

Síndrome de ovario poliquístico

Irina Winnykamien, Albano Dalibón y Pablo Knoblovits

RESUMEN

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) representa una de las endocrinopatías más frecuentes en la mujer y es la principal causa de hiperandrogenismo (HA). Se trata de un trastorno complejo, multifactorial, poligénico con influencias ambientales. Aunque se han propuestos diferentes criterios para su diagnóstico, se prefiere el uso del más abarcativo (Criterio de Rotterdam) con la presencia de 2 de 3 de los siguientes: 1) HA clínico o bioquímico, 2) oligoanovulación crónica (OA), 3) poliquistosis ovárica por ecografía, excluyendo otras etiologías. Es frecuente su asociación con comorbilidades metabólicas (obesidad, diabetes 2, dislipidemia, apnea del sueño, etc.) y trastornos reproductivos (hiperplasia endometrial e infertilidad), sobre todo en los fenotipos clásicos, con HA y OA. El tratamiento estará orientado a las características clínicas de cada paciente y al deseo reproductivo. La pérdida de peso en aquellas con sobrepeso u obesidad o ambos factores puede restaurar los ciclos menstruales y disminuir el riesgo metabólico y representa la primera línea de tratamiento. Los anticonceptivos orales (ACO) son el tratamiento farmacológico de elección ya que atenúan las manifestaciones de HA y ofrecen protección endometrial. En las pacientes con oligoanovulación que buscan embarazo, el citrato de clomifeno es el tratamiento aconsejado en primera instancia. La metformina podría usarse en aquellas con intolerancia a la glucosa o diabetes 2 y también como segunda línea de tratamiento para restaurar los ciclos e inducir la ovulación.

Palabras clave: síndrome de ovario poliquístico, hiperandrogenismo, obesidad, diabetes, infertilidad, anticonceptivos orales combinados, metformina.

POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine disorders in women, the main cause of hyperandrogenism (HA). It is a complex, multifactorial polygenic disorder with environmental influences. Although there have been proposed different criteria for diagnosis, using the most comprehensive (Criteria Rotterdam) with the presence of 2 of 3 of the following is preferred: 1) HA clinical or biochemical, 2) oligo-anovulation chronic (OA), 3) polycystic ovaries by ultrasound, excluding other etiologies. It is frequently associated with metabolic comorbidities (obesity, type 2 diabetes, dyslipidemia, sleep apnea, etc.) and reproductive disorders (endometrial hyperplasia and infertility), especially in the classical phenotypes, with HA and OA. The treatment will be oriented to the clinical characteristics of each patient and reproductive desire. Weight loss in those who are overweight and / or obesity can restore menstrual cycles and decrease metabolic risk and represents the first line of treatment. Oral contraceptives (OC) are the pharmacological treatment of choice as it attenuates the manifestations of HA and offer endometrial protection. In patients seeking pregnancy with oligo-anovulation, clomiphene citrate would be used at first instance. Metformin may be used in those with impaired glucose tolerance or type 2 diabetes and also as a second-line treatment to restore cycles and induce ovulation.

Key words: polycystic ovary syndrome, hyperandrogenism, obesity, diabetes, infertility, combined oral contraceptive, metformin.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2017; 37(1): 10-20.

INTRODUCCIÓN

El SOP es una de las endocrinopatías más frecuentes en la mujer y la principal causa de HA. De inicio en la pubertad, constituye una patología con expresión clínica variable, en la que se incluyen diferentes fenotipos que resultan de la asociación de HA, OA y poliquistosis ovárica ecográfica (PO). El SOP es un diagnóstico de exclusión, luego de descartar otras patologías que pueden presentar similar fenotipo clínico.

La heterogeneidad en su expresión clínica es el principal factor que dificulta su diagnóstico, el cual adquiere im-

portancia debido a las comorbilidades metabólicas y los trastornos reproductivos que se asocian frecuentemente a este síndrome (obesidad, diabetes 2, enfermedad cardiovascular, infertilidad, hiperplasia endometrial, apneas del sueño, entre otros).

El tratamiento estará orientado a disminuir las manifestaciones del HA, atender el trastorno ovulatorio, diagnosticar precozmente las comorbilidades, así como también mejorar el pronóstico reproductivo en las pacientes infértiles con SOP¹.

FISIOPATOLOGÍA

El SOP es un trastorno complejo, multifactorial, poligénico con influencias ambientales. Ningún factor etiológico puede explicar por sí solo el espectro de alteraciones que caracterizan al síndrome.

Recibido: 26/12/2016

Aceptado: 10/03/2017

Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear.
Hospital Italiano de Buenos Aires
Correspondencia: irina.winnykamien@hospitalitaliano.org.ar

Componente genético: varios factores dificultan la investigación de la base genética del SOP. Estos incluyen los múltiples criterios diagnósticos, la heterogeneidad en la presentación clínica y el hecho de que el SOP solo se puede diagnosticar en mujeres en edad reproductiva. Los datos preliminares avalaban la etiología del SOP a partir de un solo gen. Pero esto fue refutado por múltiples estudios GWAS (estudio de asociación del genoma completo) que muestran el SOP como un trastorno genético complejo con múltiples alelos asociados a un bajo grado de riesgo. Hasta el momento, de los varios genes estudiados se destacan: gen del receptor de hormona luteinizante (LH), de la hormona foliculoestimulante (FSH), del receptor de insulina, de andrógenos y de la globulina transportadora de esteroides sexuales (GLAE), entre otros².

En un estudio de familiares de mujeres con SOP, el 22% de las hermanas cumplían los criterios diagnósticos, con niveles circulantes de testosterona (T) significativamente mayor en comparación con las hermanas no afectadas y con un grupo control (mujeres sin HA, ni OA)².

Ambiente intrauterino y sus implicaciones en el SOP: tanto el retraso de crecimiento intrauterino como la exposición fetal a andrógenos han sido relacionados con la etiopatogenia del SOP (fenómeno de “programación fetal”)³. Los niños pequeños para la edad gestacional tienen mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico en la vida adulta y se ha sugerido, además, una relación entre el bajo peso al nacer y el desarrollo posterior de SOP⁴. Los primeros estudios de Teresa Sir Petermann han demostrado niveles de andrógenos más elevados en sangre de embarazadas SOP⁵. Con el fin de determinar la repercusión del HA intrauterino en la descendencia estudió la función reproductiva y metabólica de hijas e hijos de mujeres portadoras de un SOP clásico durante diferentes etapas del desarrollo, observando que: a) tanto las hijas como los hijos nacidos de madres con SOP presentaron elevadas concentraciones de hormona antimulleriana (HAM) y colocarlo después de hormona antimulleriana durante el período prepuberal (infancia temprana y niñez), lo que sugiere una alteración del desarrollo folicular en las niñas y de la función Sertoli en los niños⁶; b) las alteraciones metabólicas (disminución de adiponectina y aumento de insulina y triglicéridos) preceden al HA en las niñas⁷; c) los niños presentan sobrepeso desde la infancia y desarrollan insulinoresistencia a medida que se hacen más adultos⁸; d) los rasgos bioquímicos del SOP debutan en la etapa Tanner IV del desarrollo puberal con aumento de la testosterona y una respuesta aumentada de LH al estímulo con GnRH⁹. Estos datos en conjunto sugieren que los hijos/as de madres con SOP constituyen un grupo de alto riesgo para desarrollar alteraciones metabólicas y reproductivas a lo largo de la vida.

