

Síndrome de ovarios poliquísticos. Entidad que demanda diagnóstico temprano

Polycystic ovary syndrome, an entity demanding an early diagnosis

Dr. Lester Balceiro Batista^{1*}
Dra. Danelis Inda Pichardo¹
Dra. María Isabel Garay Crespo¹
Dra. María del Carmen Álvarez Escobar¹
Dra. Niurka Domínguez Suárez²
Dr. Anorquis Quiñones Berrío³

¹ Universidad de Ciencias Médicas. Matanzas, Cuba.

² Centro Municipal de Higiene y Epidemiología. Matanzas, Cuba.

³ Policlínico Universitario Municipal de Martí. Matanzas, Cuba.

* Autor de la correspondencia: lester.balceiro@ucm.mtz.sld.cu

RESUMEN

El síndrome de ovario poliquístico se ha convertido en un problema de salud pública, siendo el más común de los desórdenes endocrinos en mujeres en edad reproductiva con estudios que reportan una prevalencia de hasta un 21%. El diagnóstico de esta entidad es importante debido a que representa riesgos metabólicos, cardiovasculares y afecta la capacidad reproductiva de estas pacientes. Se realizó una revisión bibliográfica de los principales artículos relacionados sobre el tema, resumiendo los aspectos fundamentales de este problema de salud.

Palabras claves: síndrome de ovarios poliquísticos; diagnóstico; tratamiento.

ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome has become a public health problem, being the most common of the endocrine disorders in reproductive-age women, with studies reporting prevalence by 21 %. The diagnosis of this entity is important because it represents metabolic and cardiovascular risk, and affects the reproductive capacity of these patients. The authors carried out bibliographic review of the main articles related with the theme, summarizing the basic aspects of this health problem.

Key words: polycystic ovary syndrome; diagnosis; treatment.

Recibido: 22/10/2018.

Aceptado: 17/06/2019.

INTRODUCCIÓN

En el año 1935 Stein y Leventhal describieron por primera vez pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP), en mujeres con amenorrea, hirsutismo, obesidad e histología de ovario poliquístico.⁽¹⁾ En la actualidad representa la alteración endocrina más frecuente en mujeres en edad reproductiva. Múltiples grupos de trabajo han establecido diferentes criterios diagnósticos ya que se trata de un síndrome muy heterogéneo y las manifestaciones clínicas son muy diversas entre la población. Se cuenta con tres grupos principales de criterios diagnósticos, esto explica el amplio rango en la prevalencia reportada en la literatura, desde 6% hasta 21%.⁽²⁾

La variabilidad en la presentación clínica está influenciada por factores genéticos, ambientales y endocrinológicos. Se caracteriza por la presencia de ovario poliquístico, amenorrea, hiperandrogenismo y alteraciones metabólicas, por lo general.⁽³⁾ Esta patología se ha relacionado con alteraciones metabólicas, cardíacas, sexuales, psicológicas.⁽⁴⁾

La resistencia a la insulina juega un papel intrínseco en la patogénesis de este síndrome.⁽⁵⁾ Otro aspecto importante es el incremento de riesgo de 2.7 veces de presentar cáncer endometrial, así como un riesgo incrementado de complicaciones durante el embarazo como diabetes gestacional y pre-eclampsia. Otros problemas relacionados a SOP son el síndrome de apnea del sueño y trastornos del estado de ánimo (depresión/ansiedad).⁽⁶⁾

El hirsutismo, es el resultado de la interacción entre el nivel elevado de andrógenos y la sensibilidad del folículo capilar en zonas dependientes de los mismos como son las

mejillas, los hombros, el tórax y la parte superior del abdomen.^(1,3,7) Los médicos deben decidir, si este debe tratarse o no evaluando su severidad, la cual se realiza mediante puntuación visual (la denominada puntuación modificada de Ferriman-Gallwey),⁽⁷⁾ y considerando la percepción subjetiva de la paciente sobre la afección.

Es importante, enfatizar que el hirsutismo puede verse exacerbado por la presencia de obesidad, particularmente en el fenotipo abdominal, y que puede predecir importante las secuelas metabólicas o la incapacidad de concebir con el tratamiento de la infertilidad.

