

## **LA METFORMINA EN EL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUISTICO.**

**(Methformin in poliquistic ovaric síndrome).**

**Dr. Carlos Aguirre González.<sup>50</sup>**  
**Dr. Javier Campos Aguiar.<sup>51</sup>**

### **RESUMEN**

El síndrome de ovario poliquístico es una de las patologías más relacionadas con la infertilidad femenina en nuestro medio además de todos sus efectos secundarios sobre el estado físico, emocional y social de la paciente, por lo que un diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado le permite a la paciente disfrutar de una vida normal.

En la actualidad se conoce bien que el tratamiento de primera elección son los anticonceptivos orales combinados, pero también hay que tratar muchos de los efectos adversos de este síndrome por lo que un cambio en el estilo de vida y otras terapias adjuntas como el uso de la metformina se utilizan mucho actualmente, dejando realmente como un último recurso pero no menos importante a la cirugía.

### **PALABRAS CLAVE**

Síndrome de ovarios poliquísticos, Ultrasonografía, anticonceptivos orales combinados, Metformina.

*Recibido 24-04-2007*

*Aceptado 25-06-2007*

### **SUMMARY**

The poliquistic ovaric syndrome are one of the most significant pathologies related about female infertility in our environment, plus all the adversary effects over the physical, emotional and social state of the patient, that's why an early diagnosis and an achieved treatment let the patient develop a normal life.

In actuality it is well known the best treatment are oral anticonceptives, but there is another therapy for the treatment of the adversary effects of this syndrome like life style change and methformin, that is most usual today, however always are the option of surgery how a last resort but not less important.

### **KEYWORD**

Poliquistic ovaric syndrome, ultrasonographic, oral anticonceptive, methformin

### **Introducción**

El Síndrome de Poliquistosis Ovárica conocido también con los nombres de Síndrome de Stein y Leventhal o Síndrome de Hiperandrogenismo Ovárico Funcional es la endocrinopatía más frecuente que se presenta en las mujeres

---

<sup>50</sup> Dr. Carlos Aguirre González. Médico Cirujano. carlosaguirre@costarricense.cr

<sup>51</sup> Dr. Javier Campos Aguiar. Médico General. Jcampos480@yahoo.com

de edad reproductiva aunque ya pueden verse manifestaciones a una temprana edad como en la pubertad, que puede hacer sospechar que esta paciente podría cursar en un futuro cercano con esta patología. Clásicamente, se ha descrito esta patología con la triada de amenorrea, hiperandrogenismo y obesidad, siendo así la causa más común de infertilidad anovulatoria. Pero, hoy en día, se sabe que esta patología no se limita sólo a estas tres manifestaciones, ya que presenta múltiples signos y síntomas esto a causa de la heterogeneidad de su patogenia que aún está en proceso de investigación y discusión por parte de muchos científicos alrededor del mundo. El conocimiento de esta patología es fundamental ya que está íntimamente relacionada con otras enfermedades, en su mayoría las que presentan un Hiperinsulinismo y, a su vez, una insulino-resistencia, y que se han agrupado en otro cuadro clínico conocido con el nombre de Síndrome Metabólico o Síndrome X que en los últimos años ha tenido mucho auge. La asociación que tiene esta enfermedad con una serie de alteraciones metabólicas, a mediano y largo plazo traerá serias complicaciones en la salud para estas pacientes, convirtiéndose así en un problema de salud pública, y no sólo para nuestro país, sino por todo el resto del mundo.

La incidencia de la poliquistosis ovárica es de alrededor del 20% a nivel mundial y América Latina se convierte en la región del mundo más afectada con una índice de alrededor del 5-10%, aunque en otros estudios se menciona hasta un 15%. Cabe destacar que de ese 20%, las tres cuartas partes de estas pacientes presentan el SOP, por eso se convierte en la causa de infertilidad anovulatoria más común en el mundo. La causa del por qué Latinoamérica se ve más afectada que el resto del mundo no está clara todavía, pero se cree que guarda relación con la susceptibilidad genética presente en los cromosomas 2, 6, 10, 11,15 y 17 (se les denomina genes SOP) y que se transmite de una forma autonómica, y está presente, principalmente, en la población americana. Se han encontrado que estas pacientes presentan alteración de uno o más de estos genes y esta susceptibilidad genética guarda una importante relación con el hiperinsulinismo y la insulino-resistencia que

está presente en estas mujeres, aunque todavía esta teoría no está muy bien definida.