Alteraciones en la esteroideogénesis ovárica y adrenal: se postula que el HA en el SOP se debe a una desregu-

lación en la esteroideogénesis, debido a un aumento intrínseco en la actividad de la enzima citocromo p450c17 (CYP17) tanto a nivel ovárico como suprarrenal. Esta enzima, clave en la síntesis de andrógenos, posee doble función: 17 hidroxilasa y 17-20 liasa. La insulina favorece el HA, mediante la fosforilación de serina, promoviendo la actividad 17-20 liasa de P450c17¹⁰. Se evaluaron las diferentes vías esteroideogénicas en pacientes SOP hiperandrogénicas, normoandrogénicas frente a controles, mediante la medición de la relación producto/precursor, observando un aumento de la actividad de la CYP17, de la 3B hidroxiesteroide deshidrogenasa II y una disminución de la aromatasas en el grupo SOP con HA¹¹. El componente suprarrenal se manifiesta por elevación moderada de DHEA-S (dehidroepiandrosterona sulfato), en el 20-30% de las pacientes¹².

Disfunción neuroendocrina: es una alteración hipotalámica y genera aceleración en los pulsos del factor liberador de gonadotropinas (GnRH), favoreciendo la producción de LH sobre FSH. El aumento relativo de LH ocasiona un incremento en la síntesis de andrógenos a nivel de las células de la teca del ovario. La T es aromatizada en forma incompleta a estradiol en las células de la granulosa adyacentes dado el déficit relativo de FSH. La T y su metabolito más activo, la dihidrotestosterona, actúan sobre los receptores nucleares, en los tejidos diana, generando los signos de HA (hirsutismo, acné, alopecia). Los andrógenos circulantes (T y androstenediona) pueden ser aromatizados a nivel extragonadal a estradiol y estrona, dando lugar a la acción proliferativa de los estrógenos en el endometrio, sin oposición de progesterona, generando los trastornos menstruales (polimenorrea u oligomenorrea) y el riesgo de hiperplasia endometrial¹.

Componente metabólico: el SOP está ligado a insulinoresistencia (IR) *per se* y es mayor aún en pacientes con sobrepeso u obesidad. La insulina actúa sinérgicamente con LH a nivel de las células de la teca favoreciendo la producción androgénica y, por otro lado, inhibe la síntesis de GLAE a nivel hepático aumentando la proporción de T libre, biológicamente activa. El HA resultante favorece y perpetúa la inhibición de la globulina transportadora¹³.

DIAGNÓSTICO

Criterios diagnósticos y Consensos

Este síndrome fue inicialmente descrito por Stein y Leventhal en 1935 frente al hallazgo de 7 mujeres con amenorrea, hirsutismo, obesidad y ovarios de gran tamaño, con múltiples quistes¹⁴.

En las últimas décadas se han establecido diferentes Consensos (Cuadro 1). La primera definición fue elaborada en 1990 por el Instituto Nacional de la Salud (NIH) de los Estados Unidos, basada en opiniones de expertos, donde se define el SOP por la presencia tanto de HA (clínico o bioquímico) como de anovulación crónica¹⁵. Esta defi-

nición constituyó un importante primer paso. En el año 2003 se reúnen 27 expertos en Rotterdam (Holanda) para elaborar el segundo Consenso, auspiciado por la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología y la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva, donde se agrega la morfología ovárica por ecografía a los criterios tradicionales propuestos anteriormente. El Consenso de Rotterdam establece que una paciente presenta SOP frente a la presencia de 2 de 3 de los siguientes factores: 1) HA clínico o bioquímico, 2) anovulación crónica, 3) poliquistosis ovárica por ecografía, excluyendo otras etiologías¹⁶. A partir de dicho consenso se generó un aumento en la frecuencia diagnóstica de este síndrome y una mayor heterogeneidad clínica agregando fenotipos que la primera definición no incluía. Posteriormente, y a partir de la evidencia que demuestra que el HA sería el factor más determinante en la fisiopatología del SOP y el indicador de mayor riesgo metabólico¹⁷, la Sociedad de Exceso de Andrógenos (AES-PCOS o Androgen Excess and PCOS Society), en el año 2006, reúne a 5 investigadores de Estados Unidos y 6 de Europa y Australia, quienes, luego de revisar la literatura, concluyen que el SOP es un trastorno predominantemente de exceso de andrógenos y su diagnóstico debe basarse en la presencia de HA (condición necesaria) en combinación con disfunción ovárica (es decir oligoanovulación o ecografía con poliquistosis), con exclusión de otras causas¹⁸.

La existencia de 3 Consensos diferentes generó mayor dificultad y controversia en el diagnóstico, por lo que en el año 2012, organizado por el NIH, 29 expertos de diferentes países se reunieron para revisar la evidencia bibliográfica. Como resultado, el panel recomendó el uso del criterio más amplio, el Consenso de Rotterdam de 2003, acompañado de una descripción detallada del fenotipo de la paciente¹⁹ (Cuadro 2). Hoy, las sociedades internacionales tanto de los Estados Unidos^{20,21} como de Europa²² avalan la propuesta de utilizar este Consenso más abarcativo.

Los datos que surgen de los estudios sugieren que los fenotipos clásicos (A y B) se asocian con mayor compromiso metabólico: síndrome metabólico, obesidad, dislipidemia e IR²³. Remarcamos que el SOP es un diagnóstico de exclusión; por lo tanto, se deben descartar otras causas de exceso de andrógenos y anovulación. En el cuadro 3 se enumeran las patologías para evaluar, tanto clínica como bioquímicamente, en estas pacientes antes de definir las como SOP.