En general, las decisiones de tratamiento se basan en las prioridades de la paciente, la posible efectividad y los riesgos potenciales de las terapias. Las dianas terapéuticas incluyen corrección de ciclo menstrual (incluyendo prevención de hiperplasia y cáncer endometrial), hirsutismo e infertilidad.⁽⁶⁾

Ante el aumento en la prevalencia de esta entidad y la necesidad de actualizar a los trabajadores de salud y a los estudiantes de las Ciencias Médicas, se realizó una revisión bibliográfica de los principales artículos publicados sobre el tema, resumiendo los aspectos fundamentales de este problema de salud.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica y documental en Internet. Se consultaron sitios como Infomed, base de datos como Hinari, Pubmed/Medline y Scielo. Se seleccionaron 33 artículos cumpliendo el requisito que sea de los últimos cinco años.

DISCUSIÓN

Fisiopatología

Una característica constante del SOP es la secreción desordenada de gonadotropinas con Hormona Luteinizante (LH) media elevada, Hormona Folículo Estimulante (FSH) normal/baja o baja y una frecuencia persistentemente rápida de secreción de pulso de GnRH.

En la adolescencia tardía y la edad adulta, el ovario es la principal fuente de producción de exceso de testosterona en respuesta a la elevación LH e hiperinsulinemia.⁽⁸⁾

La disfunción ovulatoria en el SOP se caracteriza por una mayor activación folicular, pero el crecimiento de estos folículos se detiene antes de que maduren. Por lo tanto, las mujeres con SOP tienen una mayor proporción de folículos primordiales.

El desarrollo del folículo detenido posiblemente se puede explicar por los niveles circulantes normales pero relativamente bajos de FSH (en referencia a los niveles de LH) en mujeres con SOP, niveles que no son lo suficientemente altos como para estimular procesos de maduración normales. Los andrógenos juegan un papel crítico en el deterioro del crecimiento folicular estimulando el inicio de folículos primordiales y aumentando el número de pequeños folículos antrales en la etapa temprana independiente de gonadotropina.

Una deficiencia en la actividad de la aromatasas es una alteración intraovárica razonable en la esteroidogénesis que se cree es causa del SOP. Debido a que la aromatasas cataliza el paso limitante de la velocidad en la biosíntesis de estrógenos de los andrógenos, se puede esperar que la disminución de la actividad de esta enzima resulte en un aumento de la producción de andrógenos ováricos y en el desarrollo de la enfermedad.

Además de las altas concentraciones de testosterona, las mujeres con SOP han mostrado una disminución en la expresión del ARNm y proteína del receptor de estrógenos beta (ERβ) tanto en células granulosas como en células de la teca procedentes de folículos derivados de pacientes con SOP en comparación con folículos de tamaño similar en mujeres sin este síndrome.

Se describe además la influencia epigenética. Los patrones de metilación del ADN tejido específico y en genes objetivos pueden ser utilizados como biomarcadores epigenéticos en la detección temprana del SOP y la comprensión de los mecanismos epigenéticos involucrados en el SOP, lo cual puede proporcionar nuevos horizontes en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad.⁽⁹⁾

La insulina estimula la producción de andrógenos ováricos y reduce la síntesis de hormona fijadora de hormonas sexuales hepática, lo que aumenta los niveles de andrógenos totales y biodisponibles. De esta manera la insulina actúa de forma sinérgica con la LH para potenciar la producción de andrógenos en las células de la teca en mujeres con SOP mediante la activación de una vía de señalización específica a través de su propio receptor.⁽⁸⁾

La resistencia a la insulina es probablemente causada por un defecto del receptor posterior a la insulina, y la hipótesis de fosforilación de serina sugiere que una sola serina de quinasa fosforila tanto el receptor de insulina (causante de resistencia a la insulina) como el P450c17 (que causa hiperandrogenemia).⁽¹⁰⁾

Los trastornos metabólicos y cardiovasculares están relacionados con la disfunción autonómica, y muchas de las características clínicas relacionadas con el SOP, que incluyen hiperandrogenismo, hiperinsulinemia/ resistencia a la insulina, obesidad central, hipertensión, apnea obstructiva del sueño y depresión, están asociadas con una mayor actividad del sistema nervioso simpático.⁽⁸⁾

Manifestaciones clínicas

Hirsutismo: se ha utilizado con frecuencia como el indicador clínico primario del exceso de andrógenos en la mujer. Las presentaciones más comunes son el exceso de vello facial, en el tórax entre ambas mamas y en el hemiabdomen inferior. Generalmente es un signo angustiante para la paciente y su evaluación resulta con frecuencia muy subjetiva.

