveness to follicle-stimulating hormone in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(4):1742-7
  30. Karsch FJ. Central actions of ovarian steroids in the feedback regulation of pulsatile secretion of luteinising hormone. *Annu Rev Physiol* 1987;49:365-82
  31. Sprangers SA, Brenner RM, Bethea CL. Estrogen and progesterone receptor immunocytochemistry in lactotrope versus gonadotrope of monkey pituitary cell cultures. *Endocrinology* 1989;124:1462-70
  32. Hsueh ADW, Billig H, Tsafiri A. Ovarian follicle atresia: A hormonally controlled apoptotic process. *Endocrinol Rev* 1994;15:707-24
  33. Christman GM, Randolph JF, Kelch RP, Marshall JC. Reduction of gonadotropin-releasing hormone pulse frequency is associated with subsequent selective follicle stimulating hormone secretion in women with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:1278-85
  34. Corenthal L, Von Hagen S, Larkins D, Ibrahim J, Santoro N. Benefit of continuous physiological pulsatile gonadotropin-releasing hormone therapy in women with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1994;61:1027-33
  35. Daniels TL, Berga SL. Resistance of gonadotropin releasing hormone drive to sex steroid-indu-

- ced suppression in hyperandrogenemic anovulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;82:4179
36. Pastor CL, Griffin-Korf ML, Aloji JA, Evans WS, Marshall JC. Polycystic ovary syndrome: evidence for reduced sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:582-90
  37. Rebar R, Judd HL, Yen SSC, Rakoff J, Vandenberg G, Naftolin F. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1976;57:1320-9
  38. DeVane GM, Czekala NM, Judd HL, Yen SSC. Circulating gonadotropins, estragens and androgens in polycystic ovarian disease. *Am J Obstet Gynecol* 1974;38:476-81
  39. Chang RJ, Mandfeld FP, Lu JK, Judd HL. Enhanced disparity of gonadotropin secretion by estrone in women with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:490-4
  40. Frawley LS, Neill JD. Biphasic effects of estrogen on GnRH-induced LH release in monolayer cultures of rat and monkey pituitary cells. *Endocrinol* 1984;114:659-63
  41. Menon M, Peegel H, Katta V. Estradiol potentiation of gonadotrophin-releasing hormone responsiveness in the anterior pituitary is mediated by an increase in gonadotrophin-releasing hormone receptors. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:534-40
  42. Emons G, Hoffmann HG, Brack C, Ortman O, Sturm R, Ball P, Knuppen R. Modulation of GnRH receptor concentration in cultured female pituitary cells by estradiol treatment. *J Ster Biochem* 1988;31:751-6
  43. Couzinet B, Le Strat N, Brailly S, Schaison G. Comparative effects of cyproterone acetate or a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:1031-5
  44. Eagleson CA, Gingrich MB, Pastor CL, Arora TK, Burt CM, Evans WS, Marshall JC. Polycystic ovarian syndrome: evidence that flutamide restores sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4047-52
  45. Patel K, Coffler MS, Dahan MH, Malcom PJ, Deutsch R, Chang RJ. Relationship of GnRH-stimulated LH release to episodic LH secretion and baseline endocrine-metabolic measures in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60(1):67-74
  46. Buffet NC, Bouchard P. The neuroendocrine regulation of the human ovarian cycle. *Chronobiol Int* 2001;18(6):893-919
  47. Quigley M, Rakoff J, Yen SSC. Increased luteinizing hormone sensitivity to dopamine inhibition in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;52:231-4
  48. Shoupe D, Lobo RA. Evidence for altered catecholamine metabolism in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:566-70
  49. Barnes R, Lobo R. Central opioid activity in the polycystic ovary syndrome with and without dopaminergic modulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:779-82
  50. Barnes RB, Mileikowsky GN, Cha KY, Spencer CA, Lobo RA. Effects of dopamine and metoclopramide in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:506-9
  51. Berga SL, Yen SSC. Opioidergic regulation of LH pulsatility in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1989;30:177-84
  52. Moses N. Síndrome hiperandrogénico. Síndrome de ovarios poliquísticos. Diagnóstico y terapéutica en endocrinología ginecológica y reproductiva. U IV, capítulo 6. SAEGRE Ed.: Ascuna Buenos Aires, 2004;411-29
  53. Lockwood GM, Muttukrishna S, Groome NP, Matthews DR, Ledger WL. Mid-follicular phase pulses of inhibin B are absent in polycystic ovary syndrome and are initiated by successful laparoscopic ovarian diathermy: a possible mechanism for the emergence of the dominant follicle. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1730-5
  54. Lockwood GM. The role of inhibin in PCOS. *Human Fertil* 2000;3:86-92
  55. Salehi M, Bravo-Vera R, Sheikh A, Gouller A, Poretsky L. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: What is the role of obesity? *Metabolism* 2004;53:358-76