Diagnóstico en la adolescencia

Según las guías de la Endocrine Society, el diagnóstico en esta etapa debe realizarse sobre la base de manifestaciones clínicas o evidencia bioquímica de HA, o de ambas, en presencia de oligomenorrea persistente, luego de 2 años de la menarca, dado que la disfunción ovulatoria es habitual los primeros años (excluyendo otras etiologías)²⁰. En la actualización de las guías de las sociedades europeas

Cuadro 1. Diferentes consensos para el diagnóstico del SOP

1990 NIH (ambos presentes)	2003 Rotterdam (2 de 3)	2006 AES- PCOS (ambos presentes)
<ul style="list-style-type: none"> Anovulación crónica Hiperandrogenismo clínico o bioquímico 	<ul style="list-style-type: none"> Oligoanovulación Hiperandrogenismo clínico o bioquímico Poliquistosis ecográfica 	<ul style="list-style-type: none"> Hiperandrogenismo clínico o bioquímico Disfunción ovárica: oligoanovulación y/o poliquistosis ecográfica
Exclusión de otras etiologías		

Cuadro 2. Diferentes fenotipos SOP (según Consenso de Rotterdam)

Fenotipo	Hiperandrogenismo	Oligoanovulación	Criterio ecográfico
A- Clásico	+	+	+
B- Clásico	+	+	-
C- Ovulatorio	+	-	+
D- Normoandrogénico	-	+	+

(+) Presente (-) Ausente

Cuadro 3. Patologías para excluir antes del diagnóstico de SOP

Diagnóstico	Prueba	Excluir
Hiperplasia suprarrenal congénica	17 hidroxiprogesterona	Siempre
Disfunción tiroidea	TSH	Siempre
Hiperprolactinemia	Prolactina	Siempre
Tumor secretor andrógenos	Testosterona y DHEA-S	Ante sospecha
Embarazo	Gonadotrofina coriónica humana	Ante sospecha
Acromegalia	GH- IGF 1	Ante sospecha
Síndrome de Cushing	Cortisol salival nocturno- Prueba Nugent-Cortisol libre urinario	Ante sospecha
Insuficiencia ovárica primaria	FSH	Ante sospecha
Amenorrea hipotalámica	FSH-LH-Estradiol	Ante sospecha

TSH: Tirotrófina; DHEA-S: Dehidroepiandrosterona sulfato; GH: Hormona de Crecimiento; IGF 1: Factor de Crecimiento Insulino-simil 1; FSH: Hormona Folículo Estimulante; LH: Hormona Luteinizante.

y americanas de medicinas reproductivas elaboradas en 2012 (ESHRE/ASMR 2012) se recomienda la coexistencia de las tres siguientes características para el diagnóstico de SOP en pacientes adolescentes: a) hiperandrogenemia bioquímica (mejor marcador en esta etapa que el hiperandrogenismo clínico dado que el hirsutismo suele aparecer con los años y que el acné aislado es frecuente en esta etapa de la vida), b) oligomenorrea persistente 2 años después de la menarca y c) ecografía: se jerarquiza el aumento del volumen ovárico > 10 mL (el 40% de las adolescentes muestran patrón de poliquistosis ovárica)²⁴.

Diagnóstico en la menopausia/perimenopausia

Las manifestaciones del SOP no suelen comenzar en esta etapa de la vida. El diagnóstico es retrospectivo y se basa en historia de oligomenorrea e hiperandrogenismo durante los años reproductivos. La poliquistosis ecográfica proporcionaría evidencia adicional, aunque es menos probable de hallar a esta edad^{1,20,24}.

PREVALENCIA

La prevalencia del SOP, dentro de la población general de mujeres en edad fértil, varía entre 5 y 21% según el Consenso utilizado: 5 al 10% de acuerdo con criterios NIH-1990; del 10 al 15% de acuerdo con los criterios AES-2006 y del 6 al 21% si se sigue el Consenso de Rotterdam 2003. La mayor prevalencia según este último se debe a que esta es la definición más amplia con fenotipos adicionales, no incluidos según la definición del NIH y parcialmente según AES. Las variaciones en la prevalencia dentro de la misma definición pueden deberse a diferencias étnicas y culturales²⁵. Por otro lado, si se evalúa una población de mujeres con hiperandrogenismo, la prevalencia de SOP estaría entre un 72 y un 82% siendo los fenotipos clásicos los más frecuentes^{26,27}.

PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DEL SOP

Hiperandrogenismo clínico

El principal signo de HA es el hirsutismo, crecimiento de vello terminal en zonas andrógeno-dependientes. Para su evaluación se utiliza habitualmente el Score (puntaje) de Ferriman Gallwey modificado (FG), en el que se evalúan 9 regiones (labio superior, barbilla, pecho, espalda superior y baja, abdomen superior e inferior, brazo, antebrazo, muslo y parte inferior de la pierna); se otorga un puntaje del 1 al 4 en cada región, según la cantidad de vello. Se define como hirsutismo leve, moderado o severo con un puntaje de 8 a 15, de 16 a 25 y mayor de 25, respectivamente, aunque existen algunas limitaciones para tener en cuenta, como por ejemplo: a) variaciones interobservador, b) diferencias étnicas (en población oriental se debe considerar un valor de corte menor) y c) un alto porcentaje de pacientes utilizan algún método de depilación definitiva previo a la evaluación²⁸. Otras manifestaciones menos frecuentes son el acné y la alopecia androgenética. Su presentación aislada, en general, no se asocia con HA bioquímico y es poco probable que el SOP se manifieste con estos signos sin la presencia de hirsutismo.

La rápida progresión del hirsutismo, el patrón grave o la presencia de signos de virilización como clitoromegalia, hipoplasia mamaria, cambios en la voz y aumento de masa muscular obligan a descartar, en primera instancia, patología tumoral ovárica o suprarrenal¹⁸.

Hiperandrogenismo bioquímico

Varias son las limitaciones en la medición de los niveles circulantes de andrógenos en la mujer: la variabilidad e imprecisión de los métodos de laboratorio que se utilizan y la falta de rangos de referencia en la población normal, según edad y el índice de masa corporal (IMC). Los an-

drógenos pueden permanecer suprimidos incluso después de la interrupción del tratamiento hormonal; por lo tanto, se recomienda solicitar los dosajes luego de 3 ciclos sin anticonceptivos en amenorrea o en fase folicular temprana (FFT), luego de una menstruación espontánea o inducida con progestágenos.

La T es el principal andrógeno y se considera el mejor marcador bioquímico de HA. Circula principalmente unida a GLAE y, en menor medida, a albúmina. Puede medirse tanto su forma total como la fracción libre o biodisponible. Las guías recomiendan el dosaje de T libre como parámetro de HA⁷. El método de preferencia (*gold standard*) es el equilibrio de diálisis, aunque en la práctica diaria se utilizan métodos más inexactos como radioinmunoanálisis (RIA). En consecuencia, se sugiere el "Cálculo de T libre" a partir del valor de T total y GLAE, que tiene buena concordancia y correlación con T libre, medida por equilibrio de diálisis²⁹.

Una fracción variable de las pacientes con SOP puede tener elevaciones de dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S) y delta 4 androstenediona (A). Así, en una población de mujeres con SOP atendidas en el Hospital Italiano de Buenos Aires, se encontró que un 48% de ellas tenían niveles de A elevados y que en el 33% era el único marcador de hiperandrogenemia bioquímica; por otro lado, solo el 4% presentaban elevación del DHEA-S³⁰. Aunque todavía es discutible la utilidad de estos proandrógenos como marcadores de hiperandrogenemia, de ser posible, se sugiere su determinación junto al dosaje de T²².

