

Guía consensada por la Sociedad Cubana de Endocrinología para el diagnóstico y tratamiento del síndrome de ovario poliquístico

Guide agreed by the Cuban Society of Endocrinology for the diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome

Gilda Monteagudo Peña^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-3815-0675>

Gisel Ovies Carballo¹ <https://orcid.org/0000-0002-0027-2044>

Manuel Gómez Alzugaray¹ <https://orcid.org/0000-0003-2590-4367>

Maité Cabrera Gámez¹ <https://orcid.org/000-0001-8095-8574>

Kenia Rodríguez Martínez² <https://orcid.org/0000-0001-9972-3697>

¹Instituto Nacional de Endocrinología (INEN). La Habana, Cuba.

²Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana, Cuba.

* Autora par la correspondencia: gilda.monteagudo@infomed.sld.cu

Introducción

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un trastorno con alta prevalencia en la práctica clínica que, por sí mismo o por las comorbilidades que se le asocian, tiene amplias implicaciones para la salud de quienes lo padecen. Es común que se presente con un patrón de heredabilidad familiar, que se exprese desde edades tempranas y tenga un agravamiento progresivo en sus manifestaciones clínicas. Existe la posibilidad de prevenir o minimizar sus efectos pero es esencial el diagnóstico temprano y el tratamiento correcto y oportuno. Por la importancia del tema y el interés por establecer pautas nacionales de atención, en junio de 2015 se realizó en La Habana el Consenso Cubano sobre Síndrome de Ovario Poliquístico, auspiciado por la Sociedad Cubana de Endocrinología. El informe del consenso se revisó y

se actualizó en 2020 y se presenta a continuación como una guía para el diagnóstico y tratamiento de estas mujeres.

Introduction

Polycystic ovarian syndrome (PCOS) is a highly prevalent disorder in clinical practice that, by itself or due to the comorbidities associated with it, has broad implications for the health of those who suffer from it. It is common for it to present with a familial heritability pattern, to be expressed from an early age and have a progressive worsening in its clinical manifestations. There is the possibility of preventing or minimizing its effects, but early diagnosis and correct and timely treatment are essential. Due to the importance of the subject and the interest in establishing national care guidelines, in June 2015 the Cuban Consensus on Polycystic Ovarian Syndrome was held in Havana, sponsored by the Cuban Society of Endocrinology. The consensus report was revised and updated in 2020 and is presented below as a guide for the diagnosis and treatment of these women.

Definición semántica

La forma de nombrar este síndrome ha variado en el tiempo y sigue siendo controversial.⁽¹⁾ Se le conoció como síndrome de Stein Levanthal o poliquistosis ovárica y actualmente es conocido como el síndrome de ovario poliquístico (SOP), aunque se reconoce que no es correcto, pues el ovario no tiene quistes sino folículos detenidos en su desarrollo. Más recientemente se han propuesto términos como hiperandrogenismo ovárico funcional o síndrome de ovario hiperandrogénico. Estos son más afines con la fisiopatología del síndrome, pero se usan poco. Este consenso, no obstante, recomienda referirse a este pdecimiento como SOP, por lo acuñado del término y por ser el que emplean la mayoría de las publicaciones sobre el tema. Se especifica no emplearlo en plural, debido a que el diagnóstico puede hacerse con un solo ovario alterado.

Para la definición conceptual, se consideró que los puntos clave al diagnosticar el SOP son la presencia de hiperandrogenismo (HA), la anovulación y la morfología de ovario poliquístico (MOP). El diagnóstico se hace por exclusión y las evidencias científicas actuales

aportan amplio conocimiento sobre lo variable de su etiología, patogenia y expresión clínica.^(1,2,3,4,5) Así, la propuesta del consenso recomienda definir el SOP como “un trastorno endocrino complejo, caracterizado por HA, oligoanovulación y MOP como elementos distintivos, en cuya génesis se involucran factores genéticos, ambientales y otros. Se diagnostica en mujeres sin otras causas de HA, se asocia a alteraciones reproductivas, metabólicas y/o psicológicas y tiene una expresión fenotípica diversa”. Se enfatiza en la necesidad de entender que se trata de un síndrome, no de una enfermedad. Incluye etiologías diversas, que se presentan con intensidad variable y se asocian a condiciones desencadenantes o agravantes que determinan que sea muy heterogéneo en su fisiopatología y su expresión clínica.

Se define como “SOP secundario” al que es causado por trastornos que mimetizan el fenotipo del SOP. Entre las más importantes se encuentran:^(6,7,8)

- a) Que causan HA.
 - Deficiencias enzimáticas (hiperplasia adrenal congénita, de aromatasas)
 - Tumores adrenales u ováricos productores de andrógenos
 - Administración exógena de andrógenos o esteroides anabólicos
 - Hiperprolactinemia
- b) Que causan resistencia a la insulina (RI).
 - Síndromes con RI extrema (HAIR-AN)
 - Feocromocitoma
 - Diabetes mellitus tipo 2
 - Traumas y lesiones del sistema nervioso central (SNC)
 - Bulimia o anorexia nerviosa
 - Medicamentos (esteroides, valproato, etc.)
- c) Que causan HA y RI.
 - Leprechaunismo
 - Lipodistrofia congénita generalizada
 - Enfermedades por almacenamiento de glucógeno
 - Síndrome de Cushing
 - Acromegalia

- Diabetes mellitus tratada con insulina

Criterios diagnósticos y fenotipos

A partir de los consensos internacionales de NIH (*National Institutes of Health* de Estados Unidos, 1990),⁽²⁾ Rotterdam, auspiciado por la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología y la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ESHRE/ASRM, 2003)⁽³⁾ y de la Sociedad de Exceso de Andrógenos (AES, 2006)⁽⁴⁾ el diagnóstico de SOP se establece con la presencia de al menos dos de los siguientes criterios: HA clínico y/o bioquímico, oligovulación, expresada por trastornos menstruales o infertilidad y presencia de MOP en la ecografía, donde se excluyen otras causas que explican el HA.

La diferenciación por fenotipos se recomienda como necesaria porque la gravedad de las alteraciones reproductivas y metabólicas varía según se trate de uno u otro. De acuerdo con los criterios de Rotterdam se reconocen 4 fenotipos:⁽⁵⁾

- A (clásico). Cumple con los tres criterios: HA, oligovulación y MOP.
- B (clínico). Presencia de HA y oligovulación, sin MOP.
- C (ovulatorio). Presencia de HA y MOP, sin trastornos en la ovulación.
- D (normoandrogénico). MOP y anovulación, sin HA clínico ni bioquímico.

El fenotipo normoandrogénico es polémico; fue tema principal de discusión en el consenso de la AES y sigue siendo objeto de debate actual. Se arguye que el HA es la alteración más importante del SOP, por lo que debería ser una condición obligatoria para diagnosticarlo. Este fenotipo lleva al sobrediagnóstico del síndrome o a encasillar a mujeres con otras condiciones.⁽⁴⁾ Sin embargo, también se opina que si se excluye se puede subvalorar el SOP, sobre todo en sus etapas iniciales en que el HA puede ser intraovárico y, por lo tanto, no es detectable en sangre o en su expresión clínica. No siempre se dispone de las determinaciones de andrógenos que aseguren el diagnóstico exhaustivo.⁽⁵⁾ Por ello, el acuerdo de consenso es admitir este fenotipo, pero con la máxima cautela.

Sobre la obesidad, la RI y el aumento de la relación hormona luteinizante/hormona folículo estimulante (LH/FSH) se ratifica la propuesta de otros grupos de expertos.^(1,6,8) Establece que no son criterios diagnósticos sino alteraciones frecuentemente asociadas al SOP. No obstante, se reconoce la conveniencia de distinguir los fenotipos “delgado u obeso” y “con o sin RI” por la utilidad práctica que entraña admitir que tienen rasgos fisiopatogénicos particulares. Se requiere entonces abordajes diagnósticos diferentes, tratamientos específicos y una búsqueda más activa de comorbilidades.

Diagnóstico clínico del SOP

El SOP se considera como el trastorno reproductivo más frecuente en mujeres. Su prevalencia es variable según el criterio diagnóstico utilizado, el área geográfica, los factores étnicos y raciales. Oscila entre 4 y el 21 % de la población femenina en edad reproductiva.^(9,10) Las pacientes que lo padecen presentan una amplia gama de manifestaciones clínicas. Con frecuencia refieren antecedentes familiares de trastornos similares en mujeres o alopecia temprana en hombres, así como historia personal de bajo peso al nacer o pubarquía prematura.^(11,12) Los síntomas clásicos son los dependientes del HA y la anovulación, que suelen tener un comienzo peripuberal y constituyen los motivos de consulta más frecuentes. Además, pueden presentar sobrepeso, obesidad u otras alteraciones metabólicas, psicológicas y sexuales que afectan la calidad de vida.^(7,8) Es común que el cuadro clínico varíe con la etapa de la vida, siendo las manifestaciones reproductivas más frecuentes en mujeres jóvenes y las metabólicas más evidentes en las de mayor edad.^(13,14)

Hiperandrogenismo clínico

Se presenta en el 60-80 % de las pacientes con SOP e incluye el hirsutismo, el acné, la seborrea y la alopecia androgénica.^(15,16) Las manifestaciones de virilización (aumento de la masa muscular, clitoromegalia u otras) son raras en el SOP. Se observan solo en fenotipos muy hiperandrogénicos, que son infrecuentes. Si se presentan, obligan a descartar con más intención otras causas de HA como la hiperplasia adrenal congénita o los tumores productores de andrógenos.⁽¹⁷⁾

El hirsutismo se define por el aumento de vello terminal en zonas dependientes de andrógenos, no usuales en la mujer, y debe diferenciarse de la hipertrichosis (aumento simple de vello en áreas no androgénicas: antebrazos y piernas).^(17,18,19) Es la manifestación de HA más frecuente en las mujeres con SOP. Se presenta en alrededor del 80 % de los casos y suele ser leve o moderado y a veces progresivo.^(17,20) Para su diagnóstico se recomienda emplear la escala semicuantitativa de Ferriman y Gallwey⁽²¹⁾ modificada, que asigna entre 0 y 4 puntos (dependiendo de la intensidad de los vellos) en nueve zonas del cuerpo: labio superior, mentón, espalda alta y baja, tórax, abdomen superior e inferior, brazos y muslos. Aunque la interpretación puede variar entre poblaciones, en general se considera que existe hirsutismo si la puntuación total es ≥ 8 . Entre 8 y 15 puntos se clasifica como leve, entre 16 y 25 moderado y > 25 grave.⁽¹⁷⁾

El acné se presenta en aproximadamente un tercio de las mujeres con SOP pero se señala que la mayoría de las pacientes con acné persistente, severo o de inicio tardío tiene un SOP.⁽²²⁾ Lo común es que las lesiones se localicen en la cara, línea mandibular, tórax, hombros y espalda. Predominan comedones cerrados múltiples que evolucionan a pápulas, pústulas o abscesos. Persisten usualmente de 5 a 7 días y tienen una mínima respuesta a tratamientos tópicos y por lo que requieren retinoides y/o antiandrógenos orales.^(23,24)

La seborrea o “piel grasa” se señala como muy prevalente en las pacientes con SOP,⁽²⁴⁾ sin embargo, es común que no se tenga en cuenta como signo de HA. La alopecia androgénica se reporta como poco frecuente (5 % de los casos), pero la pérdida del cabello puede ser en ocasiones el único signo dermatológico del HA en estas mujeres y se cree que está infradiagnosticada.^(25,26) Por ello, se sugiere precisar el diagnóstico de SOP en aquellas pacientes que aquejen estas condiciones, sobre todo si además tienen manifestaciones de anovulación.

Trastornos menstruales

En las mujeres con SOP son muy frecuentes las alteraciones del ciclo menstrual. Casi siempre se presentan desde la menarquía, con un empeoramiento paulatino y mejoría hacia la cuarta década de la vida. Hasta el 95 % de las pacientes con SOP tienen trastornos menstruales, lo más frecuente es la oligomenorrea (menos de 6-8 menstruaciones anuales) o ciclos irregulares. Alrededor de un 25 % tienen amenorrea y en menor proporción pueden tener

sangrados disfuncionales o ser eumenorreicas. El SOP se considera la causa más común de trastornos menstruales por disfunción hipotalámica y de amenorrea primaria con pubertad normal. Los trastornos en general son más frecuentes en pacientes con obesidad y la menstruación que se presenta a intervalos demasiado largos es más en adolescentes o tras incrementos bruscos de peso.^(14,24,27)

Infertilidad

El SOP es la causa más frecuente de infertilidad anovulatoria y se diagnostica en alrededor del 75 % de las mujeres con esa condición.^(7,14,28) La subfertilidad es una característica distintiva, lo que depende no solo de la anovulación (presente en el 50-60 % de las mujeres que lo padecen),⁽²⁸⁾ sino también de alteraciones en la calidad de los ovocitos o la receptividad endometrial.^(29,30) Contribuye al fallo reproductivo, al incremento del riesgo para desarrollar síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO) o resistencia a la inducción de ovulación, por lo que se dificulta el éxito terapéutico.⁽³¹⁾ Genera además más complicaciones obstétricas que pudieran producir la pérdida de la gestación.⁽³²⁾ Esto se incrementa con la obesidad, RI o la presencia de ciertas variantes genéticas.^(33,34)

Obesidad y otras alteraciones metabólicas

El exceso de peso corporal no es un criterio diagnóstico del SOP, pero es un problema al que hay que prestar atención en las mujeres que lo padecen. Más que por su prevalencia, que es muy variable (30-70 %) y puede incluso no ser mayoritaria en algunas poblaciones,⁽³⁵⁾ su importancia fundamental radica en que el incremento del tejido adiposo en el SOP es preferentemente abdominal.^(36,37) Puede presentarse hasta en ausencia de obesidad manifiesta^(38,39,40) y tiene una estructura y función aberrantes que condicionan cambios en la lipólisis estimulada por catecolaminas,⁽⁴¹⁾ los niveles circulantes de adipocinas,⁽⁴²⁾ estrés oxidativo e inflamación crónica de bajo grado⁽⁴³⁾ que agravan la fisiopatología del síndrome. Cuando la obesidad está presente, sobre todo si es del fenotipo abdominal o se acompaña de RI, tiene un fuerte impacto negativo en los trastornos reproductivos del SOP,^(44,45,46) el pronóstico de fertilidad y el éxito procreativo,⁽²⁸⁾ el deterioro de la calidad de vida,^(47,48) la génesis de las alteraciones psicológicas⁽⁴⁹⁾ y es el predictor clínico más importante del aumento de riesgo metabólico o cardiovascular.^(36,50) Asimismo, se ha demostrado que el

control del peso corporal puede prevenir o revertir muchos de estos trastornos.^(51,52) Por ello, determinar la presencia de sobrepeso en el diagnóstico y en cada evaluación evolutiva, y medir la circunferencia de la cintura tanto en las mujeres que se detecte obesidad como en las mujeres delgadas adquiere una relevancia cardinal en el manejo de estas pacientes.

En mujeres con SOP son frecuentes además otras alteraciones metabólicas. Estas son: RI, hiperinsulinemia, dislipidemia, disglucemia e hipertensión arterial (HTA); de forma aislada o como parte del controvertido síndrome metabólico (SM).^(53,54) Asimismo, se ha reportado mayor frecuencia de trastornos en la coagulación y la fibrinólisis,^(55,56) disfunción endotelial,⁽⁵⁷⁾ enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA),⁽⁵⁸⁾ apnea obstructiva del sueño (AOS)⁽⁵⁹⁾ y enfermedad periodontal.⁽⁶⁰⁾

La RI es el factor etiopatogénico más vinculado a estos trastornos. Provoca un hiperinsulinismo compensatorio que causa o agrava las alteraciones reproductivas y metabólicas del SOP.^(61,62,63,64) En su evolución puede llevar a la alteración de la secreción de insulina, a trastornos de la tolerancia a la glucosa y al agotamiento de la célula β pancreática, con aparición de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2).^(65,66) Aunque su prevalencia en las mujeres con SOP varía entre poblaciones, se acepta que es de alrededor del 50-70 %, ^(67,68) mayor en el fenotipo clásico y menor en el normoandrogénico y ovulatorio.^(69,70,71) Se presenta independientemente del peso corporal, pero es más frecuente y compleja en las que tienen obesidad.^(67,68,72)

La RI no tiene una expresión clínica específica pero un indicador es la presencia de los trastornos asociados y se confirma por estudios de laboratorio. La acantosis nigricans (AN) se considera el signo cutáneo por excelencia para el diagnóstico clínico de RI, aunque tiene alta especificidad, pero baja sensibilidad.⁽⁷³⁾ Por su fácil detección, la presencia e intensidad de la AN se recomiendan como indicadores con gran utilidad práctica para la pesquisa de RI necesaria en todas las mujeres con SOP, sobre todo cuando no se dispone de determinaciones de insulinemia.