La presencia de vello de distribución androgénica, incluyen signos de desfeminización (mamas y calvicie androgénica), distribución centrípeta de la grasa corporal, aumento de la masa muscular, cambios en el tono de voz (agravamiento), hipertrofia del clítoris.

Calvicie androgénica: descrita como patrón progresivo de pérdida de pelo terminal en el cuero cabelludo y comúnmente presente en los hombres, se encuentra infradiagnosticada en mujeres afectas de SOP.⁽⁷⁾ Se ha postulado que su presencia exige una predisposición familiar además de una concentración elevada de andrógenos en la sangre.

Acné: es un desorden inflamatorio del folículo piloso y su glándula sebácea y apocrina asociada. Afecta a un tercio de las mujeres con SOP,⁽⁷⁾ y es consecuencia de un incremento de la secreción sebácea. La alteración en la composición del sebo, la queratinización folicular anormal y la colonización bacteriana por *Propionibacterium acne*, que metabolizan el sebo y proliferan en abundancia, completan las bases fisiopatológicas. A diferencia de lo que ocurre en la alopecia, en el acné se ha constatado que los metabolitos androgénicos en la sangre, no tienen que estar necesariamente aumentados.⁽¹¹⁾

Obesidad: la prevalencia de obesidad en mujeres con SOP se ha situado en un 35 al 50%. El incremento de la grasa corporal resulta a expensas de una distribución centrípeta, con un índice cintura-cadera incrementado,⁽⁶⁾ (obesidad centrípeta, troncular o androide: relación entre el perímetro de la cintura y el de la cadera superior a 0,85). Se cree que este tipo de obesidad es un factor de riesgo significativo de infarto agudo de miocardio en mujeres con SOP.⁽¹²⁾

Alteraciones menstruales: en las pacientes con SOP se caracterizan por un ritmo menstrual irregular, con menor frecuencia (oligomenorrea) o ausente (amenorrea) y su prevalencia se estima en un 70% de las pacientes. De forma típica encontramos episodios de sangrado menstrual irregular no precedido de síntomas premenstruales y, por tanto, no predecible, característica clínica muy sugestiva de anovulación. Durante el período postpuberal y la adolescencia esta irregularidad menstrual es indistinguible de la que presentan muchas mujeres antes de la instauración del ciclo ovárico regular posterior a la menarquia, por lo que la presencia de oligomenorrea persistente en la adolescencia es probable que vaya asociada a SOP, lo que será preceptivo su despistaje y el seguimiento de estas pacientes.⁽¹²⁾

Por otro lado, el patrón menstrual alterado no es una característica de todas las pacientes con SOP, dado que se puede encontrar hasta un 30% de pacientes con una función ovulatoria normal,⁽¹²⁾ por lo que la presencia de ciclos menstruales regulares no excluye la presencia de SOP.

La obesidad va asociada a un incremento de anovulación en las pacientes con SOP, a través de un aumento de la producción periférica de estrógenos y del incremento de la secreción de insulina. Lógicamente, esto puede inducir alteraciones menstruales (oligoamenorrea) y, a la inversa, la normalización del peso puede restaurar la ovulación y los ciclos menstruales regulares.⁽¹²⁾

Las consecuencias clínicas de la anovulación persistente son:

- Hiperplasia y cáncer de endometrio: la secreción continua de estrógenos no compensada con progesterona se ha reconocido como factor de riesgo de desarrollar hiperplasia y cáncer de endometrio; no obstante, la evidencia epidemiológica de la conexión entre SOP y cáncer de endometrio es limitada.⁽¹³⁾ Dado que la diabetes y la obesidad se han reconocido como factores de riesgo de cáncer de endometrio, resulta difícil identificar el papel individual de ambas en las mujeres con SOP. En cualquier caso, es recomendable efectuar un estudio endometrial en aquellas mujeres con diagnóstico de SOP que presenten alteraciones menstruales (hiper o polimenorrea).
- Osteoporosis: es otra de las consecuencias de la anovulación crónica que se ha sugerido pero que no se ha demostrado. Existen trabajos que muestran que no existe una reducción en la densidad mineral ósea,⁽¹³⁾ en este tipo de pacientes. Por otro lado, si se considera la osteopenia/osteoporosis postmenopáusica, se acepta que ésta obedece a un patrón hipoestrogénico que, en ningún caso y a pesar de la amenorrea, se corresponde con el perfil bioquímico del SOP.
- Esterilidad: probablemente no sería una consecuencia a largo plazo, ya que en muchas ocasiones supone el principal motivo de consulta. La etiología vendría asociada a la oligoamenorrea derivada de la disovulación o anovulación y por consiguiente subfertilidad. El abordaje y seguimiento no deben diferir de los de cualquier otra mujer que consulta por esterilidad y se sospecha anovulación.
- Enfermedad cardiovascular y cerebrovascular: el SOP se ha relacionado con la aparición de enfermedad cardio-cerebro vascular en mujeres de edad fértil. Las mujeres con SOP tienden a tener hiperinsulinemia y dislipidemia, dos factores importantes en el desarrollo de alteraciones vasculares.⁽¹⁴⁾