El factor genético está tomando fuerza como parte de la etiopatogenia de la enfermedad, ya que se ha visto que los familiares de las mujeres que presentan (SOP) tiene un mayor riesgo de padecer alguna alteración metabólica; ese riesgo es alrededor de tres veces mayor que en las familias, cuyas mujeres presentan el síndrome de ovario poliquístico. Además de ese factor genético, se suma el factor ambiental donde el principal es la obesidad, la cual ayuda a disminuir la sensibilidad tisular a la insulina, incrementando así el grado de resistencia a la insulina ya existente.

El cuadro clínico de esta patología es muy variado y encierra una amplia gamma de signos y síntomas, esto se debe a lo complejo y a la heterogeneidad de su fisiopatología. Por lo general, las primeras manifestaciones van a anotarse en el periodo puberal de las pacientes cerca de la menarca, donde se empieza a dar una serie de cambios bioquímicos esto generado por la activación del eje Hipotálamo-Hipófisis-Ovarios; por eso, también se dice que la sintomatología varía según la edad de la paciente, ya que el cuadro aumenta su complejidad conforme pasa el tiempo y esto se puede presentar desde cuadros muy severos de la enfermedad hasta formas leves inclusive hay pacientes diagnosticadas con poliquistosis ovárica asintomática.

Esta enfermedad se ha descrito con la triada clásica de amenorrea, obesidad e hiperandrogenismo más ovarios poliquísticos, propuesta desde 1935; y actualmente se sabe que no es tan marcado, ya que pueden haber casos, que en lugar de presentar amenorreas, cursen con oligomenorreas o un sangrado uterino disfuncional; la obesidad se presentar en del 50 al 60% de los casos, los cuales cursan con hiperinsulinismo y, por lo tanto, insulino resistencia. En cuanto al hiperandrogenismo, ese no varía, está presente en todos los casos. Por eso, esta endocrinopatía se constituye en la principal causa de infertilidad anovulatoria. Estas mujeres también van a cursar con algún grado de hirsutismo, acné y alopecia de predominio frontal, dependiendo de la estimulación a la que se vea sometida la paciente por parte de los

andrógenos. En menor grado, se verá una desfeminización, ya que la mujer puede presentar cambios en el tono de la voz y que esta se vuelva más grave, disminución en el tamaño de los senos, presencia de clitoromegalia y niveles elevados de prolactina más de 25 ng/dl.

Histopatología: Los ovarios de estas pacientes van a tender al aumento de su tamaño, aparte de eso va a presentar una cápsula gruesa que le confiere un aspecto blanquecino nacarado y la ausencia de signos de ovulaciones o de cuerpos lúteos y microscópicamente se va a observar una hiperplasia de células de la teca interna y estroma, con hipoplasia de células de la granulosa.

La fisiopatología del Síndrome de Ovario Poliquístico todavía no está muy bien definida, por la complejidad de las diferentes hipótesis propuestas, también por la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas, metabólicas y bioquímicas y aún más, por la desigualdad de criterios para tener una definición en común para esta patología.

Entre las hipótesis propuestas están:

La resistencia a la insulina o el hiperinsulinismo.

El Hiperandrogenismo por una adrenarquía aumentada (actividad exagerada de la glándula suprarrenal, produciendo un aumento de andrógenos)

La obesidad.

Alteración enzimática de los ovarios y las glándulas suprarrenales a la hora de la esteroidogénesis

Alteraciones hipotalámicas a la hora de la regulación de hormonas gonadotróficas.

Trastorno funcional del eje GH-IGF-1. GH (Hormona de Crecimiento), IGF (factores de crecimiento análogos a la insulina).

Factores genéticos hereditarios

Si bien es cierto puede ser que no sea sólo uno de estos elementos, sino todos, los que puedan estar involucrados en la fisiopatología de este síndrome, aunque todavía no pueda decirse con exactitud cual es el factor detonante de la enfermedad.

La insulina y los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF I-II) son los mayores reguladores de receptores ováricos en la mujer al igual que las gonadotrofinas o esteroides sexuales.