Concerniente a las disglucemias, la prevalencia de tolerancia a la glucosa alterada (TGA) se ha detectado significativamente aumentada en las mujeres con SOP.⁽⁷⁴⁾ El riesgo de padecer DM2 es cuatro veces mayor, independiente del peso corporal. Se diagnostica cuatro años más temprano⁽⁷⁵⁾ y su frecuencia varía entre 1,5 y 10 %.⁽⁷⁴⁾ En mujeres con fenotipo clásico se señala que más del 40 % desarrollan TGA o DM2 en la cuarta década de la vida y que el

riesgo podría ser cinco veces mayor en algunas poblaciones.^(76,77,78,79,80) El riesgo de diabetes gestacional se estima que está aumentado en 2-3 veces.⁽⁸¹⁾

Los trastornos lipídicos se han reportado hasta en el 70 % de las mujeres con SOP. Los más frecuentes son el aumento de los triglicéridos o el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), así como la disminución del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL). Con frecuencia las partículas de LDL son pequeñas y densas, lo que las hace más aterogénicas. Este patrón lipídico, característico de los estados de RI, se asocia con el incremento del riesgo para las enfermedades cardiovasculares (ECV).^(82,83) Las mujeres con SOP tienen además una alta prevalencia de HTA, que suele presentarse desde edades jóvenes.⁽⁸⁴⁾

El síndrome metabólico (SM) se señala con una frecuencia dos veces mayor que en la población general.⁽⁸⁵⁾ Se estima que se presenta en aproximadamente el 40 % de las pacientes,^(85,86) con gran variabilidad regional y étnica.⁽⁸⁷⁾ Su frecuencia se incrementa en el fenotipo clásico del SOP y en las que tienen HA y oligomenorrea.⁽⁸⁸⁾ El perfil metabólico es más adverso en las de raza negra e hispanas que en las blancas no hispanas o las asiáticas.^(89,90,91) Algunos estudios no han observado mayor frecuencia en las mayores de 45 años respecto a las de edad similar sin SOP.⁽⁷⁹⁾

La EHGNA se ha descrito en el 35 al 70 % de las mujeres con SOP, una frecuencia superior a la de mujeres sanas con edad, índice de masa corporal y circunferencia abdominal similar,^(92,93,94) y se ha detectado incluso en adolescentes.^(95,96) Su fisiopatología es incierta, se relaciona con la RI y el SM,⁽⁹³⁾ por lo que muchos autores la consideran una manifestación del síndrome, e que incluso puede preceder el desarrollo de este, pero también se ha confirmado mayor frecuencia en mujeres sin SM u obesidad.⁽⁹⁷⁾

La AOS también es frecuente en las pacientes con SOP y obesidad, aunque no está claro si la incidencia es mayor de lo que se esperaría por el sobrepeso o si se relaciona con la IR.⁽⁵⁹⁾ No obstante, por las implicaciones que entraña se recomienda su búsqueda activa con cuestionarios específicos o remisión al especialista en sueño en todas las mujeres con SOP que presenten síntomas sugestivos de este trastorno.⁽⁶⁾

Alteraciones psicológicas, sexuales y de la calidad de vida

La afectación de la salud mental es un hallazgo frecuente en las mujeres con SOP. Se ha descrito mayor riesgo de presentar depresión, ansiedad, trastorno bipolar, insatisfacción con la apariencia física, trastornos alimentarios, sexuales y del funcionamiento cognitivo.^(98,99) La prevalencia de depresión se reporta entre el 28 y el 64 % de las mujeres con SOP,^(100,101) la de ansiedad entre 34 y el 57 %, ^(102,103) y es mayor el riesgo de tener disfunción en las relaciones sexuales, sobre todo en el orgasmo.⁽¹⁰⁴⁾ La insatisfacción con la imagen corporal parece jugar un papel cardinal. Se ha reportado que predice el estado de ánimo deprimido, contribuye al desarrollo de trastornos alimentarios como dieta restrictiva o conductas bulímicas, afecta la identidad sexual, favorece el aislamiento social y empeora la autoestima u otras morbilidades psicológicas con impacto negativo en la sexualidad.^(105,106)

Aunque existen diferencias psicosocioculturales en los significados y apreciación de los factores influyentes, se ha documentado que la percepción negativa de la apariencia física se relaciona con pérdida de la feminidad o del atractivo físico y autovigilancia de la apariencia.⁽¹⁰⁷⁾ Los signos de HA, los trastornos menstruales y la infertilidad emergen como causa de discrepancias con el estereotipo o “ideal” femenino.^(108,109) El sobrepeso u obesidad se relacionan con la percepción negativa del cuerpo. El hirsutismo, la alopecia, la infertilidad, la obesidad y la sensación de bajo atractivo tienen un efecto negativo en el funcionamiento sexual^(110,111) y la depresión es un mediador importante de este.⁽¹¹²⁾ El conocimiento acumulado ha llevado a considerar que estas alteraciones son potencialmente prevenibles o curables. Es de gran utilidad incluir la valoración psicológica como parte del abordaje integral de todas las pacientes con SOP.

Calidad de vida

Dada las manifestaciones clínicas del SOP, comorbilidades que se le asocian, así como las afectaciones psicológicas y en la esfera sexual antes comentadas es lógico que la calidad de vida en ellas se vea deteriorada. Así lo confirman los diferentes estudios, independientemente de la etapa de la edad, cultura e incluso instrumento utilizado para su evaluación.^(113,114,115,116) En Cuba recientemente se realizó un estudio que puso en evidencia la afectación en la CV de algunas mujeres con SOP, sobre todo relacionado con la obesidad y el hirsutismo.⁽¹¹⁷⁾

Complicaciones asociadas

El SOP, sobre todo si se asocia a obesidad y/o RI, puede tener consecuencias a mediano y largo plazo que se consideran complicaciones. Entre las más importantes se encuentran las reproductivas y las cardiovasculares. En relación con las primeras, sobresalen la ya mencionada mayor posibilidad de que tengan trastornos en la respuesta a la inducción de ovulación (SHEO, resistencia al tratamiento), el daño endometrial secundario al estímulo estrogénico continuo y la RI (hiperplasia, atipia o carcinoma), el cáncer ovárico, los resultados gestacionales adversos (aborto, parto pretérmino) y el incremento de la morbilidad materna (diabetes gestacional, hipertensión inducida por el embarazo) o fetal (bajo peso o macrosomía).^(6,118,119)

La confluencia de varios factores que aumentan el riesgo de una función vascular anormal y que favorecen la aterosclerosis les configura a las mujeres con SOP un perfil de riesgo para tener trombosis venosas, ECV isquémica y, eventualmente muerte prematura. Entre los factores que se relacionan con la mayor posibilidad de ECV en mujeres con SOP se encuentran el fenotipo clásico,⁽¹²⁰⁾ la obesidad, la DM 2, la HTA, las dislipidemias, la infertilidad y el uso previo de anticonceptivos orales.⁽¹²¹⁾ Se ha demostrado mayor frecuencia de disfunción endotelial⁽¹²²⁾ y aterosclerosis subclínica. Sin embargo, aunque algunos estudios han identificado más enfermedad arterial coronaria y cerebrovascular que en la población general,^(121, 123, 124) los resultados no son concluyentes en cuanto a si es mayor el riesgo de ECV clínica. También se argumenta que se han usado ecuaciones de riesgo a diez años y el conferido por el SOP es bajo en mujeres jóvenes, pero a largo plazo o de por vida podría ser superior y la no confirmación de aumento de riesgo en esa época de la vida no debe entenderse como ausencia del mismo, sino como una buena oportunidad para la prevención de los riesgos futuros.^(1,61)

Resumen del diagnóstico clínico del SOP

- El SOP es muy heterogéneo y polimorfo en su expresión clínica.
- Las manifestaciones típicas y necesarias para el diagnóstico son las del HA y la anovulación (hirsutismo, acné, trastornos menstruales o infertilidad, etc.).
- Pueden presentar además (pero no son criterios diagnósticos): sobrepeso u obesidad, aumento de la grasa abdominal independiente del peso corporal, AN, los componentes del SM aislados o en su conjunto, EHGNA y AOS.
- Las alteraciones psicológicas y sexuales son frecuentes y pueden afectar el estado de bienestar y la calidad de vida, por lo que debe prestárseles atención.
- Se asocia con alto riesgo de enfermedades metabólicas y complicaciones reproductivas o cardiovasculares, lo que es mayor si existe obesidad y/o RI.

- Sus manifestaciones clínicas se expresan desde edades tempranas y se hacen más floridas e intensas con el tiempo, por lo que pueden prevenirse con un diagnóstico y tratamiento oportuno.

Diagnóstico hormonal del SOP

Existe acuerdo en considerar que para establecer el diagnóstico hormonal del SOP lo fundamental es demostrar la presencia de hiperandrogenemia. No obstante, no existe acuerdo unánime sobre qué andrógenos se deben evaluar, cuando y cada cuánto tiempo, qué técnica de laboratorio utilizar, o cuáles son los límites de normalidad en las mujeres con SOP.⁽¹²⁵⁾ Se discute sobre la superioridad de una u otra forma de medir la testosterona y el beneficio de la determinación adicional de otros andrógenos como la androstenediona, dihidroepiandrosterona (DHEA) o su forma sulfatada (DHEAs). Asimismo, se reconoce que existen variaciones dependientes del método de determinación empleado, el momento de la toma de muestra y la etapa de la vida en que se encuentre la mujer, que pueden aportar discordancias con la clínica, pero no descartan la presencia del SOP.^(1,6)

Determinación de testosterona

La testosterona es el andrógeno circulante más importante tanto en el hombre como en la mujer. En mujeres con SOP está elevada en alrededor del 30-60 % de los casos⁽¹²⁶⁾ y la elevación suele ser discreta, como corresponde a alteraciones funcionales. En fenotipos que cursan con trastornos esteroideogénicos graves o hipertecosis ovárica pueden detectarse niveles más altos, pero estas formas clínicas son poco frecuentes. Por ello, si la testosterona total (TT) se detecta en valores superiores a 9 nmol/L (200 ng/dL) se recomienda insistir en el diagnóstico diferencial con las causas tumorales.⁽¹²⁷⁾

Existen numerosas formas para medir las concentraciones sanguíneas de esta hormona.⁽¹²⁸⁾ Se puede determinar TT, testosterona libre (TL) o calcularse el índice de andrógenos libres (IAL). No obstante, la mayoría de los autores concuerdan en emplear como método de elección la TL,^(1,3,5,126) sobre todo en adolescentes.^(129,130) Esta decisión se sustenta en que es el andrógeno que se encuentra aumentado con más frecuencia en las mujeres con SOP, la forma circulante con mayor actividad biológica y sus niveles no dependen de la SHBG, que puede estar disminuida en el SOP por efecto de la RI, la obesidad o el propio HA.⁽¹³¹⁾ En

sustitución se recomienda calcular el IAL que, de igual forma, no se modifica con las variaciones de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG, por sus siglas en inglés). Este índice, descrito por *Fox* y otros⁽¹³²⁾ permite determinar la testosterona no unida a SHBG, su forma biodisponible. Se calcula según la fórmula: $IAL = TT \text{ (nmol/L)}/SHBG \text{ (nmol/L)} \times 100$. El valor normal en la mujer es $< 4,5$.

Algunos autores consideran que la TT medida por radioinmunoensayo (RIA) correlaciona bien con la espectrofotometría de masa (el estándar de oro para medir testosterona), por lo que proponen emplearla conjuntamente con la TL⁽¹³¹⁾ o como método único cuando no se dispone de los anteriores.^(125,126) Nuestro grupo de trabajo lo recomienda como método inicial puesto que es el ensayo más accesible en el país, pero enfatiza en que valores normales no descartan la presencia de hiperandrogenemia por la posibilidad de que exista disminución de la SHBG y se enmascare el incremento de las formas con más actividad biológica.

Determinación de androstenediona

La androstenediona es un andrógeno principalmente ovárico, lo que le confiere especificidad al origen e hizo que por mucho tiempo se considerara como una medición importante en el SOP. Sin embargo, hoy en día se acepta que su valor diagnóstico es menor. Se encuentra elevada en alrededor del 40 % de las mujeres con SOP, pero la mayoría de ellas también tienen elevada la TL, de modo que sólo mejora la eficacia diagnóstica en un 6-7 % de las pacientes (generalmente mujeres delgadas sin RI).^(6,24) Tiene la ventaja de que su medición se realiza con un solo tipo de ensayo, por lo que es menor la variabilidad en los resultados y que no disminuye con la transición menopáusica, lo que sí sucede con la testosterona por lo que le confiere mayor utilidad en etapas tardías de la vida.⁽¹³²⁾ No se recomienda como opción de primera línea, pero sí como necesaria cuando la determinación de testosterona no permite establecer el diagnóstico del HA.

Determinación de DHEA y DHEAs

Se ha comprobado que en algunos casos existe una contribución suprarrenal al origen del SOP. Entre los andrógenos suprarrenales la DHEA es el más específico y la DHEAs se sintetiza exclusivamente en esta glándula, por lo que se le utiliza como marcador fiable de HA suprarrenal. Alrededor de un 10 % de estas pacientes pueden presentar aumento en la

concentración sérica de DHEAS, la cual raramente excede los 600 ng/dl.^(4,5) De modo que, estas determinaciones, sin que sean prioritarias, pueden contribuir a dar más claridad diagnóstica y pudieran ser necesarias en casos específicos.

Determinación de 17 hidroxiprogesterona (17-OHP)

La hiperplasia adrenal congénita (HAC) no clásica es uno de los diagnósticos diferenciales más importantes del SOP, distinguible sólo por estudios de laboratorio. La 17-OHP es el metabolito para diagnosticar el déficit de la enzima 21-hidroxilasa, forma más común de HAC. Su valor en ayunas elevado, en fase folicular temprana del ciclo menstrual indica bloqueo enzimático. Si existen dudas se puede indicar la prueba de estimulación con hormona corticotropa (ACTH) para establecer el diagnóstico.⁽¹²⁷⁾

Determinación de progesterona

Este estudio se puede indicar para confirmar la disfunción ovulatoria propia del SOP, pero su utilidad práctica es limitada. La anovulación generalmente se puede asumir por las alteraciones del ciclo menstrual y la detección de valores normales de progesterona en un ciclo no garantiza que no exista oligoovulación. Así, su uso se circunscribe a pacientes eumenorréicas que desean fertilidad o para evaluar la respuesta al tratamiento inductor de ovulación. En este caso, se recomienda obtener la muestra en los días 22-24 del ciclo (un poco más tarde de lo habitual, para detectar ovulaciones tardías) y preferiblemente en más de una ocasión.⁽⁶⁾

Determinación de la relación LH/FSH

Las pacientes con SOP con frecuencia tienen una relación LH/FSH mayor de 2 (20-60 %), lo cual es más común en aquellas con peso corporal normal (60-70 %).⁽¹³⁴⁾ Originalmente se le consideró un criterio diagnóstico, pero debido a que su normalidad no descarta la presencia del síndrome y puede estar elevada en otras condiciones, se desestimó. No obstante, puesto que la LH y FSH se indican de forma habitual para la exclusión de otros trastornos similares al SOP, nuestro grupo de trabajo recomienda calcular esta relación siempre que sea posible, por su valor pronóstico en el tratamiento de las alteraciones reproductivas.

Determinación de prolactina (Prl)

La hiperprolactinemia (HPrl) es otro de los diagnósticos diferenciales más comunes del SOP. Ambas condiciones son causa frecuente de trastornos menstruales, infertilidad y alteración en la secreción de gonadotropinas. Se ha señalado que entre el 7-30 % de pacientes con SOP tienen un incremento ligero de los niveles de Prl, y que al 64 % de las mujeres con HPrl moderada pudiera diagnosticársele un SOP.⁽¹³⁵⁾ Para intentar explicar esta relación se han propuesto diferentes hipótesis. Se argumenta que los niveles circulantes de estrógenos crónicamente elevados y/o la disminución del tono dopaminérgico del eje hipotálamo-hipofisario en el SOP pueden estimular la producción de Prl y ser causa de HPrl. Sin embargo, hasta el momento no hay evidencias que prueben esta teoría.⁽¹³⁵⁾ También se postula que la HPrl condiciona HA, anovulación crónica, MOP y causa un SOP secundario, lo que parece más consistente con la evidencia disponible.⁽¹³⁶⁾ Por ello, se recomienda realizar la determinación de Prl en todas las mujeres con sospecha de SOP, si se detecta HPrl considerarla como el diagnóstico primario, indicar tratamiento con agonistas dopaminérgicos y suponer que existe asociación casual con el SOP solo si las manifestaciones clínicas persisten después de controlar la HPrl.