Disfunción ovulatoria

Los trastornos menstruales incluyen polimenorrea (ciclos < 21 días) y oligomenorrea (ciclos > 35 días). Sin embargo, los ciclos regulares no excluyen anovulación crónica, ya que el 20 al 50% de las mujeres con HA clínico y eumenorrea aparente puede no ovular, objetivable por un dosaje de progesterona en fase lútea < a 4 ng/mL³¹.

Morfología ecográfica

El criterio ecográfico fue agregado en el año 2003 en el Consenso de Rotterdam. Allí se define como "poliquistosis ovárica" la presencia de 12 o más folículos por ovario de 2 a 9 mm de diámetro y/o volumen ovárico mayor de 10 ml ($0,5 \times \text{ancho} \times \text{altura} \times \text{espesor}$). Solo es necesario que un ovario muestre las alteraciones características. Ante el hallazgo de un folículo dominante o un cuerpo lúteo debe repetirse en el siguiente ciclo. Se recomienda la vía transvaginal (cuando sea posible), utilizar equipos de alta resolución y solicitarla en fase folicular temprana de un ciclo espontáneo o inducido con progesterona. La presencia de PO puede asociarse con hipersensibilidad a la estimulación ovárica en las pacientes tratadas con inductores de la ovulación¹⁶.

Hormona antimülleriana (HAM) en SOP

La HAM es sintetizada por las células de la granulosa de los folículos antrales pequeños. Una vez que los folículos crecen dejan de producirla. La HAM tiene un papel inhibitorio en el ovario, retrasando el crecimiento folicular y disminuyendo la sensibilidad a FSH, requisito importante para la selección del folículo dominante. Comienza a producirse en la semana 25 de gestación y sus concentraciones disminuyen paulatinamente con la edad, hasta la menopausia, representando uno de los mejores marcadores de la reserva ovárica³². Los estudios demuestran que la HAM es de dos a tres veces mayor en el suero de mujeres con SOP que en mujeres con ovarios normales³³ y 75 veces mayor a nivel del líquido folicular de pacientes SOP anovuladoras³⁴. Este aumento se debe no solo a un mayor número de folículos antrales pequeños, sino también a una producción aumentada dentro de cada célula. La HAM actúa a nivel paracrino: a) inhibiendo el desarrollo folicular, generando anovulación y b) interfiriendo en la aromatización de andrógenos inducida por FSH, perpetuando el HA.

En las pacientes SOP se ha propuesto el dosaje elevado de HAM como herramienta diagnóstica, especialmente cuando la ecografía no es concluyente³⁵. En la práctica diaria no se utiliza con este fin por falta de valores de referencia según edad para esta población y métodos estandarizados. Por último, es importante destacar que en esta población de mujeres, cuando se someten a tratamientos de fertilidad, se ha informado que los valores más elevados de HAM se asociaron a menor respuesta a la inducción de ovulación, debiendo utilizar dosis mayores³⁶. Por el otro lado, algunos autores observaron un aumento en la tasa de síndrome de hiperestimulación ovárica en estas pacientes, reflejo del mayor número de folículos³⁷. En consecuencia, la monitorización ecográfica durante la estimulación ovárica es necesaria para diagnóstico y manejo de estas situaciones.

EVALUACIÓN DE LAS COMORBILIDADES ASOCIADAS AL SOP

Las mujeres con SOP (sobre todo los fenotipos clásicos de Rotterdam) presentan más frecuentemente obesidad con predominio visceral, intolerancia a la glucosa (IG), diabetes 2 (DBT 2), dislipidemia (DLP), hipertensión arterial (HTA) y síndrome metabólico (SM). También son comunes los trastornos del estado de ánimo (ansiedad y depresión) y la apnea del sueño. Por lo tanto, una vez realizado el diagnóstico de SOP se sugiere efectuar una evaluación de las comorbilidades mencionadas³⁸ (Cuadro 4). La obesidad en el SOP exacerba el hiperandrogenismo, los trastornos menstruales y las comorbilidades asociadas. Su prevalencia varía según el país/etnia (mayor en Estados Unidos que en Europa), según el fenotipo (mayor en fenotipos clásicos) y según la referencia (más obesas aquellas derivadas a centros de salud que las pertenecientes

Cuadro 4. Evaluaciones recomendadas para las diferentes comorbilidades en las mujeres con SOP

Comorbilidades	Evaluación recomendada
Obesidad	Calcular el índice de masa corporal y medir perímetro de cintura (> 80 cm: obesidad abdominal) en cada visita
Dislipidemia (DLP)	Medir colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos cada 2 años y, en caso de dislipemia y/o aumento de peso, cada año
Intolerancia a la glucosa Diabetes 2 (DBT 2)	Realizar prueba tolerancia oral a la glucosa cada 2 años y, en caso de factores de riesgo para DBT 2 (antecedentes familiares DBT 2, obesidad visceral, sedentarismo, etc.), realizarla en forma anual. No se aconseja uso de índices sustitutos para medir insulinoresistencia
Hipertensión arterial (HTA)	Medir tensión arterial en forma anual (normopeso) o en cada consulta (sobrepeso y obesidad)
Trastorno del estado de ánimo (ansiedad y depresión) y apnea del sueño	Preguntar por síntomas y derivar en caso de sospecha para su evaluación

Adaptado de Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: A consensus statement by the androgen excess and polycystic ovary syndrome (AE-PCOS) society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(5):2038-49.

a la población general)³⁹. En nuestro país, la información es escasa y varía incluso en una misma ciudad según el centro de atención. Así se sabe que, en la ciudad de Buenos Aires, en una población de mujeres con SOP atendidas en el Hospital Italiano, la mediana del IMC fue de 23,97 kg/m² y que solo el 18% eran obesas³⁰, diferente del IMC promedio de 29,5 kg/m² que presentaron aquellas atendidas en el Hospital Fernández⁴⁰.

Las mujeres con SOP presentan una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y de marcadores de enfermedad aterosclerótica “subclínica” como disfunción endotelial⁴¹, aumento del grosor íntima-media de la arteria carótida⁴² y mayor calcificación en arterias coronarias⁴³. Sin embargo, todavía es motivo de controversia si estos hallazgos se traducen en una mayor tasa de eventos y muerte cardiovascular (infarto agudo de miocardio [IAM], accidente cerebrovascular [ACV], etc.). Los estudios que muestran mayor morbimortalidad son en general resultados secundarios obtenidos de estudios epidemiológicos. En estos, el diagnóstico de SOP se deducía a partir del autoinforme de oligomenorrea o hirsutismo o de ambos y no de los criterios clásicos NIH o Rotterdam^{44,45}. Además, muchos efectos deletéreos CV descriptos en estas mujeres desaparecían cuando se ajustaban por IMC u otros FRCV⁴⁶. Hacen falta grandes estudios prospectivos de largo plazo, usando los criterios actuales de diagnóstico

de SOP, para resolver esta disyuntiva sobre el riesgo CV en esta población.