Aparte de eso, tanto la insulina como los IGF tienen un papel sumamente importante en la foliculogénesis y la esteroidogénesis hecho que es regulado también por las gonadotropinas. El tipo de resistencia a la insulina es probable que se deba a defectos de la señal de traducción en los posreceptores, en particular de los transportadores de glucosa.

La hiperinsulinemia es una causa probable de la disminución de los niveles de SHBG (globulina fijadora de hormonas sexuales) y de IGF-BP (proteína ligante de los IGFs), las cuales son regulados según las concentraciones de GH y un aumento de esta hormona hace que su producción que se da a nivel hepático decaiga, esto va a provocar un aumento de andrógenos, de testosterona libre y de IGF1 que son metabolitamente activos, por lo cual se dice que el hiperandrogenismo es consecuencia de la hiperinsulinemia.

Esto, a nivel de ovario, estimula la actividad de la enzima P450 c17, potenciando el aumento de andrógenos, la mayor concentración intra-ovárica de andrógenos detiene la maduración folicular, induciendo su atresia. Además, la insulina, por su gran similitud con IGF1 que están aumentados, actuaría a través de sus receptores y, por el mismo mecanismo, generaría mayor aumento de andrógenos, los que adicionalmente disminuyen la actividad de las enzimas encargadas de la aromatización de estos andrógenos.

Los andrógenos tiene un carácter anabólicos, por lo que aumentarán el tejido graso, contribuyendo a una mayor producción periférica tanto de andrógenos como estrógenos, convirtiéndose en un completo círculo vicioso, ya que al aumentar el tejido graso también aumenta la insulino-resistencia.

La esteroidogénesis se afecta principalmente, porque las células de la granulosa del ovario tienen reducida su capacidad de aromatizar los andrógenos producidos por las células de la teca, ya que la liberación disminuida de FSH lleva a una detención parcial de la foliculogénesis, porque estos niveles bajos de FSH representan la respuesta a la concentración alta de estrona por una retroalimentación negativa, que estimulan continuamente el crecimiento folicular sin llegar a la madurez completa y, por lo tanto la ovulación.

La interacción entre la insulina y las leptinas es otra de las teorías involucradas en el SOP. Sus niveles circulantes son estimulados por estrógenos e inhibidos por andrógenos. La obesidad está íntimamente relacionada con esta hormona por la influencia de dos mecanismos:

Una resistencia a leptinas, con alteración a nivel de receptor.

Alteración a nivel del gen que la codifica, que conlleva una deficiencia de leptinas.

Se ha encontrado que en las pacientes que cursan con SOP los niveles de leptinas están elevados y no está bien determinado si ese exceso de leptinas provoca hiperandrogenismo en conjunto con hiperinsulinemia.

Hallazgos Clínicos.

Para realizar un diagnóstico adecuado de esta patología deben de incluirse tres parámetros como son la clínica de la enfermedad, el laboratorio ya que existen muchas alteraciones bioquímicas y los datos obtenidos por ultrasonido que nos evidencian los cambios morfológicos a nivel de ovario y útero.

Criterios diagnósticos de Síndrome de ovarios poliquísticos.

Criterios Mayores	Criterios Menores
Anovulación	Hirsutismo
Amenorrea/oligo menorrea	Acné
Hiperinsulinemia/ insulino-resistencia	Obesidad
Hiperandrogenismo	Relación FSH/LH alterada predominio de LH
Descartar otras patologías que cursen con hiperandrogenismo	Evidencia ultrasonográfica de poliquistosis ovárica

#### Criterios Diagnósticos Ultrasonográficos

Presencia de múltiples folículos:

Entre 10 y 20 en cada ovario de pequeño tamaño ( <10mm ) y topografía periférica en “rueda de carro”.

Hiperecogenicidad e hipertrofia del estroma.

Otros datos útiles para su diagnóstico por ultrasonido:

Ovario de gran tamaño( >6cm<sup>2</sup>)

Aspecto globuloso: índice de esfericidad superior a 0.7.

En el Doppler pulsado-color existencia de una velocidad superior a 15cm.

Laboratorio: Se determinar el Índice de andrógenos libres o de testosterona libre (I.T.L).