Determinación de hormona antimulleriana (AMH)

La medición de AMH ha ido ganando valor en los últimos años en el manejo de las mujeres con SOP, especialmente en las que desean gestación. Su utilidad se sustenta en que es un excelente marcador de la población de folículos ováricos pequeños y muestra correlación con los niveles de andrógenos, la LH sérica, la relación LH/FSH, la RI y la severidad de los síntomas.⁽¹³⁷⁾ Con fines diagnósticos se ha propuesto como sustituto del recuento de folículos antrales por ecografía⁽¹³⁸⁾ y se señala que, al tener menos fluctuaciones, su utilidad podría ser superior a la de los andrógenos o las gonadotropinas.⁽¹³⁹⁾ Como indicador pronóstico se le atribuye valor predictivo para el desarrollo del SOP en niñas y adolescentes o en mujeres con manifestaciones clínicas aisladas,^(139,140) así como en la respuesta al tratamiento inductor de la ovulación,⁽¹⁴¹⁾ lo que le confiere utilidad en la elección terapéutica y en la prevención del SHEO.

Sin embargo, tiene grandes dificultades técnicas para su determinación y gran variabilidad poblacional, interindividual y en la misma persona según su edad. Por ende, no ha podido

validarse como un método universalmente aceptado, homogeneizar los resultados o establecer puntos de corte. Su utilidad práctica para el diagnóstico del SOP no ha podido establecerse consistentemente. El criterio más aceptado es que no existe evidencia suficiente para recomendarla como una alternativa en la detección de la MOP o un criterio diagnóstico aislado de SOP y que su utilidad sería como indicador de reserva folicular o predictor clínico.^(6,24,142)

Resumen del diagnóstico hormonal del SOP

- Para el diagnóstico hormonal del SOP lo más importante es la determinación de los niveles circulantes de andrógenos, principalmente cuando no existe evidencia clara de HA clínico.
- Se indicarán todos los que sea posible, pero de preferencia TT y TL. Cuando no se cuenta con TL, se puede calcular el IAL. En caso de duda pueden ser necesarias la androstenediona, DHEA o DHEAs.
- Por las fluctuaciones fisiológicas de los niveles circulantes de andrógenos, la toma de muestra debe realizarse en ayunas y en el horario de la mañana (antes de las 9.00 am) y se recomienda que se realicen al menos dos determinaciones. En pacientes con ciclos menstruales deben hacerse en fase folicular temprana (3ro -5to día del ciclo).
- Aunque lo común es encontrar andrógenos elevados (uno o varios), en ocasiones todos son normales. Si existen manifestaciones clínicas de HA ello no implica exclusión diagnóstica.
- Se debe considerar que la elevación de andrógenos en la mayoría de las mujeres con SOP son ligeras o moderadas (por su valor discriminatorio con otras causas de HA) y que a partir de los 35 años tienen una disminución fisiológica (lo que limita su valor diagnóstico en la edad mediana o avanzada).
- La determinación de 17-OHP es necesaria en todas las pacientes con sospecha de SOP para el diagnóstico diferencial con la HAC.
- La determinación de progesterona tiene valor diagnóstico solo en mujeres con menstruaciones regulares, especialmente en las que deseen fertilidad.
- El cálculo de la relación LH/FSH, sin que sea un criterio diagnóstico, así como la determinación de prolactina y AMH, tienen una utilidad práctica, por lo que es conveniente realizarlos siempre que sea posible.

Evaluación de la resistencia a la insulina en el SOP

La RI, aunque no es un criterio diagnóstico ni una característica universal de las mujeres con SOP es una alteración frecuentemente asociada que influye de forma determinante en la expresión fenotípica del síndrome. Por ello, es importante precisar tempranamente su presencia para la prevención primaria de las posibles complicaciones a mediano y largo plazo. Puede evaluarse mediante determinaciones en ayunas, que reflejan la RI fundamentalmente hepática y la secreción y el aclaramiento de la insulina, o posprandiales, que expresan la RI periférica, principalmente del músculo esquelético.⁽¹⁴³⁾

Métodos para su detección

Existen múltiples formas de determinar la RI, métodos directos como la pinza normoglucémica o la prueba de supresión de la insulina y métodos indirectos como la prueba de tolerancia a la glucosa endovenosa de múltiples muestras (PTG-EV), la prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTG-O) y los índices de ayuno. A partir de ellos se hacen estimaciones de la sensibilidad, la resistencia o la secreción de insulina.^(67,68) La pinza normoglucémica o *euglycemic clamp* es la prueba de oro para determinar la sensibilidad a la insulina. Es compleja, laboriosa, invasiva, costosa y tiene la limitante de que no refleja las variaciones endógenas en la secreción de insulina.^(144,145) La PTG-EV tiene fuerte correlación con la pinza normoglucémica pero es también muy laboriosa.^(67,146)

La PTG-O con muestras para glucemia e insulinemia a los 0, 30, 60, 90, 120, y 180 min es la de mayor uso práctico. Tiene la desventaja de que los resultados pueden modificarse por factores no medibles como el vaciamiento gástrico, la absorción intestinal o los estímulos por incretinas y que tiene poca reproducibilidad. No obstante, tiene la ventaja de que permite diagnosticar también los trastornos en la tolerancia a la glucosa. Es menos laboriosa y es posible realizarla con un costo razonable. A partir de esta se pueden calcular diversos índices de SI o RI.⁽¹⁴⁷⁾ Los niveles de insulina $\geq 21 \mu\text{U/mL}$ en ayunas o $\geq 209 \mu\text{U/mL}$ en la segunda hora sugieren un estado de RI grave.⁽⁶⁸⁾

Los índices de ayuno son una alternativa simple y accesible en la práctica clínica. Otras pueden ser la relación glucosa/insulina en ayunas, el modelo homeostático (HOMA) y el índice cuantitativo de control de la sensibilidad a la insulina (QUICKI), entre otros.⁽¹⁴⁷⁾ Son los métodos más usados para evaluar la sensibilidad y RI en diferentes situaciones. Pero en el SOP, que la RI tiene mecanismos particulares y selectivos que determinan esencialmente la RI periférica pudieran no ser suficientes. Se han validado contra pruebas de referencia con resultados no homogéneos, de lo que se asume que podrían ser útiles en mujeres con SOP y obesidad. Sin embargo, no son sensibles cuando la insulinemia es normal o limítrofe y se hacen falsamente normales cuando existe disminución en la secreción de insulina.⁽¹⁴⁸⁾

Otras posibilidades de predecir RI

Se han empleado como indicadores indirectos de RI del tejido adiposo el cociente insulina/triglicéridos (índice de McAuley), la relación triglicéridos/cHDL y el producto de la

insulina y los ácidos grasos libres circulantes en ayunas.⁽¹⁴⁹⁾ Asimismo, se evalúa el valor predictivo de varias moléculas relacionadas con la RI en el SOP [adiponectina, visfatina, vaspina, apelina, coceptina, irisina, el factor inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1), zonulina, resistina, leptina, proteína transportadora de retinol tipo 4 (RBP4), kisspetina, ghrelina] con resultados hasta el momento no concluyentes.^(150,151) De igual modo se propone que parámetros clínicos como la obesidad, el incremento de la circunferencia de la cintura, la AN, la EHGNA, las disglucemias, la disminución de cHDL y el aumento de triglicéridos se pueden asumir como criterios de que existe RI, aun cuando no se detecten alteraciones en los niveles circulantes de insulina.^(5,67,151)

Resumen de la evaluación de la RI en el SOP

- La RI no es un criterio para el diagnóstico de SOP, pero debe evaluarse siempre con independencia del peso corporal por sus consecuencias negativas para la paciente y para la atención integral.
- Los índices de ayuno podrían ser útiles como medida inicial, sobre todo en mujeres con sobrepeso u obesidad. No obstante, si los valores son normales o limítrofes se debe realizar el PTG-O.
- En todas las mujeres con SOP (exceptuando las que tienen DM) se debe realizar la PTG-O midiendo glucemia e insulinemia, con muestras al menos a los 0, 60 y 120 min al diagnóstico y con una periodicidad posterior según los factores de riesgo en cada paciente para:
 - La detección temprana de RI o trastornos en la secreción de insulina y la adopción de estrategias de prevención.
 - El diagnóstico temprano de alteraciones en la tolerancia a la glucosa.
- Cuando no se dispone de insulinemia se pueden emplear como indicadores indirectos de RI la relación entre fracciones lipídicas o parámetros clínicos.
- No hay consenso unánime sobre cuál sería el indicador de elección para evaluar la RI en el SOP.

Diagnóstico ecográfico del SOP

Desde que se instituyó la MOP como criterio diagnóstico del SOP en el consenso de Rotterdam⁽³⁾ la ecografía tiene una función muy importante en la atención de las mujeres que lo padecen. Es un método accesible a la mayoría de las personas y aporta información no solo para definir el diagnóstico sino además sobre otras características del aparato reproductor, el grosor del endometrio (útil en el manejo terapéutico y para el diagnóstico de complicaciones) y el desarrollo folicular en respuesta al tratamiento inductor de ovulación, por solo citar algunos ejemplos. Por ello, es un estudio imprescindible en las mujeres con SOP.

Criterios ecográficos de SOP

La MOP, según lo consensado en Rotterdam 2003 se define como la observación por ecografía de al menos un ovario con volumen (VO) de más de 10 cm^3 sin folículos dominantes $\geq 10\text{ mm}$ o cuerpo lúteo y/o un número de folículos por ovario (NFO) mayor a 12 con diámetro entre 2-9 mm.⁽³⁾ Se han propuesto otros marcadores ecográficos; el número de folículos por sección de corte (NFSC), el área del estroma, la relación área estroma-ovario (AEO), el índice del estroma (IE) y la apariencia subjetiva del patrón de distribución de los folículos (periféricos, en collar, en rosario) o de la ecogenicidad del estroma pero se han desestimado.

Desde hace algunos años, dado que con el empleo de los actuales dispositivos de alta resolución se logra mayor precisión y se observan folículos cada vez más pequeños los criterios ecográficos del SOP son objeto de debate. Existe consenso acerca de que cuando se emplean estos equipos el punto de corte de 12 folículos por ovario sobrediagnostica el síndrome.^(1,153,154) Con base en diversos estudios^(155,156,157,158) se ratifica el criterio de $\text{VO} > 10\text{ cm}^3$ y se han hecho diversas recomendaciones para el punto de corte del NFO 18,⁽⁶⁾ 20,^(1,156) 25,⁽¹⁵⁴⁾ y 28,⁽¹⁵⁷⁾ pero no hay acuerdo de cuál sería el más adecuado. Sobre los puntos de corte en más de 20 folículos se opina que dejan escapar mujeres con riesgo de SHEO.⁽¹⁾

Del mismo modo, algunos autores sugieren modificar los criterios ecográficos vigentes. Se ha propuesto reconsiderar la inclusión de la medición del estroma puesto que con los equipos modernos se puede delimitar mejor y su sensibilidad puede ser de hasta el 94 %.⁽¹⁵⁹⁾ Asimismo, se defiende considerarla localización folicular por su utilidad para diferenciar el SOP (donde los folículos se sitúan en la periferia) del ovario multiquístico (que se distribuyen por todo el parénquima).^(159,160)

La recientemente guía internacional, publicada en 2018,⁽¹⁾ recomienda que el diagnóstico ecográfico del SOP no debe ser usado en mujeres con menos de ocho años postmenarquia (por la alta incidencia de ovarios multifoliculares en esa etapa). Debe emplearse de preferencia la vía transvaginal y cuando se realice transabdominal limitarse a la medición del VO. Para estudios realizados por vía transvaginal y con equipo que cuente con un transductor de 8 MHz o más el criterio recomendado es un NFO en más de 20 y/o VO mayor de 10 cm^3 .

Recomendaciones técnicas para realizar la ecografía

El diagnóstico ecográfico del SOP constituye un reto sobre el que existen múltiples cuestionamientos. Se señala que es altamente subjetivo por la gran disparidad en las técnicas y la variabilidad interobservadores.^(160,161) Se plantea que es inexacto pues puede observarse MOP en mujeres sin alteraciones de la función ovárica, así como que la vía transvaginal se considera invasiva para algunas mujeres.^(1,159,160) En cuanto al NFO, se señala que depende de la edad de la mujer (con un incremento normal en adolescentes y disminución en el período perimenopáusico). Por ello, en función de hacer la evaluación lo más precisa posible se proponen los siguientes requisitos:^(1,6,24,153,160)

- La exploración debe realizarse por personas debidamente entrenadas y con la máxima meticulosidad.
- Emplear un equipo adecuado y un transductor de alta frecuencia (>6 MHz).
- La vía transvaginal es de elección. Cuando la mujer es virgen o alguna razón anatómica o cultural la contraindica se puede usar la vía transabdominal, transintroital o transrectal, pero debe tener una menor resolución y requieren de un entrenamiento específico.
- En mujeres con menstruación debe realizarse en fase folicular temprana, de preferencia días 3-5 del ciclo, o en cualquier momento si se encuentra en amenorrea (no es necesario inducir sangrado con progesterona).
- Si se observa un folículo dominante (>10 mm), un cuerpo lúteo o un quiste se debe repetir el estudio en un ciclo posterior.
- El VO puede calcularse de forma automática en equipos con el software apropiado o mediante la fórmula de la elipse (ancho x largo x profundidad) x 0,5, cuidando identificar los planos que sean ortogonales entre sí.
- El NFO se obtiene sumando el conteo de folículos en el barrido completo de los ejes longitudinal y anteroposterior.
- Para el tamaño folicular se calcula el promedio de los diámetros medidos.
- El grosor y morfología endometrial deben evaluarse cuidadosamente.

Condiciones en las que el diagnóstico ecográfico no es suficiente ^(1,159,160)

El hallazgo aislado de MOP por ecografía no es diagnóstico de SOP ya que puede estar presente en otras causas de exceso de andrógenos y entre el 15 y el 30 % de las mujeres con función ovárica normal. Por la alta prevalencia de MOP en adolescentes sanas se considera un criterio poco útil para definir el SOP en estas. Algunos autores recomiendan la necesidad de establecer valores umbrales diferentes para esta población. El volumen ovárico alcanza sus valores máximos en la adolescencia, con un descenso progresivo durante la etapa adulta y disminución rápida después de la menopausia, por lo que su valor diagnóstico disminuye con la edad. Si la ecografía se realiza transabdominal o no se conoce qué tecnología se ha usado el VO es mejor predictor del SOP que el NFO. En pacientes con sobrepeso u obesidad la vía abdominal tiene menor poder de discriminación, por lo que no es recomendada. Los criterios ecográficos no son útiles en mujeres que usan anticonceptivos hormonales, se deben suspender por al menos 3 - 6 meses.

Resumen del diagnóstico ecográfico del SOP

- Los hallazgos ecográficos, aunque útiles no son suficientes para diagnosticar el SOP. La presencia de MOP por sí misma sin otros elementos clínicos no es indicativa de SOP y su ausencia no descarta el síndrome.
- El estudio debe cumplir estrictamente con las recomendaciones técnicas y no debe realizarse en mujeres que usan anticonceptivos hormonales.
- Cuando se usan equipos convencionales el diagnóstico de MOP debe basarse en los criterios del Consenso de Róterdam 2003.
- Cuando se emplean equipos de alta resolución el criterio más aceptado para el conteo de folículos es el NFO en 20 o más.
- El VO mayor a 10 cm³ es un criterio válido sin importar la técnica empleada y es el más importante cuando no se cuenta con equipos de alta resolución o se emplea una vía diferente a la transvaginal.
- El diagnóstico de SOP durante la adolescencia o la perimenopausia se debe basar en otros parámetros además del estudio ecográfico.
- El uso de otras modalidades de imagen (ecografía 3D, doppler, resonancia magnética) no se acepta hasta la fecha, salvo en casos específicos.

Diagnóstico en adolescentes

El diagnóstico del SOP en la adolescencia constituye un desafío. Algunos elementos clínicos del síndrome (los trastornos menstruales, el acné) se presentan con alta frecuencia en esta etapa de la vida como eventos fisiológicos por la inmadurez del eje hipotálamo hipófisis ovario. Otros como el hirsutismo son poco frecuentes y se expresan en edades posteriores. Los ovarios son multifoliculares, lo que confunde el diagnóstico ecográfico y el HA

bioquímico en ocasiones no es evidente. De modo que puede que no se reconozca el SOP o se demore el diagnóstico, o por el contrario se diagnostique en mujeres normales.