Se han dilucidado dos marcadores importantes para el desarrollo de enfermedad cardiovascular en mujeres con SOP. Uno es la calcificación de las arterias coronarias (CAC) y el otro es el grosor íntima-media carotídea (CIMT), estos marcadores se han encontrado elevados en mujeres con esta patología.⁽¹⁴⁾

Las mujeres con SOP no solo tienen alterados los marcadores de enfermedad cardiovascular sino que también, debido al aumento en la prevalencia de síndrome metabólico y enfermedad coronaria en estos individuos, existe dos veces más riesgo de desarrollar un evento cardíaco.

Estas pacientes demuestran niveles mayores de CIMT comparadas con mujeres sin SOP, esto indica que las mujeres con SOP desarrollan aterosclerosis prematura, que a su vez contribuye como factor de riesgo cardiovascular.⁽¹⁵⁾

Varios estudios han demostrado que una de las causas para que las mujeres presenten aterosclerosis prematura es debido a la presencia aumentada de proteína C reactiva (PCR), un biomarcador inflamatorio que según Hyderali y Mala,⁽¹⁴⁾ está involucrado en el proceso aterosclerótico ya que causa una disfunción endotelial importante.

También se ha relacionado el SOP con un aumento en el riesgo de tromboembolismo venoso. La formación de trombos se asocia con calcificación venosa, contribuyendo a su vez a la progresión de la aterosclerosis. Un estudio piloto realizado en 90 mujeres con SOP y 35 controles concluyó que la generación de trombina es mayor en mujeres con SOP, y que esto, correlacionado con otros estudios realizados, depende del IMC, colesterol total y grado de inflamación, los cuales se encuentran generalmente aumentados en estas pacientes.⁽¹⁵⁾

Medios diagnósticos

Los métodos de evaluación y diagnóstico del (SOP) han estado sujetos a constantes modificaciones y, sobre todo, han sido objeto de controversias que se han plasmado asimismo en divergencias en cuanto a las formas de actuar.

La mayoría de autores coinciden en que los datos de la historia clínica constituyen un pilar básico en el diagnóstico del SOP. De hecho, la simple asociación de alteraciones menstruales, consecuencia de la disovulación, junto al hirsutismo, que puede acompañarse de acné y/o seborrea, se consideran suficientes. Por lo tanto, las pruebas complementarias sólo son necesarias para descartar otras causas de disovulación o hiperandrogenismo.

Determinaciones hormonales

Se han descrito numerosas pruebas que, aunque interesantes en el estudio de los mecanismos fisiopatogénicos responsables del hiperandrogenismo ovárico funcional, en la práctica diaria sólo incrementan el coste y las molestias para la paciente

La pregunta de cuál o cuáles andrógenos deben determinarse para el diagnóstico del SOP sigue siendo controversial.^(10,16) La testosterona es el principal andrógeno activo circulante, y la concentración total de testosterona sérica es la recomendación de primera línea para evaluar el exceso de andrógenos en la mujer.⁽¹⁶⁾ La concentración de testosterona también puede ser crucial en la identificación de los tumores productores de andrógenos, aunque la historia clínica de una rápida progresión y aparición de signos de virilización es generalmente útil para sugerir una fuente tumoral de exceso de andrógenos o hipertecosis.⁽¹⁶⁾

Idealmente la evaluación de la concentración de testosterona libre (TL) es más sensible que la medición de testosterona total (TT) para establecer la existencia de exceso de andrógenos. Sin embargo, las mediciones de TL requieren técnicas de diálisis en equilibrio, muchos laboratorios comerciales utilizan radioinmunoensayo (RIA), que es notoriamente inexacto.