TRATAMIENTO DEL SOP

A los fines prácticos el tratamiento del SOP lo podemos diferenciar según la mujer desee o no embarazo (Fig. 1).

SIN DESEO DE FERTILIDAD

TRATAMIENTO DE LAS ANORMALIDADES METABÓLICAS ASOCIADAS

En mujeres SOP con sobrepeso u obesidad, el descenso de peso puede mejorar las comorbilidades asociadas. A pesar de que habitualmente se indique bajar 5-10% del peso corporal, la respuesta no es homogénea en todas las mujeres. Algunas responden mejor que otras ante igual porcentaje de descenso de peso⁴⁷. La cirugía bariátrica podría ser una opción en caso de obesidad moderada (IMC > 35 kg/m²). Los tratamientos de la DBT 2, HTA, DLP, apnea del sueño y trastornos del estado de ánimo son similares a los de las mujeres sin SOP²².

TRATAR LOS SÍNTOMAS DE HIPERANDROGENISMO

Hirsutismo

Las medidas cosméticas (depilación mecánica, fotodepilación láser y luz pulsada, afeitado, teñido) podrían ser

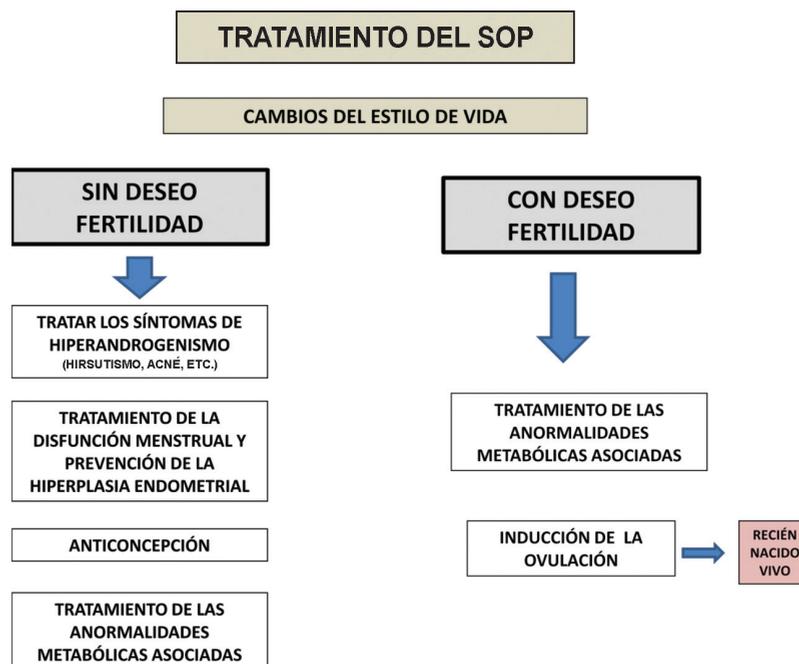


Figura 1. Tratamiento del SOP

suficientes en hirsutismo leve (FG 8-15). En las formas moderadas/graves (FG > 15) suelen ser una buena herramienta adyuvante. Los anticonceptivos orales combinados (ACO) son el tratamiento de elección del hirsutismo, pero en caso de contraindicación o falta de respuesta luego de 6-12 meses se sugeriría agregar un antiandrógeno. El más utilizado es la espironolactona: se suele comenzar con dosis bajas (25 mg) hasta llegar a los 100 mg/día (en 2 tomas). Como efecto adicional es antihipertensivo y, debido a que puede producir hiperpotasemia, se sugiere controlar el potasio sérico, especialmente en pacientes medicadas con drospirenona, por su efecto antiminerocorticoideo. La espironolactona suele producir irregularidades menstruales que pueden llevar al abandono del tratamiento, pero que podrían evitarse con la combinación de un ACO. Otros antiandrógenos usados menos frecuentemente son el finasteride en una dosis de 5 mg/día o la flutamida²⁸. Este último de uso muy limitado por el riesgo de hepatotoxicidad, efecto descrito en general en dosis altas (> 500-750 mg) en personas tratadas por cáncer de próstata. Por el contrario, en las mujeres con hirsutismo, se indican habitualmente dosis bajas a ultrabajas (250-62,5 mg por día) para tratar de evitar el daño hepático. Con respecto a esto último, los informes son variables ya que hay equipos de trabajo como el de Lourdes Ibáñez que utilizaron la flutamida en dosis bajas-ultrabajas asociada a ACO y metformina en un grupo de 190 mujeres con SOP y no tuvieron efecto adverso alguno⁴⁸, pero por otro lado el equipo de Vicenzina Bruni demostró alteración del hepatograma en el 9% de 203 mujeres con hiperandrogenismo

tratadas con dosis de 125 y 62,5 mg de flutamida⁴⁹. Para el hirsutismo facial se podrá utilizar la eflornitina (clorhidrato) en forma local, aunque su efecto se pierde con la discontinuación. Es importante destacar que todos los antiandrógenos son de uso "off label" (no aprobados por la FDA [*Food and Drug Administration*] de los Estados Unidos) y están contraindicados en el embarazo por su probable efecto de feminización del feto masculino, por lo cual se recomienda siempre utilizarlos asociados a un método de anticoncepción (ACO o, en caso de contraindicación, progestágenos orales o dispositivos intrauterinos [DIU] con levonorgestrel o sin él). Finalmente, la modificación del estilo de vida y el tratamiento con metformina, a pesar de que podrían aumentar la GLAE y disminuir los andrógenos séricos en las mujeres con sobrepeso/obesidad SOP, tendrían poco impacto en el hirsutismo²⁸.

Acné

A diferencia del hirsutismo (que tiene una relación directa con el hiperandrogenismo), el acné, por su origen multifactorial (hiperandrogenismo, infección bacteriana y trastornos secreción sebácea), necesita un tratamiento combinado que incluye retinoides, antimicrobianos, ACO y espironolactona. En cuanto a los ACO, suelen usarse en aquellas mujeres SOP con formas moderadas-graves de acné o las que presentan hirsutismo asociado⁵⁰. Tradicionalmente se usaron preparaciones con ciproterona, pero existe poca evidencia de que sea superior a otros progestágenos, por eso no se recomienda ninguna composición especial⁵¹. Incluso la FDA aprobó para el uso en el acné

3 ACO con progestágenos muy diferentes (noretisterona, norgestimato y drospirenona). Otra opción que se puede utilizar en estas mujeres hiperandrogénicas es la espironolactona en dosis similares que a las del hirsutismo (50-100 mg/día en 2 tomas)⁵².