Por ello, en el Consenso de Ámsterdam (ASRM-ESHRE, 2012) se estableció que para el diagnóstico de SOP en la adolescencia se deben cumplir los tres criterios de Rotterdam: HA, trastornos menstruales (oligomenorrea 2 años postmenarquía o amenorrea primaria a los 16 años) y MOP basada en el VO $>10\text{ cm}^3$.⁽¹²⁶⁾ La guía internacional de 2018 recomienda no emplear el diagnóstico ecográfico hasta ocho años postmenarquía.⁽¹⁾ La confirmación de hiperandrogenemia se considera el mejor criterio diagnóstico y se recomienda la medición de andrógenos libres (TL o IAL) como método de primera línea.^(129,130) En las que cumplan con dos criterios se aconseja no apresurar el diagnóstico para que no sean etiquetadas con un trastorno que tal vez no tienen y que presupone implicaciones de por vida. Se deberán reevaluar periódicamente y esclarecerlo en la adultez.^(1,6,126)

Nuestro consenso recomienda prestar especial atención a adolescentes con oligomenorrea o amenorrea persistente que se acompañe de signos de HA (acné severa o hirsutismo) y/o historia familiar de SOP. Se deben buscar alteraciones metabólicas en cuanto se defina el diagnóstico de SOP ya que se manifiestan tempranamente. Si se detecta AN u obesidad troncular deberá interpretarse un sucedáneo de la RI y actuar en consecuencia, considerando que el diagnóstico y manejo adecuado del SOP en la adolescencia es la mejor oportunidad para corregir alteraciones que se agravarán con los años, lo que pocas veces se aprovecha oportunamente.

Diagnóstico en la perimenopausia

Esta es una etapa de la vida donde es difícil determinar el diagnóstico de un SOP que no se haya identificado en edades previas. Durante la transición menopáusica el fenotipo cambia. Suele haber mejoría de la disfunción ovárica e incremento de las alteraciones metabólicas. Los criterios para el diagnóstico pierden eficacia ya que las menstruaciones tienden a hacerse más regulares, disminuye el acné, el hirsutismo, el volumen ovárico, el número de folículos y las concentraciones de andrógenos circulantes.^(162,163,164,165) Por otra parte, se incrementa el peso corporal, la circunferencia de la cintura, las disglucemias y las dislipidemias,^(165,166) pero

esto no es privativo del SOP, también puede ocurrir en mujeres sin el síndrome. Por todo ello, se recomienda que el diagnóstico de SOP en la perimenopausia se defina por los antecedentes de oligoanovulación e HA antes de este período.^(6,24)

Resumen del diagnóstico en adolescentes y en la perimenopausia

- La expresión clínica, bioquímica y ecográfica del SOP en estas etapas de la vida no es la que se describe en mujeres adultas en edad reproductiva por lo que se requieren abordajes diagnósticos particulares.
- Para el diagnóstico de SOP en la adolescencia se deben cumplirlos tres criterios de Rotterdam. Las mujeres sospechosas de poseer el síndrome y que no cumplen con esta condición deben ser estudiadas periódicamente para poder tomar una decisión definitiva en edades posteriores.
- La confirmación de la hiperandrogenemia es el mejor criterio diagnóstico en la adolescencia, especialmente para la TL o la IAL.
- No se recomienda hacer diagnóstico de SOP en la perimenopausia. En caso de tener que hacerlo se definirá por los antecedentes de oligoanovulación e HA en edades previas.
- La ecografía y las determinaciones de andrógenos pierden eficacia diagnóstica en la mediana y la avanzada edad.

Tratamiento del SOP

Al ser el SOP multifactorial y complejo en su etiopatogenia y heterogéneo en su expresión clínica, en correspondencia el manejo terapéutico no puede dejar de tener esa peculiaridad. Son posibles gran diversidad de opciones farmacológicas y no farmacológicas, cuya elección dependerá del motivo de preocupación de la paciente, la edad y el momento fisiológico en que se encuentra, el deseo o no de fertilidad, la presencia o no de RI o elementos del SM, los antecedentes personales y familiares y la tolerancia a los medicamentos,^(1,6, 24,166) por lo que la decisión terapéutica puede resultar difícil.

El paradigma más aceptado establece que el manejo debe ser multidisciplinario, dinámico, adaptado a las características fenotípicas y dirigido a mejorar los síntomas. Debe prevenir las complicaciones y sobre todo centrado en las necesidades y expectativas de la paciente. Las metas se enfocarán en controlar el HA, inducir la ciclicidad menstrual, proteger el endometrio, lograr fertilidad, mejorar la RI, prevenir o controlar la obesidad y otras alteraciones metabólicas, promover el estado de bienestar y la calidad de vida.⁽⁶⁾ Se debe tomar en cuenta además que hay opciones terapéuticas que son necesarias en la generalidad de las mujeres con SOP y que otras que diferirán en función de si la paciente desea salir embarazada o no.

Medidas generales

La educación o promoción de un estilo de vida saludable y el acompañamiento psicológico son pilares relevantes en el tratamiento de todas las mujeres con SOP. Este último se considera un factor de riesgo para la obesidad y las alteraciones metabólicas, por lo que el asesoramiento sobre hábitos de vida saludable y el control del peso corporal deben ser parte del tratamiento en todas las mujeres que lo padezcan, independiente de si tienen obesidad o no. El tratamiento preventivo con medidas higienodietéticas debe iniciarse desde la infancia y/o adolescencia en mujeres con factores de riesgo, incluso antes del diagnóstico del SOP o sus comorbilidades. Las estrategias se diseñarán para toda vida e incluirán la supresión de hábitos tóxicos, la alimentación saludable y la práctica de ejercicios físicos.^(1, 51,167,168,169)

El cambio de hábitos alimentarios debe orientarse a una dieta fraccionada (a fin de evitar comidas copiosas o períodos largos sin ingerir alimentos) que reduzca el aporte de calorías y que sea equilibrada en la ingesta de nutrientes. No existe un tipo de dieta ideal, se adecuará a los gustos y preferencias de cada paciente pero se recomienda que sea hipocalórica (no menor a 1 200 Kcal para garantizar la adherencia en el tiempo), con un índice glicémico bajo y un aporte aproximado de 30 % de grasas, 15-20 % de proteínas y 50-55 % de hidratos de carbono.^(6,131,170,171)

La actividad física proporciona un aumento del gasto calórico por lo que constituye un complemento de la dieta. Se preferirá la de tipo aeróbica (de resistencia) como caminar, nadar o bailar, pero puede ser cualquier otra que aumente la frecuencia cardíaca por encima de la de reposo. Deberá practicarse por al menos 30-45 min al día, con una frecuencia de 3 a 5 veces por semana, o más de 150 min semanales. Además de sus efectos en el control metabólico y del peso corporal incrementa el número y la sensibilidad de los receptores de insulina en el tejido muscular, mejora el estado emocional y reduce el dolor menstrual.^(6,171,172)

La evaluación y el apoyo psicológico son importantes en el manejo integral de todas las pacientes, no solo para la prevención y atención de alteraciones psicológicas o sexuales, sino también para ayudar al apoyo social, la adherencia al tratamiento (el autocontrol de la ingesta, la necesidad de realizar ejercicios regularmente, sobrellevar los efectos secundarios de los medicamentos, etc.) o a que se alcancen las metas terapéuticas y se mantengan en el tiempo.⁽⁶⁾

Tratamiento en mujeres que no desean fertilidad

En mujeres cuyo objetivo del tratamiento no es lograr un embarazo la elección terapéutica se centrará en lo constituya la razón de inquietud para la paciente y las comorbilidades que se hayan identificado. En correspondencia con los motivos de consulta más frecuentes las metas fundamentales serían regular la menstruación y proteger el endometrio, controlar las manifestaciones de HA y la prevención o control de la obesidad y/o la disfunción metabólica.^(1,167,173,174)

Control menstrual y protección del endometrio

Cuando la preocupación sea regular la menstruación y proteger el endometrio las opciones terapéuticas pueden ser los anticonceptivos combinados por vía oral (ACO), vaginal o transdérmica y las minipíldoras de progestágeno solo o progestágenos cíclicos. Si se acompaña de obesidad y/o RI, CEV o insulinosensibilizadores la opción de elección son los ACO. La suplementación de fase lútea con progestágenos es útil en mujeres con contraindicación o intolerancia a los estrógenos. Permite el control menstrual pero no suprime el eje hipotálamo hipófisis ovario, de modo que no tiene efectos sobre la disfunción ovárica o el HA, por lo que es menos efectiva.^(1,6,24,173,174)

Los ACO son un método altamente efectivo y reversible. Inhiben la secreción de gonadotropinas y la función ovárica y con ello, la producción de andrógenos. Estimulan la síntesis de SHBG, lo que disminuye los andrógenos libres. Son útiles para regularizar el sangrado vaginal, proteger el endometrio, mejorar el HA y son un método anticonceptivo seguro. Pueden incrementar la RI y el riesgo de eventos trombóticos, lo que se debe considerar para casos específicos. Están indicados en adolescentes, en adultas jóvenes cuando el interés es regular la menstruación o controlar el HA y previo a la inducción de ovulación en mujeres con amenorrea. Puede emplearse cualquier formulación, pero de preferencia las monofásicas que contengan 30-35 µg de etinilestradiol o equivalente y un progestágeno no androgénico (desogestrel, gestodeno, norgestimato) o con acción antiandrogénica (acetato de ciproterona, dienogest, drospirenona, clormadinona).^(1,6,174,175)

Control del HA

Cuando el interés fundamental sea controlar las manifestaciones de HA se pueden emplear fármacos que suprimen la producción de andrógenos o bloquean su acción e insulinosensibilizadores. Los tratamientos cosméticos y tópicos son de gran utilidad como opción única o complementaria. Los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas y la multipuntura ovárica laparoscópica mejoran el HA pero no es común que se indiquen solo por este motivo.^(1,6, 24,127,170,174)

Los antiandrógenos constituyen el tratamiento específico para el HA. Incluyen fármacos que compiten por el receptor androgénico como la espironolactona (50-200 mg/día), la flutamida (125-500 mg/día), la finasterida (2,5-5 mg/día) que inhibe la 5 α reductasa y la conversión de testosterona a dihidrotestosterona y el acetato de ciproterona u otros progestágenos que tienen acción mixta (bloqueo de receptores y disminución de la producción de andrógenos por supresión de gonadotropinas). Se usan solos o asociados a estrógenos o ACO. Por la alta frecuencia de trastornos menstruales y sus efectos teratogénicos se recomienda asociarlos a ACO. Pueden ser hepatotóxicos (especialmente la flutamida) por lo que se debe controlar periódicamente la función hepática durante su uso.^(1,6,174,176)

El acetato de ciproterona es el antiandrógeno más usado en el país, en un ACO (Estracip®) que contiene 2mg+35 μ g de etinilestradiol o (Androcur®) tabletas de 50 mg. Salvo en casos de hirsutismo intenso, alopecia severa o cuadros graves de acné y/o seborrea, se recomienda iniciar con Estracip®, solo o asociado a otras opciones terapéuticas, e indicar Androcur® si no se logran resultados satisfactorios con ese tratamiento. Se administran 25-100 mg/día en una toma por vía oral durante 10 días (del 5to. al 15to. en ciclos naturales o del 1ro. al 10mo. del ciclo de tratamiento con ACO si se asocia a estos). Se recomienda comenzar con 50-100 mg/día, reducir la dosis cuando se obtenga la mejoría clínica y suspenderlo 3-4 ciclos después de la remisión de los síntomas.^(6, 24,175)

Los tratamientos cosméticos y tópicos se emplean como opción única en formas leves de HA, pero para conseguir mejores resultados se recomienda combinarlos con el control metabólico y hormonal. Para el hirsutismo es útil la decoloración del vello, el afeitado, la depilación química o la epilación con electrolisis, termolisis o laser (puede eliminar el vello no deseado de forma permanente) o la Eflornitina tópica. La extracción con pinzas no se recomienda porque estimula el crecimiento del vello y suele dañar el folículo piloso, por lo

que causa foliculitis persistente o vellos encarnados. Para el acné se emplean terapias físicas, astringentes, antibacterianos y retinoides tópicos u orales. El minoxidil al 2-5 % o la finasterida tópica y el trasplante de cabello son opciones en la alopecia.^(6,170)

Existen algunas cuestiones prácticas que deberán considerarse. Cuando se desea combatir el hirsutismo el efecto del tratamiento no se obtiene de inmediato porque depende del ciclo de crecimiento del vello. Comienza anotarse después de tres meses y puede demorar en alcanzar su efecto máximo hasta nueve meses. El hirsutismo responde a cualquier antiandrógeno, el acné solo a los que suprimen la producción de andrógenos y la alopecia responde mal a todos, aunque pudiera tener mejor respuesta a inhibidores de la 5 α -reductasa.⁽⁶⁾

Control de la obesidad y/o la disfunción metabólica

Cuando el objetivo del tratamiento sea el control de la obesidad y/o la disfunción metabólica, según las características de la paciente pueden indicarse cambios en los estilos de vida (CEV) y tratamientos coadyuvantes. Las opciones farmacológicas, según el caso, pueden ser insulinosensibilizadores (metformina, tiazolidinedionas, inositol), agonistas del GLP1 (liraglutide), acarbosa, estatinas, orlistat, vitamina D y muchas otras. En ocasiones puede ser necesaria la cirugía bariátrica y en todos los casos es cardinal el apoyo psicológico y social. La reducción de peso debe orientarse a todas las mujeres con un índice de masa corporal (IMC) mayor a 25 Kg/m². En aquellas con obesidad, la pérdida de 5 -10 % del peso, incluso sin normalizarlo, puede mejorar la RI, el HA y restaurar la ovulación, por lo que debe constituirse en la meta terapéutica de primera línea.^(51,177,178)

En mujeres con SOP existe amplia evidencia que demuestra que la metformina disminuye la incidencia de TGA y DM2, reduce la producción de andrógenos ovárica y adrenal, mejora la ciclicidad menstrual, la ovulación, la receptividad endometrial, la relación LH/FSH y los niveles de SHBG.^(179,180) Además, incrementa las tasas de ovulación y concepción en pacientes con resistencia a la inducción de ovulación o en programas de reproducción asistida y disminuye el riesgo de SHEO.^(179,180,181) En mujeres con obesidad tiene beneficios indirectos a través de la disminución del peso corporal y la mejoría metabólica.^(182,183,184)

Por ello, si se decide utilizar insulinosensibilizadores, el fármaco de elección es la metformina.^(1,6,185) Se recomienda en pacientes con RI y/o obesidad para el control o prevención del sobrepeso corporal y las alteraciones metabólicas o la ECV, el control

menstrual, del HA (sola o con ACO y/o antiandrógenos) y la infertilidad.^(1,180,186) La dosis recomendada varía de 1000-2500 mg/día. Son frecuentes los efectos adversos gastrointestinales, pero suelen mejorarse en pocas semanas (lo que debe advertirse a las pacientes para evitar el abandono del tratamiento) y pueden minimizarse comenzando con dosis bajas e incrementos paulatinos. La acidosis láctica asociada a biguanidas es rara, pero es una complicación grave que debe prevenirse, por lo que se recomienda no indicarla en pacientes con condiciones hipoxemiantes y suspenderla antes de una intervención quirúrgica.^(1,6)

Tratamiento en mujeres con deseo de fertilidad

En las pacientes con SOP cuyo interés es lograr la concepción los objetivos terapéuticos serán restablecer la ovulación, controlar factores metabólicos o del aparato reproductor que contribuyan a la infertilidad y prevenir las complicaciones del embarazo. En pacientes con condiciones que se consideran factores de riesgo para una respuesta inadecuada al tratamiento o con complicaciones la secuencia terapéutica más aceptada en la actualidad es indicar como opciones de primera línea las que permitan controlar estas condiciones. Si no se logra una gestación espontánea se debe proceder a la inducción de la ovulación u otros tratamientos específicos para la infertilidad.^(1,6,24,46,28)

Medidas iniciales en mujeres con obesidad y/o disfunción metabólica

En las mujeres con SOP, obesidad, RI e hiperinsulinismo secundario se exagera la anovulación. En estos casos es menor la calidad ovocitaria, la proliferación y maduración endometrial, la eficacia del tratamiento inductor de ovulación y mayor el riesgo de alteraciones metabólicas, aborto o complicaciones obstétricas.^(6,24,45,188,189) La pérdida de peso y otros tratamientos coadyuvantes pueden restaurar los ciclos ovulatorios, mejorar la respuesta a inductores de ovulación cuando no se consigue lo primero y disminuir la RI.^(51,52,190) Por ello, se recomienda no iniciar otras modalidades terapéuticas hasta que no se haya logrado un IMC inferior a 30 kg/m², salvo cuando exista edad avanzada (más de 35 años) o baja reserva folicular. El manejo terapéutico, según las características fenotípicas de cada paciente, puede ser con CEV o CEV e insulinosensibilizadores.⁽¹⁾ En mujeres con DM2 u otra comorbilidad se exige control preconcepcional de 6 meses o más.^(1,74)

El tratamiento con insulinosensibilizadores se recomienda en mujeres con RI, obesidad, disglucemia o historia de aborto, resistencia a la inducción de ovulación, SHEO o diabetes gestacional.^(1,174,180) Deberá indicarse como monoterapia por al menos tres meses y asociar otros fármacos inductores de ovulación si no se logra la gestación. Los fármacos recomendados son la metformina o los derivados del inositol (vitamina B8). No existe evidencia suficiente que permita recomendar las tiazolidinedionas.^(1,6) La metformina es el medicamento con más aval de uso en las mujeres con SOP que desean embarazo.⁽¹⁹¹⁾ Los derivados del inositol (mio-inositol y D-chiro-inositol, 3-5 gr/día) se han hecho muy populares en los últimos años. Son productos naturales, con pocos efectos secundarios, mejoran la acción de la insulina al actuar como sus segundos mensajeros y además, por sus acciones en el control del calcio intracelular, se les atribuyen beneficios adicionales en el desarrollo ovocitario y folicular.^(192,193)

Medidas iniciales en mujeres con HA severo y/o amenorrea de larga data

El control del HA y el sangrado vaginal son requisitos indispensables en mujeres con SOP que desean tratamiento de infertilidad. El factor etiopatogénico más importante en las alteraciones de la foliculogénesis ovárica del SOP es el HA.^(139,194) Su control previo a la inducción de la ovulación puede propiciar un microambiente intraovárico menos adverso y mejor respuesta al tratamiento. Por otra parte, un endometrio que ha tenido una descamación periódica es más probable que tenga una fisiología normal, mejor receptividad y mejores tasas de implantación.⁽³⁰⁾ Por ello, en mujeres con SOP sin control previo de estas condiciones se recomienda indicar ACO por al menos tres meses antes de iniciar la inducción de la ovulación.