La testosterona total por lo general tiene valores mayores de 0,8 ng/ml. Se debe determinar los valores de Hiperandrogenemia que está determinada principalmente por Androstenediona y la DHEAS (Dihidroandrostenediona) que predomina en el SOP.

Determinar la relación de LH/FSH: Por lo analizado anteriormente la relación entre LH/FSH está alterada, ya que los niveles de LH son 2 veces mayor que los de FSH, aunque esto no es un signo patognomónico de la enfermedad, constituye un importante apoyo diagnóstico.

Determinar el índice de glucosa e insulina: Constituye un parámetro útil como método diagnóstico especialmente para aquellas pacientes obesas, con presencia de Acanthosis Nigricans y con antecedentes de familiares diabéticos.

Determinar un Perfil de Lípidos: Es importante hacer ésta determinación, ya que sabemos que éstas pacientes cursan con importante dislipidemias, por lo se debe determinar los niveles de colesterol LDL, HDL y Triglicéridos.

Debe completarse el estudio hormonal con la determinación de TSH, T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub>, para descartar una hipofunción tiroidea.

El Tratamiento: Es importante mencionar que el tratamiento de esta enfermedad es de carácter multidisciplinario, ya que están involucrados diferentes profesionales de la salud y, desde luego, el papel que desempeña la paciente al cumplir con el tratamiento de una forma estricta y constante para ver una mejoría considerable y puede dividirse el tratamiento en dos, un tratamiento no farmacológico y uno farmacológico.

Tratamiento médico no farmacológico

El manejo Nutricional y la actividad física es sumamente importante para estas pacientes, ya que como se ha visto un gran número de estas pacientes cursan con una obesidad importante, aparte de eso vamos a ver que presentan una resistencia a la insulina, por lo cual se va a generarse un hiperinsulinismo que,

a un mediano o largo plazo, va a provocar que estas pacientes padezcan de enfermedades mucho más serias como Diabetes Mellitus tipo 2, Hipertensión Arterial, Cardiopatías, Dislipidemias que tiene una alta morbi-mortalidad.

Es importante destacar que si estas pacientes obesas logran disminuir un 20% de su peso corporal en un periodo de 4 a 12 semanas, reducen la resistencia a insulina y mejoran significativamente todos los trastornos endocrino-metabólicos que están presentes en al clínica del S.O.P., a su vez hay un aumento de las SHBG y IGFBP-1, disminuyendo la testosterona libre y IGF1 que tiene un papel preponderante en el hiperandrogenismo, por lo que regulariza los ciclos ovulatorios y disminuye la severidad del acné y el hirsutismo.

Tratamiento farmacológico.

El tratamiento farmacológico va a ir dirigido a enfrentar y controlar las distintas manifestaciones que se van a presentar en el Síndrome de Ovario Poliquístico; principalmente, las manifestaciones a nivel cutáneo como el acné, el hirsutismo y también manifestaciones como las alteraciones menstruales, la infertilidad y la obesidad que son otras de las grandes preocupaciones de estas pacientes.

Anticonceptivos orales combinados: La utilización de anticonceptivos orales principalmente combinados es una de las terapias más utilizadas y la de primera elección, ya que disminuye la producción de andrógenos tanto a nivel ovárico y a nivel de las suprarrenales y, por lo tanto sus niveles circulantes, lo cual provoca que los niveles de hirsutismo, acné y trastornos menstruales mejoren considerablemente.

El estrógeno presente en los anticonceptivos aumenta la producción de SHBG (globulinas fijadoras de hormonas sexuales), lo que provoca que la testosterona que está libre se una a estas proteínas. Los estrógenos disminuyen que la testosterona se transforme en dihidrotestosterona a nivel cutáneo al inhibir a la 5- $\alpha$ - reductasa, cuya presencia determina el hirsutismo.

El progestágeno suprime la hormona luteinizante, lo que genera una disminución de la testosterona a nivel ovárico.

En nuestro medio, el anticonceptivo más utilizado es el Acetato de Ciproterona. Es un progestágeno sintético de uso frecuente con efecto antiandrogénico y antigonadotrófico.

Su mecanismo de acción principalmente es la inhibición competitiva de los receptores de andrógenos y, también, disminuye la actividad de la enzima 5- $\alpha$ -reductasa; por lo tanto, la transformación de testosterona a dehidrotestosterona se ve seriamente afectada y así disminuye su acción sobre el tejido periférico.