  56. Barnes RB, Rosenfield RL, Burstein S, Ehrmann DA. Pituitary-ovarian response to nafarelin testing in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1989;320:559-65
  57. Franks S, White D, Gilling-Smith C, Carey A, Waterworth D, Williamson R. Hypersecretion of androgens by polycystic ovaries: the role of genetic factors in the regulation of cytochrome P450c17a. *Ballieres Clin Endocrinol Metab* 1996;10(2):193-203
  58. Rosenfield RL, Barnes RB, Cara JF, Lucky AW. Dysregulation of cytochrome P450c17a as the cause of polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1990;53(5):785-91

59. Prelevic G, Wurzbürger M, Balint-Peric L, Nestic JS. Inhibitory effect of sandostatin on secretion of luteinizing hormone and ovarian steroids in polycystic ovary syndrome. *Lancet* 1990;336:900-3
60. Pigny P, Cortet-Rudelli C, Decanter C, Deroubaix D, Soudan B, Duhamel A, Dewailly D. Serum levels of inhibins are differentially altered in patients with polycystic ovary syndrome: effects of being overweight and relevance to hyperandrogenism. *Fertil Steril* 2000;73(5):972-7
61. Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, de Jong FH, Fauser BC. Absent biologically relevant associations between serum inhibin B concentrations and characteristics of polycystic ovary syndrome in normogonadotrophic anovulatory infertility. *Hum Reprod* 2001;16(7):1359-64
62. Cortet-Rudelli C, Pigny P, Decanter C, Leroy M, Maunoury-Lefebvre C, Thomas-Desrousseaux P, Dewailly D. Obesity and serum luteinizing hormone level have an independent and opposite effect on the serum inhibin B level in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;77(2):281-7
63. Elting MW, Kwee J, Schats R, Rekers-Mombarg LT, Schoemaker J. The rise of estradiol and inhibin B after acute stimulation with follicle-stimulating hormone predict the follicle cohort size in women with polycystic ovary syndrome, regularly menstruating women with polycystic ovaries, and regularly menstruating women with normal ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(4):1589-95
64. Welt CK, Taylor AE, Fox J, Messerlian GM, Adams JM, Schneyer AL. Follicular Arrest in Polycystic Ovary Syndrome Is Associated with Deficient Inhibin A and B biosynthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5582-7
65. Abbott DH, Dumesic DA, Franks S. Developmental origin of polycystic ovary Syndrome – a hypothesis. *J Endocrinol* 2002;174:1-5
66. Pigny P, Merlen E, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Decanter C, Jonard S, Dewailly D. Elevated Serum Level of Anti-Müllerian Hormone in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: Relationship to the Ovarian Follicle Excess and to the Follicular Arrest. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5957-62
67. Jonard S, Dewailly D. The follicular excess in polycystic ovaries, due to intra ovarian hyperandrogenism, may be the main culprit for the follicular arrest. *Hum Reprod. Update* 2004;10(2):107-17
68. Pigny P, Jonard S, Robert Y, Dewailly D. Serum Anti-Müllerian Hormone as a Surrogate for Antral Follicle Count for Definition of the Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(3):941-5
69. Recabarren SE, Sir-Petermann T, Maliqueo M, Lobos A, Rojas-García P. La exposición prenatal a andrógenos como factor de reprogramación fetal. *Rev Méd Chil* 2006;134:101-8
70. Sir-Petermann T, Maliqueo M, Angel B, Lara HE, Perez-Bravo F, Recabarren SE. Maternal serum androgens in pregnant women with polycystic ovary syndrome: possible implications in prenatal androgenization. *Hum Reprod* 2002;10:2573-9
71. Ghirri P, Ciulli C, Vuerich M, Cuttano A, Faraoni M, Guerrini L, Spinelli C, Tognetti S, Boldrini A. Incidence at birth and natural history of cryptorchidism: a study of 10,730 consecutive male infants. *J Endocrinol Invest* 2002;25:709-15
72. Sir-Petermann T, Hitschfeld C, Maliqueo M, Codner E, Echiburú B, Gazitúa R, Recabarren S, Cassorla F. Birth weight in offspring of pcos mothers. *Human Reprod* 2005;20:2122-6
73. Recabarren SE, Padmanabhan V, Codner E, Lobos A, Durán C, Vidal M, Foster DL, Sir-Petermann T. Postnatal developmental consequences of altered insulin sensitivity in female sheep treated prenatally with testosterone. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;289:801-6
74. Franks S, Gharani N, Waterworth D, Batty S, White D, Williamson R, McCarthy M. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction* 1997;(12):2641-8
75. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF, Fox J, Dunaiff A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95:14956-60
76. De la Parra I. Síndrome metabólico X. Diagnóstico y terapéutica en endocrinología ginecológica y reproductiva. U IV, capítulo 7. SAEGRE Ed.: Ascune Buenos Aires, 2004;429-37