Alopecia

La alopecia requiere también un tratamiento combinado de minoxidil al 2 o al 5% y antiandrógenos. Habitualmente se utiliza finasteride 5 mg/día o espironolactona en una dosis más elevada que en el hirsutismo y acné (100-200 mg/día en 2 tomas). Estos tratamientos necesitan mantenerse en forma indefinida para conservar su efecto. Los ACO, al contrario de las otras manifestaciones de hiperandrogenismo, tienen poco efecto en la alopecia pero son útiles para evitar la concepción, ya que incluso el minoxidil está contraindicado en el embarazo⁵³.

TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN MENSTRUAL Y PREVENCIÓN DE LA HIPERPLASIA ENDOMETRIAL

La anovulación crónica que se ve en muchas mujeres con SOP se asocia a un aumento de riesgo de hiperplasia endometrial y posiblemente cáncer de endometrio. Por tal motivo, ante cualquier tipo de disfunción menstrual (frecuentemente oligomenorrea o sangrados abundantes y/o prolongados) es necesario "proteger" al endometrio de una exposición continua a los estrógenos. Los ACO son el tratamiento de elección, aunque se podrían usar en forma alternativa las terapias con progestágenos. Estas incluyen algunas sin efecto anticonceptivo (progesterona micronizada 200 mg/día vía oral o vaginal por 10-14 días cada 1 o 2 meses) y otras con presencia de dicho efecto (desogestrel vía oral en forma continua o DIU con levonorgestrel). El descenso de peso en mujeres con sobrepeso u obesidad y la metformina pueden regularizar los ciclos menstruales en mujeres con SOP, aunque no aseguran que sean ovulatorios²⁷.

ANTICONCEPCIÓN

A pesar de que muchas mujeres con SOP son infértiles, hay un porcentaje variable que no lo son y necesitan cobertura anticonceptiva. Los ACO son el tratamiento de elección ya que se observan múltiples beneficios en esta población: a) el componente estrogénico inhibe la secreción de FSH evitando la ovulación y eleva los niveles de GLAE con caída de los andrógenos libres, b) el componente progestágeno inhibe la secreción de LH disminuyendo la síntesis de andrógenos ováricos y evitando la ovulación, brinda protección endometrial y, además, algunos de ellos tienen efecto antiandrogénico.

Los ACO no están libres de efectos adversos, que deben ser tenidos en cuenta al momento de indicarlos, sobre todo el aumento de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) más evidente en pacientes con obesidad, inmovili-

zación, historia de ETV y de mutaciones conocidas trombogénicas. Con respecto a la enfermedad tromboembólica arterial (IAM y ACV), el riesgo es bajo en mujeres menores de 35 años no fumadoras, pero debe evitarse en todas las situaciones que lo aumentan en forma considerable (fumadoras mayores de 35 años, historia de IAM y ACV, migrañas con aura, hipertensión, etc.). Por último, en relación con el metabolismo de los hidratos de carbono y lipídico, ningún ACO independientemente de la formulación ha demostrado empeorar en forma fehaciente el perfil glucémico pero sí aumentar el colesterol HDL y los triglicéridos. Incluso a una mujer con SOP con diabetes sin daño microvascular o macrovascular se le podría indicar ACO sin inconvenientes. En caso de no poder indicar terapia hormonal combinada, otras opciones serían los progestágenos solos vía oral o en implantes, teniendo la precaución de que podrían empeorar las manifestaciones de hiperandrogenismo, y los DIU con levonorgestrel o sin él⁵⁴.

CON DESEO DE FERTILIDAD

TRATAMIENTO DE LAS ANORMALIDADES METABÓLICAS ASOCIADAS

El descenso de peso en las mujeres con SOP con sobrepeso u obesidad es considerado como la primera línea de tratamiento para aquellas que buscan fertilidad. Está demostrado, según recientes estudios aleatorizados y controlados, que aumenta la tasa de ovulación, de concepción espontánea, y disminuye la necesidad de fertilización asistida, pero, por el contrario, no se pudo demostrar un aumento de la tasa de nacidos vivos comparadas con aquellas mujeres que no realizaban ningún cambio del estilo de vida (dieta y ejercicio) y se les realizaba directamente inducción de la ovulación^{55,56}. Por otro lado, en caso de obesidad moderada (IMC > 35), se sugiere posponer la concepción o realizar una cirugía bariátrica para disminuir el riesgo de complicaciones. Se desconoce si las medidas higiénico-dietéticas nombradas tienen impacto o beneficio en aquellas mujeres SOP con peso normal²².

En caso de intolerancia a la glucosa podría indicarse tratamiento con metformina con un control glucémico estricto. Si la paciente está en tratamiento por HTA se debería suspender la medicación con riesgo teratogénico (inhibidores de enzima convertidora de angiotensina y antagonista de receptor de angiotensina II) e indicar aquellos que no lo tienen (alfametildopa y betabloqueantes). Por último en caso de DLP se deben suspender los fibratos y estatinas. Como en toda población que busca embarazo, debe recetarse ácido fólico; en el caso de mayor riesgo de malformaciones como en las mujeres diabéticas y obesas, la dosis sugerida es de 5 mg por día 2 o 3 meses antes de la concepción.

INDUCCIÓN DE LA OVULACIÓN

En una mujer con SOP que no logra embarazo luego de 6-12 meses de relaciones sexuales no protegidas, a pesar de

suponer que la causa es la oligoanovulación, es obligatorio evaluar la indemnidad del tracto genital a través de una histerosalpingografía (HSG) y descartar factor masculino mediante la evaluación andrológica⁵⁷.

El objetivo de los fármacos inductores de la ovulación es incrementar los niveles de FSH, para estimular el desarrollo folicular, en esta población de mujeres que típicamente tienen concentraciones subóptimas de FSH. Esto se puede lograr aumentando la producción endógena de FSH (antiestrógenos e inhibidores de la aromatasas) o administrando FSH exógena mediante inyecciones diarias²². Por otro lado, la metformina disminuye la producción de glucosa endógena, llevando al descenso de insulina, aumento de la GLAE y consiguiente caída de andrógenos libres evitando la atresia folicular prematura y la oligoanovulación (Fig. 2)⁵⁸.

Citrato de clomifeno: es el tratamiento de elección en las pacientes con SOP y el único aprobado por la FDA. Se comienza con 50 mg por día durante 5 días a partir del 2^{do} o 3^{er} día del ciclo menstrual o luego de una privación con progesterona. Se puede combinar con relaciones sexuales programadas o inseminación intrauterina. Con este tratamiento la respuesta ovulatoria es positiva hasta en el 80% de las mujeres con una tasa de nacidos vivos que oscila entre el 30 y 60% en 6 ciclos. A aquellas que no responden luego del 6^o mes de tratamiento con dosis máxima (150 mg por día) se las considera “resistentes al clomifeno” y deben pasar a la segunda línea de tratamiento. El riesgo de embarazo múltiple es del 6-7% y el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO) inferior al 1%; por lo tanto sería de buena práctica realizar monitorización ecográfica⁵⁸⁻⁶⁰.