En consecuencia, si la calidad del ensayo de TL no es la adecuada, puede ser preferible calcular la TL a través de la fórmula de Vermeulen,⁽¹⁶⁾ a partir de los valores de TT, globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), utilizando una concentración de albúmina estándar de 43 g/L.

Un parámetro indirecto de la TL, el índice de andrógenos libres (IAL), calculado por la relación entre la TT y SHBG es posiblemente la medida más sensible y sencilla para la evaluación de la hiperandrogenemia en el SOP y se prefiere en gran medida. El IAL se calcula por la siguiente fórmula: $100 \times [TT] / [SHBG]$ (el resultado se expresa en nmol/L); para convertir [TT] de ng/mL a nmol/L se debe multiplicar el valor de TT x 0,003467.⁽¹⁶⁾

Una concentración baja de SHBG ha demostrado tener excelente precisión para el diagnóstico de SOP en los estudios epidemiológicos, incluso superior a las mediciones de las concentraciones séricas de andrógenos,⁽¹⁶⁾ y además es un marcador sustituto de la resistencia a la insulina (RI) y el exceso de andrógenos que predice la susceptibilidad a desarrollar SM y diabetes gestacional en pacientes con SOP.

Se ha encontrado que polimorfismos en el gen que codifica la SHBG pueden estar asociados con la reducción de sus niveles en el SOP, independientemente de los efectos de la RI y la obesidad.⁽¹⁶⁾

El valor de la determinación de otros andrógenos en pacientes con SOP es relativamente bajo. Aunque los niveles de dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS) se incrementan en aproximadamente 30-35% de las pacientes con SOP,⁽¹⁶⁾ su medición no contribuye significativamente al diagnóstico, y en la mayoría de los pacientes los valores de TL y TT también se incrementan.⁽¹⁶⁾

Existe cierta evidencia de que la androstenediona también es un marcador sensible y específico de hiperandrogenismo en estas pacientes,⁽¹⁷⁾ sin embargo, la mayor disponibilidad de métodos más sensibles y específicos para testosterona ha dado lugar a una mayor utilización de la misma en el diagnóstico del SOP.

Se recomienda el uso de espectrometría de masas (MS) acoplada a cromatografía líquida (LC) (LC/MS) ya que tiene alta sensibilidad y especificidad. MS es el método de referencia en centros como el Instituto Nacional de Estándares y Tecnología y se considera que es el "estándar de oro" para la medición de una variedad de compuestos. Es importante mencionar que en el SOP, métodos de RIA que incorporan purificación proporcionan resultados similares.⁽¹⁸⁾

Usando métodos de RIA convencionales con etapas de purificación, los valores normales de testosterona son generalmente 60 ng/dL. Aunque no hay valores de referencia disponibles de testosterona en mujeres utilizando la tecnología LC/MS, la mayor especificidad de los métodos de MS podría anticipar niveles de TT inferiores (por ejemplo <50 ng/dL). Aunque los valores normales con RIA son hasta 70 a 80 ng/dL y en algunos casos 100 ng/dL; éstos deben ser evitados, ya que se hace muy difícil distinguir las mujeres normales de las hiperandrogénicas.⁽¹⁰⁾

La determinación de progesterona sérica durante la fase lútea media (días 21 a 22) es la mejor forma de evaluar la ovulación. Mientras que las concentraciones de progesterona > 2,5 ng/mL pueden indicar ovulación, los valores ≥ 7 ng/mL son generalmente necesarios para una adecuada función lútea. Alternativas a la medición de la progesterona (por ejemplo, gráficos de la temperatura basal del cuerpo, estuches comerciales para determinar hormona luteinizante (LH) urinaria o biopsia endometrial) se pueden usar, pero no dan suficiente información acerca de la fase lútea.⁽¹⁰⁾

No se recomienda el uso de la relación LH y hormona foliculoestimulante (FSH) como criterio diagnóstico del SOP.⁽¹⁶⁾

Por último, la hormona antimülleriana (HAM) ha surgido como un posible marcador sustituto del SOP, esta hormona es producida en el ovario por las células de la granulosa de los folículos preantrales y pequeños folículos antrales. Concentraciones elevadas de HAM en mujeres con SOP están relacionadas con el aumento del número de folículos y la hipersecreción de células de la granulosa. Valores de HAM > 5 ng/mL pueden ser útiles como indicador de la morfología ovárica.