Inducción de ovulación

Los protocolos más o menos estandarizados de tratamiento para la inducción de la ovulación en el SOP incluyen fármacos con actividad antiestrogénica como el citrato de clomifeno (CC) o los inhibidores de la aromatasa (letrozole, anastrozol), gonadotropinas, agonistas o antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), la multipunción ovárica laparoscópica o transvaginal (drilling ovárico), y la fecundación *in vitro* (FIV).^(28,195) Para la elección terapéutica se deberá considerar la edad de la mujer, los muy diversos perfiles

fisiopatogénicos que determinan abordajes específicos, así como criterios de simplicidad, eficacia, seguridad y costo, lo que es muchas veces complejo y no exento de riesgos. Son factores de mal pronóstico la obesidad, la RI o el HA graves, la amenorrea de larga evolución, la duración de la infertilidad, las concentraciones elevadas de LH y disminuidas de AMH.^(6,24) Cuando se usan inductores de ovulación se recomienda realizar ecografía para monitorizar el desarrollo folicular [útil para el ajuste de dosis, definir el momento para provocar la descarga ovulatoria con gonadotropina coriónica (hCG) y orientar las relaciones sexuales] y el grosor endometrial.

El CC se considera por muchos como el tratamiento de elección. Ha demostrado ser efectivo, con bajo riesgo de SHEO y no requiere monitorización exhaustiva. Se puede emplear como monoterapia o asociado a metformina, gonadotropinas u otros tratamientos. Se administra a dosis de 50-150 mg/día durante 5 días, del 5to. al 9no. día del ciclo menstrual espontáneo o postdeprivación, pero puede iniciarse antes (desde el 2do. día). Se comienza con dosis bajas que se ajustarán gradualmente. Si persiste la anovulación con 150 mg/día se considerará resistencia al tratamiento y se pasará a otro protocolo. Si se logra la ovulación, se mantendrá la dosis hasta seis meses (máximo 9-12 meses). Si no ocurre el embarazo se buscarán otras causas de la infertilidad. Su efecto antiestrogénico periférico (endometrial y cervical) debe considerarse como una posible causa.^(1,6,195)

El letrozol, a dosis de 5mg/día durante 5 días o en un régimen extendido de 2,5 mg/d durante 10 días se recomienda por algunos autores^(1,28) como el tratamiento de primera línea en mujeres sin otro factor acompañante. Se argumenta que tiene una vida media más corta (alrededor de 45 h) y menos efecto antiestrogénico a nivel uterino y cervical. En relación con el CC existen estudios que no reportan diferencias^(196,197) y otros⁽¹⁹⁸⁾ señalan que la tasa de ovulación, embarazo clínico y recién nacido vivo es significativamente superior, sin diferencias en la tasa de SHEO, abortos o anomalías congénitas.

El tratamiento con gonadotropinas [FSH urinaria, ultrapurificada o recombinante, gonadotropina menopáusica humana (hMG) urinaria o ultrapurificada y hCG urinaria o recombinante] se indica cuando fallan los esquemas anteriores o como primera línea en mayores de 35 años. Cuando se indican se debe considerar: su disponibilidad y costo, la experiencia del especialista para su uso, la posibilidad del control folicular por ecografía requerido, los riesgos de SHEO y de embarazo múltiple. Existen diferentes protocolos:

convencional, lento o de bajas dosis, en pauta ascendente o decreciente, asociados a análogos de GnRH, metformina, progesterona en fase lútea, etc. Se puede iniciar con FSH o hMG puesto que no hay evidencia para recomendar una o la otra. La dosis y el esquema de tratamiento se decidirán de acuerdo con la edad, la reserva ovárica, los antecedentes y la respuesta a estimulaciones previas. Los protocolos de baja dosis se recomiendan para propiciar el desarrollo monofolicular y disminuir el SHEO.^(1,6,28,199)

La hCG se emplea para simular el pico fisiológico preovulatorio de LH e inducir la ovulación. Se administran 5 000-10 000 UI de hCG urinaria intramuscular o 250 µgr de hCG recombinante por vía subcutánea cuando se observe al menos un folículo ≥ 18 mm por ecografía y no más de tres. No debe administrarse cuando es mayor el número de folículos maduros o el tamaño folicular supera los 24 mm por el peligro de SHEO. La ovulación será programada para 24-36 h post hCG.^(1,6,28,199)

Los análogos de GnRH, agonistas (acetato de leuprolide, busarelina, nafarelina, triptorelina) o antagonistas (ganirelix, cetorelix) evitan el pico prematuro de LH, el riesgo de luteinización folicular prematura y de ovulación espontánea. Se usan en protocolos de hiperestimulación ovárica controlada. Los agonistas se inician en fase folicular temprana o el día 21 del ciclo previo, la duración del tratamiento varía, siendo más corta cuando se desea que la supresión hipofisaria sea menor. Los antagonistas se emplean para retardar la ovulación, en dosis única o múltiples y hasta 24 h previas a la HCG.^(1,6,28,195)

Multipuntura ovárica (*drilling ovárico*)

Es la versión laparoscópica o transvaginal de la ya abandonada resección en cuña ovárica tradicional. Consiste en realizar 3 a 8 punciones en cada ovario, con 3 mm de diámetro y una profundidad de 4-10 mm mediante diatermia o laser.⁽²⁰⁰⁾ Tiene como ventajas su menor costo, induce la monoovulación y es menor el riesgo de embarazo múltiple, el SHEO o los abortos tempranos, además de que se puede aprovechar para examinar la pelvis. Comparada con gonadotropinas, la tasa acumulativa de ovulación, embarazo, abortos o nacidos vivos es similar y son menores las de embarazo múltiple.⁽²⁰¹⁾ Se señalan como desventajas el riesgo quirúrgico, su efecto limitado hasta 6 meses, las adherencias postquirúrgicas y la posible reducción de la reserva folicular o riesgo de fallo ovárico prematuro.^(202,203) Se recomienda como alternativa de segunda línea en pacientes no obesas con resistencia a la inducción de

ovulación, LH persistentemente elevada, imposibilidad o dificultad de seguimiento de la inducción de ovulación o de realizar otros tratamientos y cuando se realice una laparoscopia por otro motivo.^(1,6,28)

Reproducción asistida

La fertilización *in vitro* (FIV) es una alternativa de tercera línea en el tratamiento de la infertilidad en el SOP cuando fracasan los inductores de ovulación. Si coexisten otros factores que la indiquen o en mujeres mayores de 38 años puede ser la indicación de primera línea. Tiene como inconveniente que es mayor la tasa de cancelación de la estimulación ovárica y de SHEO. Esto se puede minimizar individualizando la dosis de gonadotropinas según factores predictivos como la edad, el recuento de folículos antrales o los valores de AHM usando antagonistas de la GnRH, sustituyendo la administración de hCG por un agonista de la GnRH para inducir la maduración final ovocitaria o asociando metformina. Para evitar la disfunción del cuerpo lúteo propia de este protocolo se puede dar un soporte más intensivo de estrógenos y progesterona o dosis bajas de HCG en fase lútea, o criopreservar los ovocitos o embriones y diferir la transferencia. También se puede sustituir la estimulación por la maduración *in vitro* de ovocitos inmaduros.^(1,6,28)

Tratamiento en adolescentes

Para las adolescentes lo más importante probablemente sea su físico (la presencia de acné, hirsutismo y la obesidad) y las irregularidades en los ciclos menstruales. Entre los objetivos del tratamiento a corto plazo se señalan la restauración de los ciclos menstruales, frenar la hiperproducción androgénica y sus efectos, evitar y/o tratar las comorbilidades y ofrecer acompañamiento psicológico. A largo plazo es importante la prevención de la hiperplasia y el cáncer endometrial, disminuir el riesgo cardiovascular y evitar la infertilidad.^(1,130,204,205)

La intervención sobre el estilo de vida constituye un pilar relevante. Los ACO, con o sin progestágenos con acción antiandrogénica se recomiendan como el método de elección para el manejo del HA y las irregularidades menstruales. La combinación de ACO con metformina puede ser útil cuando existe obesidad, RI, disglucemia, dislipidemia y/o antecedentes familiares de DM2. Los antiandrógenos se recomiendan solo si no se logra el control de la HA con ACO por al menos 6 meses y terapias cosméticas.^(130,205)

Tratamiento durante el embarazo

En el SOP se ha demostrado una mayor frecuencia de aborto, diabetes gestacional (DG), hipertensión del embarazo (HTE), bajo peso fetal y macrosomía.⁽³²⁾ Existen estudios que indican que el empleo de la metformina durante el embarazo podría jugar un rol importante en la reducción de estos eventos.^(180,206,207) El perfil de seguridad a corto plazo parece favorable en lo relativo a ganancia de peso e HTE y no muestra diferencias con la insulina en cuanto al control glucémico materno, el peso fetal, las distocias del parto y la cesárea. No se reporta incremento en la frecuencia de malformaciones o efectos importantes en el recién nacido, ni afecta el crecimiento pondoestatural en los primeros 18 meses de vida.^(208,209,210) El tratamiento con metformina es más fácil, más económico y menos “inquietante” que la insulina y la prescripción y adherencia son más simples. Esto ha contribuido a que se emplee durante el embarazo con cada vez mayor frecuencia. En Cuba, el Segundo Consenso de Diabetes y Embarazo, de 2017 aprobó el uso de la metformina en mujeres con SOP hasta las 22 semanas de gestación, pero existen estudios que demuestran la seguridad y beneficios de su uso durante todo el embarazo.⁽²⁰⁸⁾

Resumen del tratamiento del SOP	
La educación o promoción de un estilo de vida saludable (dieta y ejercicios) y el acompañamiento psicológico son relevantes en todas las mujeres con SOP	
Mujeres sin deseo de fertilidad	Mujeres con deseo de fertilidad
<ol style="list-style-type: none"> 1. Para el control menstrual y la protección del endometrio la opción de elección son los ACO. Se pueden emplear progestágenos solos, pero son menos efectivos. Los CEV y sensibilizadores a la insulina pueden contribuir a este objetivo. 2. Para el control del HA leve o moderado se recomienda comenzar con ACO que contengan un progestágeno antiandrogénico y tratamientos cosméticos o sensibilizadores a la insulina. Se indicarán antiandrógenos en las formas graves de HA o si no se logran resultados satisfactorios con el tratamiento anterior. 3. Cuando el objetivo sea el control de la obesidad y/o la disfunción metabólica, según las características de la paciente, pueden indicarse CEV solamente o CEV y otros tratamientos farmacológicos. 4. Si se decide utilizar insulinosensibilizadores, el fármaco de elección es la metformina. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. En mujeres con obesidad y/o disfunción metabólica el tratamiento de primera línea es el control del peso corporal y las comorbilidades por al menos 6 meses previos a inducir la ovulación. 2. Los insulinosensibilizadores recomendados son la metformina o los derivados del inositol. 3. En mujeres con HA severo y/o amenorrea de larga data se deben indicar ACO por al menos tres meses antes de iniciar la inducción de la ovulación. 4. Los fármacos de primera línea para inducir la ovulación en la mayoría de las pacientes son el CC y el letrozol. 5. El tratamiento con gonadotropinas y/o análogos de la GnRH o la multipuntura ovárica son opciones de segunda línea, excepto en casos específicos. 6. La fertilización <i>in vitro</i> (FIV) es una alternativa de tercera línea, aunque puede ser de primera línea si coexisten factores que la indiquen o en mujeres mayores de 38 años.
En adolescentes los CEV constituyen un pilar relevante y el tratamiento farmacológico de elección son los ACO solos o en combinación con metformina.	
En mujeres con SOP y embarazo el empleo de metformina, al menos hasta las 22 semanas de gestación, es seguro y puede contribuir a la prevención de complicaciones obstétricas.	

Grupo para el consenso

Profesores invitados:

- Enrico Carmina. Director & CEO of Androgen Excess & PCOS Society. Profesor de Endocrinología de la Universidad de Palermo, Italia.
- Poli Mara Spritzer. División de Endocrinología, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidad Federal de Rio Grande do Sul, Brasil.
- Roberto Epifanio Malpassi. Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia. Director de la Clínica IVI, Panamá.
- Alberto Vielma Valdez. Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia. Centro Especializado en Reproducción Humana. Instituto Nacional de Nutrición Salvador Subirán, México.

Miembros de las comisiones de trabajo:

- Felipe Santana Pérez. MSc. Médico Especialista en Endocrinología. Instituto de Endocrinología, Cuba.
- Mirtha Prieto Valdés. Médica Especialista en Endocrinología. Hospital Pediátrico “Pedro Borrás Astorga”, Cuba.
- Bartolomé Arce Hidalgo. Dr.C. Médico Especialista en Endocrinología. Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, Cuba.
- Jorge Peláez Mendoza. MSc. Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia. Presidente de la Sección Infanto-Juvenil de la Sociedad Cubana de Obstetricia y Ginecología, Cuba.
- Juan Carlos Vázquez Niebla. MSc. Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia. Instituto de Endocrinología, Cuba.
- Bertha Rodríguez Pendás. MSc. Licenciada en Bioquímica. Instituto de Endocrinología, Cuba.
- Adriana Agramonte Machado. MSc. Licenciada en Psicología. Instituto de Endocrinología. Cuba.
- Tania Espinosa Reyes. MSc. Médica Especialista en Endocrinología. Instituto de Endocrinología, Cuba.