Letrozol: a pesar de que la aprobación de la FDA es para su uso en pacientes con cáncer de mama, se utiliza en algunos países como segunda línea de tratamiento en mujeres con SOP resistentes al clomifeno (uso “off label”). En obesas (IMC > 30 kg/m²) demostró ser superior al antiestrógeno

en la tasa de nacidos vivos⁶¹. La dosis de inicio es de 2,5 mg por 10 días, que se puede incrementar hasta 7,5 mg. Comparte con el clomifeno algunos efectos adversos como las cefaleas, tuforadas y trastornos gastrointestinales, la teratogenicidad (clase X) pero no el adelgazamiento del endometrio, por lo que le daría un beneficio adicional⁵⁹.

Metformina: esta biguanida está aprobada por la FDA para el tratamiento de la DBT 2, pero en las mujeres con SOP, en dosis superiores a los 1500 mg por día, aumentaría la tasa de ovulación y embarazo versus placebo y en el caso de la tasa de nacidos vivos, el beneficio sería marginal⁶². No se pudo demostrar su superioridad sobre el clomifeno ni tampoco disminuir la tasa de abortos⁶³. Por eso, las sociedades científicas europeas y americanas no sugieren su uso como inductor de la ovulación pero sí para el tratamiento de la intolerancia a la glucosa en mujeres que buscan gesta o para prevenir el SHEO en caso de tratamiento de alta complejidad. Por el contrario, algunos autores e incluso algunas sociedades científicas como la de Australia sugieren su uso como segunda línea de tratamiento en mujeres SOP no obesas, o asociada al clomifeno en aquellas consideradas “resistentes” a la terapia antiestrogénica. A pesar de sus efectos adversos gastrointestinales y de ser menos eficaz como inductor de la ovulación, destacan su fácil accesibilidad, la seguridad en el embarazo (clase B), la mejoría de los marcadores metabólicos y el menor o casi inexistente riesgo de embarazo múltiple^{58,59}.

Gonadotropinas: considerado como segunda línea de tratamiento, su uso se restringe a centros especializados de fertilidad. Se sugiere el uso de bajas dosis de FSH asociado a una estricta monitorización ecográfica, con el objetivo de minimizar el riesgo de embarazos múltiples y SHEO en las mujeres infértiles con SOP. Se lo combina en general con inseminación intrauterina, pero en caso de problemas de permeabilidad tubárica o subfertilidad masculina se lo asocia con fertilización in vitro (FIV) o inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)^{59,60}.

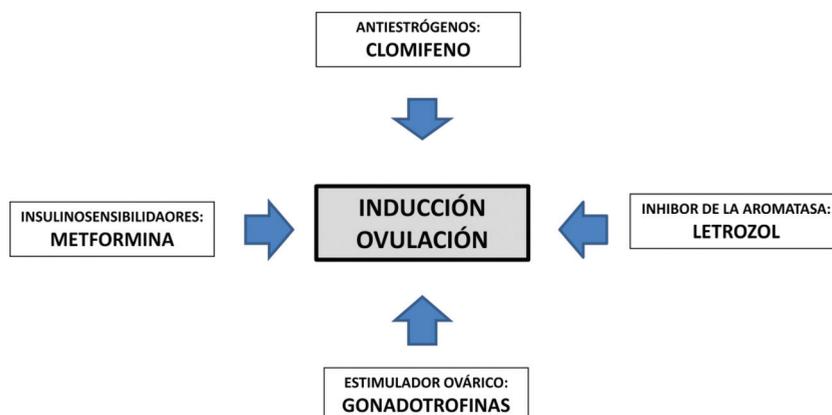


Figura 2. Fármacos inductores de la ovulación.

CONCLUSIONES

El SOP adquiere importancia por ser una de las patologías más frecuentes en las mujeres en edad reproductiva, y por las comorbilidades que aparecen a lo largo de la vida de las pacientes, independientemente de los signos y síntomas clásicos de presentación que motivaron la consulta.

Han pasado más de 80 años desde la primera descripción de esta entidad y aún hoy el diagnóstico de SOP sigue siendo un desafío. Se han desarrollado varios Consensos para definir esta patología, que permanecen en continua revisión. En el año 2012 se decidió volver a utilizar la definición más amplia, “el Consenso de Rotterdam”; por lo tanto se incluyen, dentro del mismo diagnóstico, pacientes con diferentes formas de presentación clínica. Se sabe que los fenotipos hiperandrogénicos están ligados

a mayor compromiso metabólico, y se deben intensificar los controles y cuidados en este grupo.

En la actualidad se cuestiona si el nombre de la patología, SOP, es el adecuado. Algunos autores proponen cambiarlo, ya que lo consideran: confuso, dado que la poliquistosis ovárica parecería ser el signo principal o la causa de la patología; con connotación negativa para las pacientes, que focalizan su preocupación en la presencia de quistes ováricos y, por último, no sería representativo de las complicaciones metabólicas y reproductivas asociadas⁶⁴. Por último, sabemos que el SOP es una patología de la que aún nos quedan muchos interrogantes por resolver (fisiopatología, criterios diagnósticos, morbilidad y tratamiento). Consideramos fundamental el trabajo en conjunto entre diferentes especialidades médicas para el mejor control y seguimiento de estas pacientes.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. McCartney C, Marshall J. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med.* 2016;375(1):54-64.
2. Dumesic D, Oberfield S, Stener-Victorin E, et al. Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev.* 2015;36(5):487-525.
3. Zegher F, Ibañez L. Prenatal growth restraint followed by catch-up of weight: a hyperinsulinemic pathway to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2006;86(Suppl.1):4-5.
4. Stracquadanio M, Ciotta L. Low birth-weight is a PCOS risk factor for Southern-Italian women. *Gynecol Endocrinol.* 2017 Feb 21;1-5.
5. Sir-Petermann T, et al. Maternal serum androgens in pregnant women with polycystic ovarian syndrome: possible implications in prenatal androgenization. *Hum Reprod.* 2002;17:2573-2579.
6. Crisosto N, Sir-Petermann T, et al. Anti-Müllerian hormone levels in peripubertal daughters of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2739-2743.
7. Sir-Petermann T, Maliqueo M, Codner E, et al. Early metabolic derangements in daughters of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4637-4642.
8. Recabarren SE, Smith R, Rios R, et al. 2008. Metabolic profile in sons of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1820-1826.
9. Sir-Petermann T, et al. Metabolic and reproductive features before and during Puberty in Daughters of Women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(6):1923-30.
10. Qin KN and Rosenfield RL. Role of cytochrome P450c17 in polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 1998 Oct 25;145(1-2):111-21.
11. Medeiros SF, Barbosa JS, Yamamoto MM. Comparison of steroidogenic pathways among normoandrogenic and hyperandrogenic polycystic ovary syndrome patients and normal cycling women. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41(2):254-63.
12. Yildiz BO and Azziz R. The adrenal and polycystic ovary syndrome. *Rev Endocr Metab Disord.* 2007;8(4):331-42.
13. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev.* 2012;33(6):981-1030.
14. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obs Gynecol.* 1935;29:181-91.
15. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnosis criteria for polycystic ovary syndrome; toward a rational approach. Boston: Blackwell Scientific; 1992.
16. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81(1):19-25.
17. Carmina E, Chu M, Lobo R, et al. Phenotypic variation in hyperandrogenic women influences the findings of abnormal metabolic and cardiovascular risk parameters. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(5):2545-9.
18. Azziz R, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4237-45.
19. National Institutes of Health, Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome December 3-5, 2012. Executive Summary. Available from: <https://prevention.nih.gov/docs/programs/pcos/FinalReport.pdf>.
20. Legro R, Arslanian S, Ehrmann D, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):4565-92.
21. Goodman N, Legro R, Carmina E, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and 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. *Endocr Pract.* 2015;21(11):1291-300.
22. Conway G, Dewailly Diamanti-Kandarakis E, et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol.* 2014;171(4):P1-29.
23. Moghetti P, Tosi F, Bonora E, et al. Divergences in insulin resistance between the different phenotypes of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(4):E628-37.
24. Bart C, Fauser M, Tarlatzis B 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.
25. Lizneva D, Suturina D, Azziz R et al. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2016;106(1):6-15.