A pesar de que las diferencias en los niveles circulantes de HAM según el fenotipo de SOP reflejan la heterogeneidad del síndrome, los puntos de corte para discriminar los diferentes fenotipos SOP siguen sin estar claros. En un estudio realizado por Pizzi R,⁽¹⁹⁾

en 30 pacientes con SOP se encontró que las concentraciones de HAM se encuentran elevadas en este síndrome, en especial en pacientes con ciclos anovulatorios.

Evaluación del grado de resistencia a la insulina (RI)

Existen múltiples pruebas de laboratorio diseñadas con el objetivo de evaluar el grado de insulinoresistencia. De ellas, el *gold standard* es el clamp euglicémico hiperinsulinémico, aunque su complejidad y coste lo hacen sólo útil en protocolos de estudios con un número limitado de pacientes. Las alternativas a ello son las pruebas de tolerancia a la glucosa o la insulina, las de sensibilidad a la insulina, que también requieren un acceso endovenoso.⁽²⁰⁾

En la práctica se suelen utilizar la prueba de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) o las determinaciones basales de la glucosa y de la insulina y el cálculo de índices a partir de éstas. La TTOG tiene la ventaja de que permite diagnosticar los casos de intolerancia a la glucosa y diabetes.

Ante la falta de pruebas sencillas, sensibles y específicas, muchos autores prefieren para seleccionar a las pacientes para las que solicitarán una TTOG guiarse por marcadores clínicos como el IMC (si es superior a 28 kg/m²), el perímetro del abdomen (> 88 cm) o el cociente abdomen/cadera (> 0,85).⁽²⁰⁾

Ecografía

Existen algunas consideraciones al realizar la evaluación ecográfica como son:⁽²⁰⁾

Si existe un folículo dominante de ≥ 10 mm o la presencia de un cuerpo lúteo se debe repetir la exploración en el próximo ciclo entre los días 3-5.

No se tomarán en cuenta la distribución folicular, ni la ecogenicidad del estroma ovárico para el diagnóstico.

El contaje folicular se realiza mediante la sumatoria folicular establecida tanto en los barridos longitudinales así como en los anteroposteriores y el tamaño de los folículos debe ser expresado como el promedio de los diámetros medidos en las dos secciones.

El volumen ovárico se calcula de forma automática en aquellos equipos con el software apropiado, también se puede calcular de manera manual utilizando la fórmula de volumen de la elipse: (longitud x ancho x profundidad) x 0,5, cuidando durante la identificación de los planos que estos sean ortogonales entre sí.

Se debe realizar diagnóstico diferencial con el ovario multifolicular (OMF), en éste el tamaño es normal o ligeramente aumentado y contiene seis o más folículos mayores a 2 mm. El OMF se puede encontrar de manera fisiológica en la fase folicular temprana de una mujer en edad reproductiva, anovulación hipotalámica, hiperprolactinemia y uso de anticonceptivos orales de solo progestágenos.

El grosor y morfología endometrial deben ser cuidadosamente evaluados, ya que en este grupo de pacientes es frecuente encontrar patología endometrial debido a la estimulación sostenida de los estrógenos y andrógenos sin oposición progestagénica. Otros factores como la insulina podrían llevar a hiperplasia endometrial y cáncer.

Los criterios de Rotterdam establecen que la morfología del ovario poliquístico se corresponde con la presencia de al menos 12 folículos cuya medida debe ser entre 2-9 mm y/o un volumen ovárico incrementado ≥ 10 mL, destacando que la presencia de estos criterios en un solo ovario es suficiente para establecer el diagnóstico.⁽²¹⁾ Nuevas evidencias en el diagnóstico ecosonográfico de SOP.

Los criterios de Rotterdam estaban basados en una tecnología ecográfica distinta, es por esto que ante el incremento injustificado del diagnóstico en conjunción con la clínica, la Sociedad de Exceso de Andrógenos en sus nuevas directrices y basándose en una revisión en base a las nuevas tecnologías para la ecosonografía, propone elevar el límite del conteo de los folículos a 25.^(10,22)

Cuando se utiliza las nuevas tecnologías es posible detectar en las pacientes hasta 25 folículos entre 2-9 mm en todo el ovario; el límite del volumen ovárico de 10 mL no parece verse afectado por el uso de estas nuevas tecnologías, y 10 mL parece ser el límite entre un volumen normal y uno aumentado. Probablemente se necesiten límites diferentes de volumen ovárico durante la adolescencia y la vida adulta.^(10,22)

El diagnóstico de SOP en la adolescencia continúa siendo un reto por muchas razones, la imposibilidad en la mayoría de los casos de usar la vía transvaginal constituye un gran obstáculo ya que la vía transabdominal dificulta la evaluación sobre todo en pacientes obesas.