- Jeddú Cruz Hernández. MSc. Médico Especialista en Endocrinología. Instituto de Endocrinología, Cuba.
- Greter Vera Pérez. Médica Especialista en Ginecología y Obstetricia. Instituto de Endocrinología, Cuba.
- Yudit García García. MSc. Médica Especialista en Endocrinología. Instituto de Endocrinología, Cuba.
- Erick Robles Torres. MSc. Médico Especialista en Endocrinología. Instituto de Endocrinología, Cuba.
- Félix González González. Médico Especialista en Endocrinología. Jefe del Grupo Provincial de Endocrinología, Cuba.
- Ahmed Menocal Alayón. Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia. Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, Cuba.
- Aimeé Álvarez Álvarez. MSc. Licenciada en Bioquímica. Instituto de Endocrinología, Cuba.
- Alina Acosta Cedeño. MSc. Médica Especialista en Endocrinología. Instituto de Endocrinología, Cuba.
- Ana Ibis Conesa González. MSc. Médica Especialista en Endocrinología. Instituto de Endocrinología, Cuba.
- Annis Almenares Garcés. Médica Especialista en Endocrinología. Centro Territorial de Reproducción Asistida. Hospital Universitario “Vladimir Ilich Lenin”, Cuba.
- Cecilia Pérez Gesen. MSc. Médica Especialista en Endocrinología. Instituto de Endocrinología, Cuba.
- Cossette Díaz Socorro. MSc. Médica Especialista en Endocrinología. Instituto de Endocrinología, Cuba.
- Eduardo Cabrera Rode. Dr.C. Licenciado en Biología. Instituto de Endocrinología, Cuba.
- Elyen Vital Riquenes. Médica Especialista en Genética. Centro Nacional de Genética, Cuba.
- Ivianis Torres Suárez. Médico Especialista en Endocrinología. Jefa del Grupo Provincial de Endocrinología, Cuba.

- Jaylin Vidilia Carmenate Pérez. Médica Especialista en Endocrinología. Hospital Ginecobstétrico “Ramón González Coro”, Cuba.
- José Hernández Rodríguez. Médico Especialista en Endocrinología. Instituto de Endocrinología, Cuba.
- Juliette Navarrete Cabrera. MSc. Médica Especialista en Endocrinología. Instituto de Endocrinología, Cuba.
- Katuska Martín Durán. Médica Especialista en Endocrinología. Hospital Pediátrico del Cerro, Cuba.
- Lisette Leal Curí. MSc. Médica Especialista en Endocrinología. Instituto de Endocrinología, Cuba.
- Loraine Ledón Llanes. Dr.C. Licenciada en Psicología. Instituto de Endocrinología, Cuba.
- Luis E. Formoso Martín. Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia. Hospital Ginecobstétrico “Ramón González Coro”, Cuba.
- Marelys Yanes Quesada. MSc. Médica Especialista en Endocrinología. Instituto de Endocrinología, Cuba.
- Marisela de la Nuez Vilar. Médica Especialista en Endocrinología. Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, Cuba.
- Mercedes Hernández Hernández. Médica Especialista en Endocrinología. Hospital Ginecobstétrico “Ramón González Coro”, Cuba.
- Miguel Aguilar Charara. Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia. Hospital Ginecobstétrico “Ramón González Coro”, Cuba.
- Olga Martínez Colette. Médica Especialista en Endocrinología. Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, Cuba.
- Rosa María Real Cancio. Dr.C. Médica Especialista en Endocrinología. Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, Cuba.
- Silvia Elena Turcios Tristá. MSc. Médica Especialista en Endocrinología. Instituto de Endocrinología, Cuba.
- Yadenis Bioti Torres. Médica Especialista en Endocrinología. Instituto de Endocrinología, Cuba.

- Ydolina Sánchez Rosales. MSc. Médico Especialista en Endocrinología. Instituto de Endocrinología, Cuba.
- Yisell González Ríos. Médico Especialista en Endocrinología. Hospital Clínico Quirúrgico “Amalia Simoni”, Cuba.

Referencias bibliográficas

1. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, *et al.* Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018;33(9):1602-18. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dey256>.
2. Zawadski JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: Towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GE (Eds). *Polycystic Ovary Syndrome (Current Issues in Endocrinology and Metabolism)*. Blackwell Scientific Inc.: Boston; 1992. p.377.
3. ESHRE/ASRM - Sponsored consensus workshop group. Consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81(1):19-25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.10.004>.
4. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, *et al.* Position Statement: Criteria for defining Polycystic Ovary Syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: An Androgen Excess Society Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4237-45. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0178>.
5. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, *et al.* Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* 2009;91(2):456-88. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.06.035>.
6. Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol.* 2018;132(2):321-36. DOI: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002698>.

7. Legro R. Diagnostic criteria polycystic ovary syndrome. *Sem Reprod Med.* 2003;21(3):267-75. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-2003-43304>
8. Pasquali R, Diamanti-Kandarakis E, Gambineri A. Management of endocrine disease: secondary polycystic ovary syndrome: theoretical and practical aspects. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(4):R157-69. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0374>.
9. Wolf WM, Wattick RA, Kinkade ON, Olfert MD. Geographical Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome as Determined by Region and Race/Ethnicity. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15:2589-602. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph15112589>
10. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2016; 106(01):6-15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.05.003>
11. Vallejo R, Rosa ME, Gómez P, Ortega E, Panadero FJ. Síndrome de ovario poliquístico. *Panorama Actual Med.* 2019 [acceso: 24/05/2020];43(421):1-8. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/2019/3/28/132252.pdf>
12. Suarez BH, Borja PE, Vela MA, Ontaneda CF. Diagnóstico y manejo del síndrome de ovario poliquístico. *Recimundo.* 2019;3(3):970-1004. DOI: <https://doi.org/10.26820/recimundo/3>.
13. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med.* 2010;8:41. DOI: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-41>
14. Barbieri R, Ehrmann D. Clinical manifestations of polycystic ovary syndrome in adults. *Hum Reprod Update.* 2009 [acceso: 24/05/2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-polycystic-ovary-syndrome-in-adults/print?search=sindrome>
15. Schurmana L, Gonzalez M, Leidermanb SM, Calvar CE, Curriá MI, Fernández GI, *et al.* Hiperandrogenismo. *Rev Argent Endocrinol Metb.* 2016;53(2):45-50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.raem.2016.05.008>
16. Sekhon AK, Zergham AS, Tserenpil G, Mebasher A, Malik BH. The association between polycystic ovary syndrome and its dermatological manifestations. *Cureus.* 2020;12(2):e6855. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.6855>

17. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P, *et al.* Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update.* 2012;18(2):146-70. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmr042>.
18. Mofid A, Seyyed Alinaghi SA, Zandieh S, Yazdani T. Hirsutism. *Int J Clin Pract.* 2008;62(3):433-43. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01621.x>.
19. Hohl A, Ronsoni MF, Oliveira Md. Hirsutism: diagnosis and treatment. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;58(2):97-107. DOI: <https://doi.org/10.1590/0004-2730000002923>
20. Willis SK, Mathew HM, Wise LA, Hatch EE, Wesselink AK, Rothman KJ. Menstrual pattern and self-reported hirsutism as assessed via the modified Ferriman-Gallwysacle: a cross-sectional estudy. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol.* 2020; 248:137-43. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.03.012>
21. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1961;21:1440-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jcem-21-11-1440>
22. Lowenstein EJ. Diagnosis and management of the dermatologic manifestations of the polycystic ovary syndrome. *Dermatol Ther.* 2006;19:210-23. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2006.00077.x>.
23. Madnani N, Khan K, Chauhan P, Parmar G. Polycystic ovarian syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013;79:310-21. DOI: <https://doi.org/10.4103/0378-6323.110759>
24. Barba EJ. Síndrome de ovario poliquístico. *Rev Mex Patol Clin Med Lab.* 2019 [acceso: 24/09/2921];66(2):107-23. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=89321>
25. Velásquez N, Fernández M, Briñez N. Manifestaciones dermatológicas del síndrome de ovario poliquístico. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2011 [acceso: 24/09/2921];71(4). Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322011000400007&lng=es.
26. Guerra Tapia A, González Guerra E, Borrás Schierloh JM. Alopecia androgénica femenina. Nuevos factores fisiopatogénicos y nuevas tendencias para el abordaje clínico integral. *Mas Dermatol.* 2016;26:25-36. DOI: <https://doi.org/10.5538/1887-5181.2016.26.25>

27. Wolf WM, Wattick RA, Kinkade ON, Olfert MD. The current description and future need for multidisciplinary PCOS. Review. Clinics J Clin Med. 2018;7(11)395. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm7110395>
28. Carmona Ruiz IO, Saucedo de la Llata E, Moraga-Sánchez MR. PCOS y fertilidad: una revisión de la evidencia actual. Rev. Iberoam. Fert Rep Hum. 2019 [acceso:24/09/2021];36:3-14. Disponible en: <http://www.revistafertilidad.org/rif-articulos/-pcos-y-fertilidad--una-revisi-oacute-n-de-la-evidencia-actual--/285>
29. Decanter C. Oocyte Quality in PCOS. En: S. Palomba (ed.). Infertility in Women with Polycystic Ovary Syndrome. 2018:31-9. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-45534-1>
30. Chang RJ. The reproductive phenotype in polycystic ovary syndrome. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2007;3(10):688-95. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0637>.
31. Khomami M, Boyle JA, Tay CT, Vanky E, Teede HJ, Joham AE, *et al.* Polycystic ovary syndrome and adverse pregnancy outcomes: Current state of knowledge, challenges and potential implications for practice. Clin Endocrinol. 2018;88:761-9. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.13579>
32. Ozegowska K, Korman M, Szmyt A, Pawelczyk L. Heterogeneity of Endocrinologic and Metabolic Parameters in Reproductive Age Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) Women Concerning the Severity of Hyperandrogenemia-A New Insight on Syndrome Pathogenesis. Int J Environ Res Public Health. 2020;17:9291. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph17249291>
33. Alkhuriji AF, Al Omar SY, Babay ZA, El-Khadragy MF, Mansour LA, Alharbi WG, *et al.* Association of IL-1 β , IL-6, TNF- α , and TGF β 1 Gene Polymorphisms with Recurrent Spontaneous Abortion in Polycystic Ovary Syndrome. Dis Markers. 2020;2020:6076274. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/6076274>.
34. Glintborg D, Andersen M. Medical comorbidity in polycystic ovary syndrome with special focus on cardiometabolic, autoimmune, hepatic and cancer diseases: an updated review. Current Opinion in Obstetrics & Gynecology. 2017;29(6):390-6. DOI: <https://doi.org/10.1097/gco.0000000000000410>.
35. Glueck CJ, Goldenberg N. Characteristics of obesity in polycystic ovary syndrome: Etiology, treatment, and genetics. Metabolism. 2019;92:108-20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.002>.

36. Chitme HR, Al Azawi EA, Al Abri AM, Al Busaidi BM, Salam ZK, Al Taie MM, Al Harbo SK. Anthropometric and body composition analysis of infertile women with polycystic ovary syndrome. *J Taibah Univ Med Sci.* 2017 Jan 13;12(2):139-145. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2016.11.005>.
37. Durmus U, Duran C, Ecirli S. Visceral adiposity index levels in overweight and/or obese, and non-obese patients with polycystic ovary syndrome and its relationship with metabolic and inflammatory parameters. *J Endocrinol Invest.* 2017;40(5):487-97. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0582-x>.
38. Jena D, Choudhury AK, Mangaraj S, Singh M, Mohanty BK, Baliarsinha AK. Study of Visceral and Subcutaneous Abdominal Fat Thickness and Its Correlation with Cardiometabolic Risk Factors and Hormonal Parameters in Polycystic Ovary Syndrome. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018;22(3):321-7. DOI: https://doi.org/10.4103/jjem.IJEM_646_17.
39. Polak AM, Adamska A, Krentowska A, Łebkowska A, Hryniewicka J, Adamski M, *et al.* Body Composition, Serum Concentrations of Androgens and Insulin Resistance in Different Polycystic Ovary Syndrome Phenotypes. *J Clin Med.* 2020;9(3):732. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9030732>.
40. Brennan KM, Kroener LL, Chazenbalk GD, Dumesic DA. Polycystic Ovary Syndrome: Impact of Lipotoxicity on Metabolic and Reproductive Health. *Obstet Gynecol Surv.* 2019;74(4):223-31. DOI: <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000661>.
41. Lin K, Sun X, Wang X, Wang H, Chen X. Circulating Adipokine Levels in Nonobese Women with Polycystic Ovary Syndrome and in Nonobese Control Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol.* 2021;11:537809. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.537809>.
42. Spritzer P, Lecke S, Satler F, Morsch D. Adipose tissue dysfunction, adipokines, and low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome. *Reproduction.* 2015;149:219-27. DOI: <https://doi.org/10.1530/REP-14-0435>.
43. Zeng X, Xie Y, Liu Y, Long S, Mo Z. Polycystic ovarian syndrome: Correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. *Clin Chim Acta.* 2020;502:214-21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.11.003>.

44. Bou Nemer L, Shi H, Carr BR, Word RA, Bukulmez O. Effect of Body Weight on Metabolic Hormones and Fatty Acid Metabolism in Follicular Fluid of Women Undergoing In Vitro Fertilization: A Pilot Study. *Reprod Sci.* 2019;26(3):404-11. DOI: <https://doi.org/10.1177/1933719118776787>.
45. Cena H, Chiovato L, Nappi R. Obesity, Polycystic Ovary Syndrome, and Infertility: A New Avenue for GLP-1 Receptor Agonists. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105:1-15. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa285>.
46. Wilson NA, Peña AS. Quality of life in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Child Health.* 2020;56(9):1351-7. DOI: <https://doi.org/10.1111/jpc.15097>.
47. Sidra S, Tariq MH, Farrukh MJ, Mohsin M. Evaluation of clinical manifestations, health risks, and quality of life among women with polycystic ovary syndrome. *PLoS One.* 2019;14(10):e0223329. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223329>
48. Cesta CE, Månsson M, Palm C, Lichtenstein P, Iliadou AN, Landén M. Polycystic ovary syndrome and psychiatric disorders: Co-morbidity and heritability in a nationwide Swedish cohort. *Psychoneuroendocrinology.* 2016;73:196-203. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.08.005>.
49. Baldani D, Skrgatic L, Kasum M, Zlopasa G, Oguic S, Herman M. Altered leptin, adiponectin, resistin and ghrelin secretion may represent an intrinsic polycystic ovary syndrome abnormality. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35:401-5. DOI: <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1534096>.
50. Lim SS, Hutchison SK, Van Ryswyk E, Norman RJ, Teede HJ, Moran LJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;3(3):CD007506. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007506.pub4>
51. Skubleny D, Switzer NJ, Gill RS, Dykstra M, Shi X, Sagle MA, *et al.* The Impact of Bariatric Surgery on Polycystic Ovary Syndrome: a Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg.* 2016;26(1):169-76. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11695-015-1902-5>.
52. Zore T, Joshi NV, Lizneva D, Azziz R. Polycystic Ovarian Syndrome: Long-Term Health Consequences. *Semin Reprod Med.* 2017;35(3):271-81. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1603096>.

53. Joham AE, Boyle JA, Zoungas S, Teede HJ. Hypertension in reproductive-aged women with polycystic ovary syndrome and association with obesity. *Am J Hypertens*. 2015;28(7):847-51. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajh/hpu251>.
54. Bajuk K, Pfeifer M. Cardiometabolic risk in polycystic ovary syndrome. *Endoc Connect*. 2018;7:238-51. DOI: <https://doi.org/10.1530/EC-18-0129>
55. Torchen LC. Cardiometabolic Risk in PCOS: More than a Reproductive Disorder. *Curr Diab Rep*. 2018;17(12):137. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0956-2>.
56. Gnanadass SA, Prabhu YD, Gopalakrishnan AV. Association of metabolic and inflammatory markers with polycystic ovarian syndrome (PCOS): an update. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;303:631-43. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05951-2>.
57. Ramezani-Binabaj M, Motalebi M, Karimi-Sari H, Rezaee-Zavareh MS, Alavian SM. Are women with polycystic ovarian syndrome at a high risk of non-alcoholic Fatty liver disease; a meta-analysis. *Hepat Monthly*. 2014;14:e23235. DOI: <https://doi.org/10.5812/hepatmon.23235>
58. Balachandran K, Sumilo D, O'Reilly MW, Toulis KA, Gokhale KM, Wijeyaratne CN, *et al*. Increased risk of obstructive sleep apnoea in women with polycystic ovary syndrome: a population-based cohort study. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(4):265-72. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0693>.
59. Young HE, Ward WE. The relationship between Polycystic Ovarin Syndrome, Periodontal Disease, and Osteoporosis. *Reprod Sci*. 2021;28:950-62. DOI: <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00310-7>.
60. Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos E. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends Cardiovasc Med*. 2020;30:399-404. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.08.010>.
61. Dahan MH, Abbasi F, Reaven GM. Cardiovascular disease in PCOS is related to severe insulin resistance, not mild. *Minerva Endocrinol*. 2017;42(3):294-6. DOI: <https://doi.org/10.23736/S0391-1977.16.02482-2>.
62. Mu L, Li R, Lai Y, Zhao Y, Qiao J. Adipose insulin resistance is associated with cardiovascular risk factors in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2019;42(5):541-8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0949-2>.