26. Carmina E, Rosato F, Janni A et al. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(1):2-6.
27. Azziz R, Sanchez L, Knochenhauer E, et al. Androgen Excess in Women: Experience with Over 1000 Consecutive Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):453-62.
28. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *2012;18(2):146-70.*
29. Rosner W, Auchus R, Azziz R, et al. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(2):405-13.
30. Dalibón A, Winnykamien I, Ortiz M, et al. Poster. Características de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico pertenecientes a un sistema cerrado de salud de la ciudad de Buenos Aires. Utilidad del índice triglicéridos/colesterol HDL para detectar insulinoresistencia. Rol de la androstenediona en el diagnóstico de hiperandrogenemia bioquímica y su relación a fenotipos metabólicos. *Rev Argent Endocrinol Metabol.* 2016;53(supl.):22.
31. Azziz R, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertility and sterility.* 2009;91(2):456-88.
32. Dumont A, Robin G, Catteau-Jonard S, et al. Role of Anti-Müllerian Hormone in pathophysiology, diagnosis and treatment of Polycystic Ovary Syndrome: a review. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015;13:137.
33. Cui Y, Shi Y, Cui L, et al. Age-specific serum antimüllerian hormone levels in women with and without polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2014;102(1):230-236.
34. Pellatt L, Hanna L, Brincat M, et al. Granulosa cell production of anti-Müllerian hormone is increased in polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(1):240-5.
35. Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Hum Reprod.* 2011;26(11):3123-3129.
36. Mumford SL, Legro RS, Diamond MP, et al. Baseline AMH Level Associated With Ovulation Following Ovulation Induction in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(9):3288-96.
37. Nelson SM, Yates RW, Lyall H, et al. Anti-Müllerian hormone-based approach to controlled ovarian stimulation for assisted conception. *Hum Reprod.* 2009;24(4):867-875.
38. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: A consensus statement by the androgen excess and polycystic ovary syndrome (AE-PCOS) society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2038-49.
39. Luque-Ramírez M, Alpañés M, Sanchón R, et al. Referral bias in female functional hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(5):603-10.
40. Calvar C, Bengolea S, Hermes R, et al. Evaluación crítica del test de tolerancia oral a la glucosa para el diagnóstico de resistencia insulínica en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. *Medicina (Buenos Aires).* 2007;67(1):1-7.
41. Sprung VS, Atkinson G, Cuthbertson DJ, et al. Endothelial function measured using flow-mediated dilation in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of observational studies. *Clin Endocrinol.* 2012;78:438-446.
42. Meyer ML, Malek AM, Wild RA, et al. Carotid artery intima-media thickness in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2012;18:112-126.
43. Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, et al. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2562-2568.
44. Salomon CG, Hu FG, Dunaif A, et al. Menstrual cycle irregularity and risk for future cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2013-2017.
45. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Azziz R, et al. Postmenopausal women with history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung and Blood Institute sponsored Women Ischemia Syndrome Evaluation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1276-1284.
46. Wang ET, Cirillo PM, Vittinghoff E, et al. Menstrual irregularity and cardiovascular mortality. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2011;96:E114-E118.
47. Heterogeneity in the responsiveness to long-term lifestyle intervention and predictability in obese women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2011;184:53-60.
48. Ibañez L, Jaramillo A, Ferrer A, et al. Absence of hepatotoxicity after long-term, low-dose flutamide in hyperandrogenic girls and young women. *Hum Reprod.* 2005;20(7):1833-1836.
49. Bruni V, Peruzzi E, Metella D, et al. Hepatotoxicity with low- and ultralow-dose flutamide: a surveillance study on 203 hyperandrogenic young female. *Fertil Steril.* 2012;98(4):1047-52.
50. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *Lancet.* 2012;379(9813):361-72.
51. Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, et al. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 3: CD004425.
52. Kim GK, Del Rosso JQ. Oral spironolactone in post-teenage female patients with acne vulgaris: Practical considerations for the clinician based on current data and clinical experience. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2012;5(3):37-50.
53. Herskovitz I, Tosti A. Female Pattern Hair Loss. *Int J Endocrinol Metab.* 2013;11(4):1-8.
54. Yildiz BO. Approach to the patient: contraception in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):794-802.
55. Mutsaerts M, Van Oers A, Groen H, et al. Randomized Trial of a Lifestyle Program in Obese Infertile Women. *N Engl J Med.* 2016;374(20):1942-53.
56. Legro R, Dodson W, Kris-Etherton P, et al. Randomized Controlled Trial of Preconception Interventions in Infertile Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(11):2015-2778.
57. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: A committee opinion. *Fertil Steril.* 2015;103(6):e44-50.
58. Teede H, Misso M, Deeks A, et al. Assessment and management of polycystic ovary syndrome: summary of an evidence-based guideline. *Med J Aust.* 2011;195:S65-112.
59. Balen AH, Morley LC, Misso M, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum Reprod Update.* 2016;22(6):687-708.
60. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2008; 89: 505-22.
61. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2014; 371: 119-29.
62. Morin-Papunen L, Rantala AS, Unkila-Kallio L, et al. Metformin improves pregnancy and live-birth rates in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1492-1500.
63. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2007; 356: 551-66.
64. Azziz R. Polycystic ovary syndrome: what's in a name? *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(4):1142-5.