Existen además algunas características particulares de este grupo que crean confusión a la hora de hacer el diagnóstico: se ha reportado que 54% de adolescentes sanas, con edad ginecológica entre 1,3 y 3,8 años presentan morfología de ovarios poliquísticos al ultrasonido transabdominal. Por otra parte el 25% de un grupo de adolescentes sanas, presentaba ovarios multifoliculares, definidos como 6 a 10 folículos de 4 a 10 mm de diámetro sin aumento del estroma.⁽²³⁾

Autores han argumentado que se necesitan umbrales específicos de volumen ovárico a ser usados en la adolescencia para el diagnóstico de SOP.⁽²³⁾

Un consenso que reunió a endocrinólogos pediatras y expertos en medicina del adolescente,⁽²⁴⁾ recomiendan como límite superior y hasta que no se establezcan criterios definitivos, un volumen ovárico $> 12,0$ mL y que el conteo de folículos no debería ser utilizados para definir morfología ovárica en las adolescentes.

Uso de la tecnología 3D en el estudio de la morfología ovárica.

Volumen ovárico

El ultrasonido 3D en la actualidad ocupa un papel fundamental en el estudio del volumen ovárico, ya que proporciona una herramienta objetiva en su medición. En varios estudios utilizando la medición 3D de volumen ovárico se sugieren valores entre 10,6 - 16,7 mL para mujeres con SOP y de 5,2 - 8,7 mL en mujeres sanas en edad reproductiva. Diversos estudios han comparado las mediciones hechas con tecnologías 2D y 3D encontrando una fuerte correlación entre ambas tecnologías, sin embargo existen diferencias en relación a las medidas del volumen ovárico reportadas en los diferentes estudios sugiriendo variabilidades técnicas e interobservador.⁽²³⁾

MEdición de volumen estromal

Con el uso de las tecnologías 3D se han tratado de incluir otros parámetros para ser más precisos en el diagnóstico de SOP, como la medición del estroma ovárico (volumen estromal), este volumen puede ser medido mediante la sustracción del total del volumen folicular del volumen ovárico. Hay estudios que reportan diferencias entre distintas poblaciones como por ejemplo, las mujeres chinas tienen un menor volumen estromal que las caucásicas, y las mujeres con SOP tienen mayor volumen estromal que las sanas. Igualmente se ha encontrado una relación entre mayor volumen estromal e hiperandrogenemia, a pesar de estas evidencias en la actualidad existen pocos estudios que corroboren el potencial del valor clínico de esta variable.⁽²³⁾

Flujometría doppler en sop

El incremento del volumen ovárico no solo se ha relacionado con cambios en la ecogenicidad del estroma sino también con aumento de la vascularidad, aunque la introducción de las tecnologías 3D ha mejorado la medición tanto del volumen ovárico como de la vascularización, los estudios al respecto aún tienen resultados conflictivos.

Algunos estudios han reportado un incremento en la perfusión del estroma ovárico y una disminución en la perfusión uterina, datos que concuerdan con estudios realizados previamente. Otros estudios con tecnología tanto 2D como 3D no reportan estos hallazgos.⁽²³⁾

Tratamiento

El desarrollo de tratamientos eficaces, simples y seguros para la infertilidad es un objetivo primordial de salud pública.⁽²⁴⁾

La inducción segura y efectiva de la ovulación es importante para las mujeres con anovulación, que desean concebir, para evitar la exposición prematura a la fertilización in vitro, que es invasiva, costosa y se asocia con mayores posibilidades de complicaciones perinatales y anomalías congénitas. Varias opciones médicas se usan para tratar los trastornos de la ovulación y la infertilidad, incluidos los moduladores del receptor de estrógeno como clomifeno y tamoxifeno, inhibidores de la aromatasa como letrozol, medicamentos sensibilizantes a la insulina (como la metformina) y estimulación hormonal directa de los ovarios con gonadotropinas, siendo la perforación laparoscópica ovárica una alternativa quirúrgica.⁽²⁴⁾

Aunque el SOP es un trastorno metabólico reproductivo complejo, el eje hipotálamicopituitario ha sido el objetivo de la terapia de inducción de la ovulación de primera línea. El citrato de clomifeno, un modulador selectivo del receptor de estrógeno que antagoniza la retroalimentación negativa de estrógenos en el hipotálamo con un consecuente aumento en la estimulación ovárica con gonadotropinas, se ha utilizado para esta indicación por décadas.