63. Anagnostis P, Tarlatzis BC, Kauffman RP. Polycystic ovarian syndrome (PCOS): Long-term metabolic consequences. *Metabolism*. 2018;86:33-43. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.09.016>.
64. Yao K, Bian C, Zhao X. Association of polycystic ovary syndrome with metabolic syndrome and gestational diabetes: Aggravated complication of pregnancy (Review). *Experim Therap Med*. 2017;14:1271-6. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4642>.
65. Song D, Hong Y, Sung Y, Lee H. Insulin resistance according to β -cell function in women with polycystic ovary syndrome and normal glucose tolerance. *PLoS ONE*. 2017;12:e0178120. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178120>.
66. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev*. 2012;33:981-1030. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2011-1034>.
67. Pasquali R. Metabolic Syndrome in Polycystic Ovary Syndrome. *Horm Res*. 2018;49:114-30. DOI: <https://doi.org/10.1159/000485995>
68. Monteagudo G, González R, Gómez M, Ovies G, Menocal A, Rodríguez K, *et al*. Resistencia a la insulina en mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico. *Rev Cubana Endocrinol*. 2019 [acceso: 09/07/2021];21(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532019000200004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
69. Zhang L, Fang X, Li L, Liu R, Zhang C, Liu H, *et al*. The association between circulating irisin levels and different phenotypes of polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2018;41(12):1401-7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0902-4>.
70. Al-Jefout M, Alnawaiseh N, Al-Qtaitat A. Insulin resistance and obesity among infertile women with different polycystic ovary syndrome phenotypes. *Sci Rep*. 2017;7(1):5339. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05717-y>.
71. Ollila MM, West S, Keinänen-Kiukaanniemi S, Jokelainen J, Auvinen J, Puukka K, *et al*. Overweight and obese but not normal weight women with PCOS are at increased risk of Type 2 diabetes mellitus-a prospective, population-based cohort study. *Hum Reprod*. 2017;32(2):423-31. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dew329>.

72. González G, Rodríguez R, Ocampo J. Skin Manifestations of Insulin Resistance: From a Biochemical Stance to a Clinical Diagnosis and Management. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7:37-51. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13555-016-0160-3>
73. Salley KE, Wickham EP, Cheang KL, Essay PA, Karjane NW, Nestler JE. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome—a position statement of the Androgen Excess Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(12):4546-56. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1549>.
74. Rubin KH, Glintborg D, Nybo M, Abrahamsen B, Andersen M. Development and risk factors of type 2 diabetes in a nationwide population of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(10):3848-57. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01354>.
75. Norman RJ, Masters L, Milner CR, Wang JX, Davies MJ. Relative risk of conversion from normoglycaemia to impaired glucose tolerance or non-insulin dependent diabetes mellitus in polycystic ovarian syndrome. *Human Reproduction*. 2001;9:1995-8. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/16.9.1995>
76. Boudreaux MY, Talbott EO, Kip KE, Brooks MM, Witchel SF. Risk of T2DM and impaired fasting glucose among PCOS subjects: results of an 8-year follow-up. *Current Diabetes Reports*. 2006;1:77-83. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11892-006-0056-1>
77. Legro RS, Gnatuk CL, Kusanman AR, Dunaif A. Changes in glucose tolerance over time in women with polycystic ovary syndrome: a controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(6):3236-42. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1843>
78. Meun C, Gunning MN, Louwers YV, Peters H, Roos-Hesselink J, van Lennep JR, *et al*. The cardiovascular risk profile of middle-aged women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol*. 2020;92:150-8. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.14117>
79. Kakoly NS, Earnest A, Teede HJ, Moran LJ, Joham AE. The impact of obesity on the incidence of type 2 diabetes among women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care*. 2019;42(4):560-7. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc18-1738>.
80. Mustaniemi S, Väärasmäki M, Eriksson JG, Gissler M, Laivuori H, Ljäs H, *et al*. Polycystic ovary syndrome and risk factors for gestational diabetes. *Endocr Connect*. 2018;7:859-69. DOI: <https://doi.org/10.1530/EC-18-0076>

81. Legro RS, Kunselman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med.* 2001;111:607-13. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(01\)00948-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(01)00948-2).
82. Macut D, Bjekic-Macut J, Savic-Radojevic A. Dyslipidemia and oxidative stress in PCOS. *Front Hormone Res.* 2013;40:51-63. DOI: <https://doi.org/10.1159/000341683>.
83. Marchesan LB, Spritzer PM. ACC/AHA 2017 definition of high blood pressure: implications for women with polycystic ovary syndrome. *Fertility Sterility.* 2019;111(3):579-87. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.11.034>.
84. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2010;16(4):347-63. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq001>.
85. Álvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, San Millán JL, Escobar-Morreale HF. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *ArchInt Medic.* 2006;166:2081. DOI: <https://doi.org/10.1001/archinte.166.19.2081>
86. Carmina E, Napoli N, Longo RA, Rini GB, Lobo RA. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome (PCOS): lower prevalence in southern Italy than in the USA and the influence of criteria for the diagnosis of PCOS. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:141-5. DOI: <https://doi.org/10.1530/eje.1.02058>
87. Bil E, Dilbaz B, Cirik DA, Ozelci R, Ozkaya E, Dilbaz S. Metabolic syndrome and metabolic risk profile according to polycystic ovary syndrome phenotype. *J Obst Gynaecol Res.* 2016;42:837-43. DOI: <https://doi.org/10.1111/jog.12985>
88. Ezeh U, Ida Chen YD, Azziz R. Racial and ethnic differences in the metabolic response of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol.* 2020;93(2):163-72. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.14193>
89. Kazemi M, Kim JY, Parry SA, Azziz R, Lujan ME. Disparities in cardio metabolic risk between Black and White women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *AJOG.* 2021;224(5):428-44. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.12.019>

90. Zhu S, Zhang B, Jiang X, Li Z, Zhao S, Cui L, *et al.* Metabolic disturbances in non-obese women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2019;111(1):168-77. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.09.013>.
91. Macut D, Bjekic-Macut J, Livadas S, Stanojlović O, Hrnčić D, Rašić-Marković A, *et al.* Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Curr Pharm Des.* 2018;24(38):4593-7. DOI: <https://doi.org/10.2174/1381612825666190117100751>.
92. Macut D, Tziomalos K, Bozic-Antic I, Bjekic-Macut J, Katsikis I, Papadakis E, *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease is associated with insulin resistance and lipid accumulation product in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2016;31:1347-53. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dew076>
93. Macut D, Božić-Antić I, Bjekić-Macut J, Tziomalos K. Management of endocrine disease: Polycystic ovary syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(3):R145-R58. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-1063>.
94. Ayonrinde OT, Adams LA, Doherty DA, Mori TA, Beilin LJ, Oddy WH, *et al.* Adverse metabolic phenotype of adolescent girls with non-alcoholic fatty liver disease plus polycystic ovary syndrome compared with other girls and boys. *J Gastroent Hepat.* 2016;31:980-7. DOI: <https://doi.org/10.1111/jgh.13241>
95. Cree-Green M, Bergman BC, Coe GV, Newnes L, Baumgartner AD, Bacon S, *et al.* Hepatic steatosis is common in adolescents with obesity and PCOS and relates to de novo lipogenesis but not insulin resistance. *Obesity.* 2016;24:2399-2406. DOI: <https://doi.org/10.1002/oby.21651>
96. Targher G, Rossini M, Lonardo A. Evidence that non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome are associated by necessity rather than chance: a novel hepato-ovarian axis? *Endocrine.* 2016;51:211-21. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0640-8>
97. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clinical Epidemiology.* 2014;6:1-13. DOI: <https://doi.org/10.2147/CLEP.S37559>.
98. Gómez-Acosta C, Vinaccia S, Quiceno M. El síndrome de ovario poliquístico: aspectos psicológicos. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2015;80(4):341-7. Disponible en:

https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262015000400010&lng=es

99. Bhattacharya SM, Jha A. Prevalence and risk of depressive disorders in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Fertil Steril.* 2010;94:357-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.09.025>.

100. Kerchner A, Lester W, Stuart SP, Dokras A. Risk of depression and other mental health disorders in women with polycystic ovary syndrome: a longitudinal study. *Fertil Steril.* 2009;91:207-12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.11.022>.

101. Martino Pablo L, Bonet José L, De Bortoli M. Síndrome de ovario poliquístico: una revisión de sus correlatos patológicos en el ánimo y en el rendimiento cognitivo. *Rev Chil Neuropsicolog.* 2015 [acceso: 24/09/2021];10(1):38-43. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=179341106008>.

102. Deeks A, Gibson-Helm M, Teede H. Anxiety and depression in polycystic ovary syndrome: a comprehensive investigation. *Fertil Steril.* 2010;93:2421-3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.09.018>.

103. Stovall DW, Scriver JL, Clayton AH, Williams CD, Pastore LM. Sexual Function in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Sex Med.* 2012;9(1):224-30. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2011.02539.x>.

104. Rodríguez M, Gempeler J, Pérez V, Ribero O. Síndrome de ovario poliquístico y su potencial asociación con trastorno bipolar en pacientes con trastorno del comportamiento alimentario. *Rev Mex Trastor Aliment.* 2017;8(2):142-50. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2007-15232017000200142&lng=es

105. Annagür BB, Kerimoglu OS, Tazegül A, Gündüz S, Gencoglu BB. Psychiatric comorbidity in women with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41(8):1229-33. DOI: <https://doi.org/10.1111/jog.12696>.

106. Deeks AA, Gibson-Helm ME, Paul E, Teede HJ. Is having polycystic ovary syndrome a predictor of poor psychological function including anxiety and depression? *Hum Reprod.* 2011;26(6):1399-407. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/der071>.

107. Bazarganipour F, Ziaei S, Montazeri A, Foroozafard F, Kazemnejad A, Faghihzadeh S. Psychological investigation in patients with polycystic ovary syndrome.

Health Quality Life Outcomes 2013;11:141. DOI: <https://doi.org/10.1186/1477-7525-11-141>.

108. Himelein M, Thatcher S. Depression and body image among women with polycystic ovary syndrome. *J Health Psychol.* 2006;11(4):613-25. DOI: <https://doi.org/10.1177/1359105306065021>.

109. Nasiri F, Ramezani F, Esmailzadeh S, Tohidi M, Azizi F, Basirat Z. Sexual function in women with polycystic ovary syndrome and their hormonal and clinical correlations. *Int J Impot Res.* 2018;30(2):54-61. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41443-017-0006-2>.

110. Dashti S, Latiff LA, Hamid HA, Sani SM, Akhtari-Zavare M, Abu Bakar AS, *et al.* Sexual Dysfunction in Patients with Polycystic Ovary Syndrome in Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17(8):3747-51. DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.2.11409/v1>

111. Fliegner M, Richter-Appelt H, Krupp K, Brunner F. Sexual Function and Socio-Sexual Difficulties in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2019;79(5):498-509. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-0828-7901>.

112. Trent M, Rich M, Austin B, Gordon C. Quality of Life in Adolescent Girls with Polycystic Ovary Syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002 [acceso: 23/06/2021];156(6):556-60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12038887/>

113. Schmid J, Kirchengast S, Vytiska-Binstorfer E, Huber J. Infertility caused by PCOS-health-related quality of life among Austrian and Moslem immigrant women in Austria. *Hum Reprod.* 2004 [acceso: 23/06/2021];19(10):2251-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15333601/>

114. Rzonca E, Bien A, Wdowiak A, Szymariski R, Iwanowicz P. Determinants of Quality of Life and satisfaction with Life in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Environ Res Public Health.* 2018 [acceso: 23/06/2021];15(2):376-85. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29470449/>

115. Basheeruddin Asdaq SM, Jomah S, Hasan R, Al-Baroudi D, Alharbi M. Impact of polycystic ovary syndrome on eating behavior, depression and health related quality of life: A cross-sectional study in Riyadh. *Saudi J Biol Sci.* 2020 [acceso: 23/06/2021];27(12):3342-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33304140/>

116. Ovies G, Pérez A, Domínguez E. Calidad de vida en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. [Tesis de grado]. La Habana: Universidad de Ciencias Médicas; 2020.

117. Yao K, Bian C, Zhao X. Association of polycystic ovary syndrome with metabolic syndrome and gestational diabetes: Aggravated complication of pregnancy. *Exp Ther Med*. 2017;14(2):1271-6. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4642>.
118. Zhang L, Zheng W, Liu C, Liang X, Zhang L, Tian Z, *et al*. Associations between pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain with pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12:88. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00595-3>.
119. Carmina E, Lobo RA. Is There Really Increased Cardiovascular Morbidity in Women with Polycystic Ovary Syndrome? *J Womens Health (Larchmt)*. 2018;27(11):1385-8. DOI: <https://doi.org/10.1089/jwh.2018.7162>.
120. Glinborg D, Rubin KH, Nybo M, Abrahamsen B, Andersen M. Cardiovascular disease in a nationwide population of Danish women with polycystic ovary syndrome. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):37. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0680-5>.
121. Oncul M, Uzun H. Polycystic ovary syndrome and endothelial dysfunction: A potential role for soluble lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1. *Reprod Biol*. 2020;20(3):396-401. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2020.04.006>
122. Zhao L, Zhu Z, Lou H, Zhu G, Huang W, Zhang S, *et al*. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and the risk of coronary heart disease (CHD): a meta-analysis. *Oncotarget*. 2016;7(23):33715-21. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9553>.
123. Zhou Y, Wang X, Jiang Y, Ma H, Chen L, Lai C, *et al*. Association between polycystic ovary syndrome and the risk of stroke and all-cause mortality: insights from a meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(12):904-10. DOI: <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1347779>.
124. Trost LW, Mulhall JP. Challenges in Testosterone Measurement, Data Interpretation, and Methodological Appraisal of Interventional Trials. *J Sex Med*. 2016;13(7):1029-46. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2016.04.068>.
125. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, *et al*. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. 2012;97(1):28-38.e25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.09.024>.

126. Martin KA. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(4):1105-20. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2437>.
127. Taieb J, Mathian B, Millot F, Patricot M, Mathieu E, Queyrel N, *et al.* Testosterone measurement by 10 immunoassays and isotope-dilution gas chromatography-mass spectrometry in sera from 116 men, women and children. *Clin Chem.* 2003;49(8):1381-95. DOI: <https://doi.org/10.1373/49.8.1381>.
128. Trent M, Gordon C. Diagnosis and Management of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *Pediatrics* 2020;145(Suppl 2):S210-S8. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2019-2056J>
129. Peña AS, Witchel SF, Hoeger KM, Oberfield SF, Vogiatzi MG, Misso M, *et al.* Adolescent polycystic ovary syndrome according to the international evidence based guideline. *BMC Med.* 2020;18(1):72. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01516-x>.
130. Morán C, Hernández M, Cravioto M, Porias HL, Malacara JM, Bermúdez JA. Síndrome de Ovario Poliquístico. Posición De La Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. *Rev Endocrinol Nutr.* 2006 [acceso: 10/05/2021];14(1):7-12. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/endoc/er-2006/er061b.pdf>
131. Fox R, Corrigan E, Thomas PA, Hull MG. The diagnosis of polycystic ovaries in women with oligo-amenorrhoea: predictive power of endocrine tests. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1991;34(2):127-31. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1991.tb00282.x>.
132. Nisenblat V, Norman R. Androgens and polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabet Obes.* 2009;16(3):224-31. DOI: <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e32832afd4d>.
133. Saucedo de la Llata E, Moraga Sánchez MR, Romeu Sarrió A, Carmona Ruiz IO. Proporción LH-FSH y síndrome de ovario poliquístico: ¿prueba olvidada o no útil? *Ginecol Obstet Mex.* 2016 [acceso: 02/04/2021];84(2):84-94. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2016/gom162e.pdf>
134. Delcour C, Robin G, Young J, Dewailly D. PCOS and Hyperprolactinemia: what do we know in 2019?. *Clin Med Insights Reprod Health.* 2019;13:1179558119871921. DOI: <https://doi.org/10.1177/1179558119871921>

135. Kyritsi EM, Dimitriadis GK, Angelousi A, Mehta H, Shad A, Mytilinaiou M, *et al.* The value of prolactin in predicting prolactinoma in hyperprolactinaemic polycystic ovarian syndrome. *Eur J Clin Invest.* 2018;48(7):e12961. DOI: <https://doi.org/10.1111/eci.12961>
136. Tam M, Le MT, Le VNS, Le DD, Nguyen VQH, Chen C, *et al.* Exploration of the role of anti-Mullerian hormone and LH/FSH ratio in diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;90(4):579-585. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.13934>.
137. Singh AK, Singh R. Can anti-Mullerian hormone replace ultrasonographic evaluation in polycystic ovary syndrome? A review of current progress. *Indian J Endocr Metab.* 2015 [acceso: 10/05/2021];19:731-43. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4673800/pdf/IJEM-19-731.pdf>
138. Dewailly D, Robin G, Peigne M, Decanter C, Pigny P, Catteau-Jonard S. Interactions between androgens, FSH, anti-müllerian hormone and estradiol during folliculogenesis in the human normal and polycystic ovary. *Hum Reprod Update.* 2016;22(6):709-24. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw027>.
139. Li L, Chen X, Mo Y, Chen Y, Wenig M, Yang D. Elevated serum anti-mullerian hormone in adolescent and young adult Chinese patients with polycystic ovary syndrome. *Wien Klin Wochenschr.* 2010;122(17-18):519-24. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00508-010-1426-x>.
140. XiW, Yang Y, Mao H, Zhao X, Liu M, Fu S. Circulating anti-mullerian hormone as predictor of ovarian response to clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome. *J Ovarian Res.* 2016;9(3). DOI: <https://doi.org/10.1186/s13048-016-0214-2>
141. Vitale SG, Riemma G, Cianci A. Antimüllerian hormone in polycystic ovarian syndrome: from a key role in the pathogenesis to a sentinel for pre-term birth prediction. *Fertil Steril.* 2020;113(2):335-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.10.036>.
142. Rizza RA. Pathogenesis of fasting and postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes: implications for therapy. *Diabetes.* 2010;59(11):2697-707. DOI: <https://doi.org/10.2337/db10-1032>.
143. Tosi F, Bonora E, Moghetti P. Insulin resistance in a large cohort of women with polycystic ovary syndrome: a comparison between euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp and surrogate indexes. *Hum Reprod.* 2017;32(12):2515-21. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dex308>.