Su efecto antigonadotrófico disminuye los niveles de LH y, por lo tanto, el estímulo sobre las células de la teca interna. Se acostumbra utilizar una dosis de 100 mg/día v.o desde el día 5 al 15 del ciclo menstrual y suele utilizarse asociado a etinil estradiol a dosis de 30 a 50 ug/día v.o; desde el día 5 la 26 del ciclo.

## METFORMINA

La metformina ayuda al cuerpo a transportar la glucosa con menos insulina en la sangre y, por lo tanto, disminuyendo los niveles del hiperinsulinismo. Los niveles altos de glucosa como de insulina contribuyen a la aparición de la obesidad, enfermedades cardiacas, infertilidad y ciertos cánceres en estas pacientes en particular de ovario, de endometrio y de mama porque se suma el efecto de la estimulación constante de estrógenos, así como la posibilidad de desarrollar Diabetes tipo 2, a dosis inicial es de 500 mg c/8h v.o; hasta una dosis máxima de 850 mg tres veces al día. Se utiliza, principalmente, en pacientes obesas.

### Beneficios de la metformina

Aumenta la actividad fibrinolítica por disminución del activador plasminógeno (PAL-1) y disminuye la adhesividad plaquetaria.

Mejora las dislipidemias, por lo que disminuye el colesterol total, los triglicéridos y las lipoproteínas de baja densidad (LDL), lo que significa una reducción del riesgo de formar placas de ateroma.

Disminuye la resistencia a la insulina y, por lo tanto la hiperinsulinemia.

Favorece la reducción peso y una vez logrado esto lo mantiene. Sin embargo, la pérdida de peso no es uno de sus beneficios primordiales.

Mejora o normaliza la glucemia en ayunas y posprandial.

Coadyuva al control de la presión arterial, ya que tiene un efecto protector sobre el endotelio.

Al reducir los niveles de insulina y ayudar a que las pacientes bajen de peso, logran que los niveles de andrógenos disminuyan específicamente la testosterona, por lo cual se reduce el acné, el hirsutismo, los trastornos menstruales.

Previene o retrasa la aparición de la Diabetes tipo 2.

Al regularizar los ciclos menstruales y mostrar signos de ovulación, incrementa el índice de fertilidad para estas pacientes entre un 45% y un 50%. Aquellas pacientes que logran un embarazo tienen menos riesgo de presentar Diabetes Gestacional.

Mecanismos de acción:

Mejora la sensibilidad a la insulina incrementando la captación y utilización de la glucosa nivel periférico. De esta forma, estimula la glucólisis anaeróbica en los tejidos periféricos.

Disminuye la producción de glucosa hepática, lo que se conoce como la gluconeogénesis hepática.

No afecta la secreción de insulina, ya que no actúa directamente sobre las células beta del páncreas.

Logra potencializar la acción de la insulina endógena, lo que conlleva a aumentar la síntesis de glucógeno a nivel del músculo esquelético y parte de eso no modifica la síntesis glucógeno a nivel hepático.

Disminuye la hiperglicemia posprandial, porque aumenta la captación de glucosa a nivel del músculo esquelético.

Aumenta los receptores insulínicos y la afinidad de la insulina por los mismos, logrando incrementar la acción de la insulina endógena, por ello reduce los niveles de hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina.

Reduce la absorción a través de los intestinos de los carbohidratos de la dieta diaria.

Reduce la glucemia en ayuno y posprandial, porque aumenta la captación de glucosa a nivel del músculo esquelético.

Efectos secundarios adversos Algunos pacientes pueden tener una mucosa gástrica sensible, por lo que pueden experimentar ciertas incomodidades como malestar abdominal, sensación de llenura, náuseas, vómitos, diarrea y sabor metálico o amargo; estas reacciones se observan con frecuencia al inicio del tratamiento y, generalmente, son mínimas y desaparecen en poco tiempo. Las biguanidas impiden a largo plazo la absorción de vitamina B12 y ácido fólico, por lo que pueden desencadenar anemias macrocíticas, por ello se recomienda emplear suplementos vitamínicos en estas pacientes.