144. De Souza AL, Batista GA, Alegre SM. Assessment of insulin sensitivity by the hyperinsulinemic euglycemic clamp: Comparison with the spectral analysis of photoplethysmography. *J Diabetes Complications*. 2017;31(1):128-33. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.10.018>.
145. Dahan M, Reaven G. Relationship among obesity, insulin resistance, and hyperinsulinemia in the polycystic ovary syndrome. *Endocrine*. 2019;64:685-9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-019-01899-9>
146. Cassar S, Teede HJ, Harrison CL, Joham AE, Moran LJ, Stepto NK. Biomarkers and insulin sensitivity in women with Polycystic Ovary Syndrome: Characteristics and predictive capacity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(1):50-8. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.12619>.
147. Shahin L, Hyassat D, Batiha A, Khader Y, El-Khateeb M, Ajlouni K. Insulin Sensitivity Indices in Patients with Polycystic Ovary Syndrome with Different Body Mass Index Categories. *Curr Diabetes Rev*. 2020;16(5):483-9. DOI: <https://doi.org/10.2174/1573399815666190823151222>.
148. Søndergaard E, Espinosa De Ycaza AE, Morgan-Bathke M, Jensen MD. How to Measure Adipose Tissue Insulin Sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(4):1193-9. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00047>.
149. Polak K, Czyzyk A, Simoncini T, Meczekalski B. New markers of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2017;40:1-8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0523-8>.
150. Li L, Zhang J, Zeng J, Liao B, Peng X, Li T, *et al*. Proteomics analysis of potential serum biomarkers for insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. *Int J Mol Med*. 2020;45:1409-16. DOI: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4522>.
151. Pollak F. Resistencia a la insulina: Verdades y controversias. *Rev Med Clin Condes* 2016;27(2):171-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2016.04.006>
152. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, *et al*. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update*. 2014;20(3):334-52. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt061>.

153. Goodman N, Cobin R, Walter F, Futterweit W, Glueck J, Legro R, *et al.* American Association of Clinical Endocrinologist, American College of Endocrinologist, Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review. Guide to The Best Practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome. Part 1. Endocrine Practice. 2015;21(11):1291-300. DOI: <https://doi.org/10.4158/EP15748.DSC>.
154. Lujan ME, Jarrett BY, Brooks ED, Reines JK, Peppin AK, Muhn N, *et al.* Updated ultrasound criteria for polycystic ovary syndrome: reliable thresholds for elevated follicle population and ovarian volume. Hum Reprod. 2013;28(5):1361-8. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/det062>.
155. Allemand MC, Tummon IS, Phy JL, Foong SC, Dumesic DA, Session DR. Diagnosis of polycystic ovaries by three-dimensional transvaginal ultrasound. Fertil Steril. 2006;85(1):214-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.07.1279>.
156. Christ JP, Willis AD, Brooks ED, Vanden H, Jarrett BY, Pierson RA, *et al.* Follicle number, and not assessments of the ovarian stroma, represents the best ultrasonographic marker of polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2014;101(1):280-7.e1. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.10.001>.
157. Sujata K, Swoyam S. 2D and 3D Trans-vaginal Sonography to Determine Cut-offs for Ovarian Volume and Follicle Number per Ovary for Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in Indian Women. J Reprod Infertil. 2018 [acceso: 20/06/2021];19(3):146-51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6104427/>
158. Mendoza Rivas A. Diagnóstico ecográfico del síndrome de ovario poliquístico. Rev Obstet Ginecol Venez. 2016 [acceso: 20/10/2021];76(Suppl 1):S35-S8. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322016000300007&lng=es.
159. Moschos E, Twickler DM. Prediction of polycystic ovarian syndrome based on ultrasound findings and clinical parameters. J Clin Ultrasound. 2015;43(3):157-63. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcu.22182>.
160. Van Schoubroeck D, Raine-Fenning N, Installé AJ, De Neubourg D, De Moor B, Bourne T, *et al.* Interobserver agreement in assessment of polycystic ovarian morphology using pattern recognition. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016;47(5):652-3. DOI: <https://doi.org/10.1002/uog.15768>.

161. Welt C, Carmina E. The lifecycle of PCOS. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2013;98(12):4629-38. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2375>.
162. Brown ZA, Louwers YV, Fong SL, Valkenburg O, Birnie E, de Jong FH, *et al.* The phenotype of polycystic ovary syndrome ameliorates with aging. *Fertil Steril.* 2011;96(5):1259-65. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.09.002>.
163. Liang SJ, Hsu CS, Tzeng CR, Chen CH, Hsu MI. Clinical and biochemical presentation of polycystic ovary syndrome in women between the ages of 20 and 40. *Hum Reprod.* 2011;26(12):3443-9. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/der302>.
164. Carmina E, Campagna AM, Lobo RA. A 20-year follow-up of young women with polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;119(2):263-9. DOI: <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31823f7135>.
165. Barbieri R, Ehrmann D. Treatment of polycystic ovary syndrome in adults. 2020 [acceso: 20/10/2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278959/>
166. Mariani G, Bellver J. Management Options for Infertile Women with Polycystic Ovary Syndrome. *US Endocrinology.* 2018;14(2):67-72. DOI: <https://doi.org/10.17925/USE.2018.14.2.67>
167. Orias Vásquez M. Actualización del síndrome de ovario poliquístico. *Rev Med Sinerg.* 2021 [acceso: 20/10/2021];6(2):e648. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/648>
168. Sanchez Gaitan E. Actualización del manejo de síndrome de ovario poliquístico. *Rev Med Sinerg.* 2019 [acceso: 10/03/2020];4(12):e322. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms>
169. Ruiz Rodríguez R, Serrano Mera VK, Solis Guzmán PG, Montes Mendoza GA. Síntomas y tratamiento de pacientes diagnosticadas con síndrome de ovario poliquístico. *RECIAMUC.* 2021;4(4):125-33. DOI: <https://doi.org/10.26820/reciamuc/4>.
170. Boyd M, Ziegler J. Polycystic Ovary Syndrome, Fertility, Diet, and Lifestyle Modifications. *Top Clin Nutr.* 2019; 34(1):14-30. DOI: <https://doi.org/10.1097/TIN.0000000000000161>
171. De Sousa S, Norman R. Metabolic syndrome, diet and exercise. *Best Practice Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* 2016 [acceso: 10/06/2021];37:140-151.

Disponible

en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521693416000079?via%3Dihub>

172. Pasquali R. Contemporary approaches to the management of polycystic ovary syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2018;9(4):123-34. DOI:

<https://doi.org/10.1177/2042018818756790>.

173. Tay CT, Joham AE, Hiam DS, Gadalla MA, Pundir J, Thangaratnam S, *et al.* Pharmacological and surgical treatment of non-reproductive outcomes in polycystic ovary syndrome: An overview of systematic reviews. *Clin Endocrinol.* 2018;89:535-53. DOI:

<https://doi.org/10.1111/cen.13753>

174. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(5):270-84. DOI:

<https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.24>.

175. Ablan Franklin, Nottola Nilfran. Tratamiento del síndrome de ovario poliquístico: Antiandrógenos. *Rev Venez Endocrinol Metab.* 2007 [acceso: 10/05/2021];5(3):64-6.

Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102007000300016&lng=es.

176. Singh AK, Singh R. Pharmacotherapy in obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of anti-obesity drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020;13(1):53-64. DOI: <https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1698291>.

177. Pundir J, Charles D, Sabatini L, Hiam D, Jitpiriyaraj S, Teede H, *et al.* Overview of systematic reviews of non-pharmacological interventions in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2019;25(2):243-56. DOI:

<https://doi.org/10.1093/humupd/dmy045>.

178. Harborne L, Fleming R, Lyall H, Norman J, Sattar N. Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Lancet.* 2003;361(9372):1894-901. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13493-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13493-9).

179. Palomba S, Falbo A, Zullo F, Orio F. Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Endocr Rev.* 2009;30(1):1-50. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2008-0030>.

180. Artani M, Iftikhar M, Khan S. Effects of Metformin on Symptoms of Polycystic Ovarian Syndrome Among Women of Reproductive Age. *Cureus*. 2018;10(8):e3203. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.3203>
181. Glintborg D, Andersen M. Morbidity in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(2):R53-R65. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0373>.
182. Orio F, Muscogiuri G, Nese C, Palomba S, Savastano S, Tafuri D, *et al*. Obesity, type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease risk: an update in the management of polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol*. 2016;207:214-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.08.026>.
183. Franik G, Bizoń A, Włoch S, Pluta D, Blukacz L, Milnerowicz H. The effect of abdominal obesity in patients with polycystic ovary syndrome on metabolic parameters. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017 [20/10/2021];21:4755-61. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29164590/>
184. Morley LC, Tang T, Yasmin E, Norman RJ, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligoamenorrhoea and subfertility. *Cochrane Systematic Review*. 2017 [acceso: 10/06/2021] Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003053.pub6>.
185. Ehrmann MD. Metformin for treatment of the polycystic ovary syndrome. 2020 [acceso: 20/10/2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14973411/>
186. Zeng X, Xie Y, Liu Y, Long S, Mo Z. Polycystic ovarian syndrome: Correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. *Clin Chim Acta*. 2020;502:214-21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.11.003>
187. Yao K, Bian C, Zhao X. Association of polycystic ovary syndrome with metabolic syndrome and gestational diabetes: Aggravated complication of pregnancy. *Exp Ther Med*. 2017;14(2):1271-6. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4642>.
188. Jacobs M, Bazzano L, Pridjian G, Harville E. Childhood adiposity and fertility difficulties: The Bogalusa Heart Study. *Pediatr Obes*. 2017;12:477-84. DOI: <https://doi.org/10.1111/ijpo.12168>

189. Liu X, Zhang Y, Zheng SY. Efficacy of exenatide on weight loss, metabolic parameters and pregnancy in overweight/obese polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;87(6):767-74. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.13454>.
190. Sharpe A, Morley LC, Tang T, Norman RJ, Balen AH. Metformin for ovulation induction (excluding gonadotrophins) in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;12:CD013505. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013505>.
191. Facchinetti F, Appetecchia M, Aragona C, Bevilacqua A, Bezerra MS. Experts' opinion on inositols in treating polycystic ovary syndrome and non-insulin dependent diabetes mellitus: a further help for human reproduction and beyond. *Expert Opin Drug Metabol Toxicol*. 2020;16(3):255-74. DOI: <https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1737675>.
192. Wojciechowska A, Osowski A, Jóźwik M, Górecki R, Rynkiewicz A, Wojtkiewicz J. Inositols' Importance in the Improvement of the Endocrine–Metabolic Profile in PCOS. *Int J Mol Sci*. 2019;20(22):5787-6004. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20225787>
193. 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. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmh010>.
194. Mejías Quintero ME. Síndrome de ovario poliquístico e infertilidad: Opciones de tratamiento. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2015 [acceso: 20/06/2021];75(4):269-79. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322015000400007&lng=en.
195. Mejia RB, Summers KM, Kresowik JD, Van Voorhis BJ. A randomized controlled trial of combination letrozole and clomiphene citrate or letrozole alone for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2019;111(3):571-8.e1. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.11.030>.
196. Salazar-Ortiz DY, Rodríguez-Antonio M, Contreras-Carretero NA. Comparación de la eficacia de citrato de clomifeno vs. letrozol en mujeres con infertilidad por síndrome de ovario poliquístico. *Ginecol Obstet Mex*. 2016 [cceso: 20/05/2021];84(11):696-703. Dispñible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2016/gom1611d.pdf>

197. Franik S, Eltrop SM, Kremer JM, Kiesel L, Farquhar C. Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;5:CD010287. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010287.pub3>
198. Weiss NS, Kostova E, Nahuis M, Mol BJ, van der Veen F, van Wely M. Gonadotrophins for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Systemat Reviews*. 2019;1:CD010290. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010290.pub3>
199. Amer S, Li TC, Cooke ID. A prospective dose-finding study of the amount of thermal energy required for laparoscopic ovarian diathermy. 2003;18(8):1693-8. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/deg307>.
200. Gaona R. Una nueva época para el tratamiento quirúrgico del ovario en el síndrome de ovario poliquístico. *Rev Endocrinol Nutric*. 2006 [acceso: 20/06/2021];14(1):25-32. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/endoc/er-2006/er061e.pdf>
201. Espinós Gómez JJ, Polo Ramos A. Estudio y tratamiento de la anovulación en el síndrome de ovarios poliquísticos. 2020. Disponible en: <https://docplayer.es/34279783-Guia-7-estudio-y-tratamiento-de-la-anovulacion-en-el-sindrome-de-ovarios-poliquisticos.html>
202. Xu B, Zhou M, Cheng M, Zhang D, Wu X, Si C, *et al*. Transvaginal ovarian drilling followed by controlled ovarian stimulation from the next day improves ovarian response for the poor responders with polycystic ovary syndrome during IVF treatment: a pilot study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020;18:7-16. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12958-019-0559-7>
203. Sebastian MR, Wiemann CM, Bacha F, Alston Taylor SJ. Diagnostic evaluation, comorbidity screening, and treatment of polycystic ovary syndrome in adolescents in 3 specialty clinics. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2018;31(4):367-71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2018.01.007>.
204. Ibanez L, Oberfield SE, Witchel S, Auchus RJ, Chang RJ, Codner E, *et al*. An international consortium update: pathophysiology, diagnosis, and treatment of polycystic ovarian syndrome in adolescence. *Hormone Res Paediatr*. 2017;88(6):371-95. DOI: <https://doi.org/10.1159/000479371>.

205. Nguyen L, Chan SA, Keong Teo AK. Metformin from mother to unborn child Are there unwarranted effects? *E Bio Medicine*. 2018;35:394-404. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.08.047>.
206. Liu W, Yang M. The pros and cons of application of metformin in the pregnant women with polycystic ovary syndrome. *Chinese J Endocrinol Metabol*. 2018;34(10):809-13. DOI: <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2018.10.001>
207. Butalia S, Gutierrez L, Lodha A, Aitken E, Zakariasen A, Donovan L. Short- and long-term outcomes of metformin compared with insulin alone in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2017;34(1):27-36. DOI: <https://doi.org/10.1111/dme.13150>.
208. Singh N, Madhu M, Vanamail P, Malik N, Kumar S. Efficacy of metformin in improving glycaemic control & perinatal outcome in gestational diabetes mellitus: A non-randomized study. *Indian J Med Res*. 2017;145(5):623-8. DOI: https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1358_15.
209. Scherneck S, Schlinke N, Beck E, Grupe K, Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: A prospective cohort study. *Reprod Toxicology*. 2018;81:79-83. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2018.07.004>.
210. Cruz J, Piloto M. Segundo Consenso Cubano de Diabetes y Embarazo. *Rev Cubana Endocrinol*. 2018 [acceso: 20/06/2021];29(1). Disponible en: <http://www.revendocrinologia.sld.cu/index.php/endocrinologia/article/view/97/86>.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.