La acidosis láctica es una de las complicaciones raras que presentan, los pacientes que utilizan las biguanidas, la metformina tiene el índice mas bajo para desarrollar de este tipo de complicación es de 0,24 por cada 10000 pacientes. La acidosis láctica se caracteriza por presentar niveles de lactato sanguíneos ( $> 5$  mmol / L) por lo que el pH sanguíneo se altera volviéndose muy ácido, por lo que existen alteraciones de los electrolitos con claro incremento de los aniones, y un incremento en la relación lactato/piruvato.

#### Tratamiento quirúrgico

Stein había reportado dentro de sus estudios en la década de los treinta que a las mujeres que se sometían a una resección ovárica en cuña, el 80% de las mujeres lograban una restauración de los ciclos menstruales y una tasa de 63% de embarazos, demostrándose una marcada, pero transitoria disminución de la producción ovárica de androstenediona y una disminución persistente de testosterona después del tratamiento.

Como efecto secundario, la presencia de adherencias posoperatorias contribuyen a la disminución de la tasa de fertilidad, por eso actualmente se

reemplazó la cirugía usual (laparotomía) por la vía laparoscópica, por medio de la técnica denominada Drilling, que consiste en múltiples punciones a nivel de los quistes, con cambios hormonales similares a los observados con la resección en cuña, describiéndose éxito de ovulación de 90-95% y embarazo de 80 %.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Araya M Carlos y otros. Normas y Procedimientos del Cáncer en Costa Rica. Editorial Ediciones Sanabria, S.A. San José, Costa Rica, 2001.
- Fauci S; Anthony y otros. Harrison Principios De Medicina Interna. Decimocuarta edición. Editorial McGrawHill Interamericana, España, 1998.
- Ferri F; Fred. Ferri Consultor Clínico. Editorial Harcourt / Océano, España, 2004.
- Jonathan S; Berek y otros. Ginecología de Novak. Duodécima edición. Editorial McGrawHill Interamericana, México, 2000.
- Murray K; Roberto y otros. Bioquímica de Harper. Décimocuarta edición. Editorial Manual Moderno, S.A. , España, 1998.
- Robbins, S.L. y otros. Patología Estructural y Funcional. Cuarta edición. Editorial McGrawHill Interamericana, México, 1990.
- Rosensteins S; Emilio. Diccionario De Especialidades Farmacéuticas. Trigésimotercera edición. Editorial Thomson PLM; 2002.
- .

## **DIRECCIONES ELECTRÓNICAS**

- <http://www.climaterio.cl/pdf/manualeg/L-CONTRERAS.pdf>
- [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-)
- <http://www.fisterra.com/guias2/smetabolico.asp>
- [http://www.abccmedicus.com/articulo/id/178/pagina/4/sindrome\\_metabolico\\_puesto.html](http://www.abccmedicus.com/articulo/id/178/pagina/4/sindrome_metabolico_puesto.html)
- [http://www.schering.es/variopublicaciones/documentos\\_de\\_consenso\\_SEGO/html/consenso98/sindrome.htm](http://www.schering.es/variopublicaciones/documentos_de_consenso_SEGO/html/consenso98/sindrome.htm)
- <http://www.tocogineconet.com.ar/revisiones/PoliquistosisOvarica.htm>
- <http://www.uv.es/~vicaleg/CLindex/CLacne/CLacne.htm>
- Monika M. Woolsey, MS, RD
- <http://www.afterthediet.com> Nutritiousways@aol.com
- <http://www.cemera.uchile.cl/VII2sindrome.doc>
- <http://latina.obgyn.net/espanol/articles/ene03/PCOS.htm>
- <http://www.industrialtaylor.com.co/piramide.htm>
- <http://www.uned.es/pea-nutricion-y-dietetica-l/guia/guianutr/index.htm>
- [http://www.zocalo.cl/forum/forum\\_posts.asp?TID=1882&PN=1&get=last](http://www.zocalo.cl/forum/forum_posts.asp?TID=1882&PN=1&get=last)

<http://www.siicginecologia.com/etapa2/003/04106024.htm>

<http://www.smschile.cl/publicaciones/ovariopoli.htm>

[http://latina.obgyn.net/sp/articles/Junio00/pcos\\_perloe.htm](http://latina.obgyn.net/sp/articles/Junio00/pcos_perloe.htm)