Este antiestrógeno actúa bloqueando los receptores de estrógeno en la hipófisis, lo que conduce a un aumento de la producción de la FSH, que luego estimula el desarrollo de uno o más folículos dominantes. La inducción de la ovulación debe realizarse sólo en circunstancias que permitan el acceso a la monitorización del ultrasonido ovárico, debido al riesgo de desarrollo de folículos múltiples y al poco riesgo pero real de síndrome de hiperestimulación ovárica. El 70% de las mujeres con síndrome de ovario

poliquístico ovularán en respuesta al clomifeno, con una tasa de concepción del 40-60% a los seis meses. La incidencia de gemelos es de alrededor del 10% y los trillizos del 1 %.⁽²⁵⁾

Sin embargo el clomifeno tiene inconvenientes, incluida su poca eficacia general (solo una tasa de 22% de nacidos vivos con hasta seis ciclos de clomifeno reportado en algunos casos, una tasa de embarazo múltiple relativamente alta (3 a 8 %) en comparación con la tasa asociada con una concepción no asistida (<1 %) y un perfil de efectos secundarios indeseables, que incluye cambios de humor y bochornos.⁽²⁴⁾

El objetivo de la inducción de la ovulación es la maduración regular de un óvulo por ciclo para evitar el embarazo múltiple, se recomienda además que las mujeres no tomen clomifeno por más de seis meses.

Como manejo integral las mujeres con SOP y sobrepeso deben ser advertidas sobre tomar medidas dietéticas para bajar de peso con la finalidad de reducir la resistencia a la insulina y los niveles libres de testosterona, lo que mejora la regularidad menstrual, la ovulación y las tasas de embarazo. No se debe ofrecer ningún tratamiento de infertilidad hasta que su masa corporal haya regresado a los límites superiores de lo normal. Son cada vez más los estudios que informan que la metformina en dosis de 1500 mg al día (de forma similar a la pérdida de peso) puede mejorar la regularidad menstrual reduciendo la insulina y las concentraciones de testosterona libre en mujeres delgadas y obesas con SOP que no están ovulando.

El tratamiento con FSH se utiliza en mujeres con causas de anovulación hipotalámicopituitaria y en mujeres con SOP que no respondieron con clomifeno. La hCG se usa ampliamente como sustituto de la LH para inducir la maduración final de los ovocitos en mujeres que están experimentando la inducción de la ovulación.⁽²⁵⁾

El letrozol, inhibidor de la aromatasas de tercera generación, no esteroide, puede recomendarse como tratamiento de primera línea debido a su mayor respuesta en la ovulación, embarazo y tasa de nacidos vivos, así como a una menor tasa de embarazos múltiples, aunque la renuencia a adoptar este nuevo tratamiento es común en la práctica clínica debido a que el aborto espontáneo a menudo se discute en la literatura, especialmente en mujeres con SOP, y los datos en relación con esto son controvertidos y el potencial de teratogenicidad fetal sigue siendo una preocupación.

En cuanto a la Inducción quirúrgica la diatermia ovárica laparoscópica o "perforación" ha reemplazado a la resección en cuña de los ovarios en mujeres con SOP. La perforación ovárica laparoscópica es un tratamiento quirúrgico que puede desencadenar la ovulación en mujeres que tienen el SOP. Se usa electrocauterización o un láser para destruir partes de los ovarios. Esta cirugía no se usa comúnmente. Puede ser una opción para mujeres que siguen sin ovular después de bajar de peso y probar medicamentos para la fecundidad.

Durante este procedimiento se realizan de cinco a seis punciones con diatermia o láser en el ovario. Las tasas de éxito son comparables con la administración de FSH, con menores riesgos de embarazo múltiple o síndrome de hiperestimulación ovárica, pero pueden surgir complicaciones de la cirugía y la formación de adherencias. Si se destruye demasiado tejido ovárico, existe un riesgo potencial de insuficiencia ovárica prematura en el futuro, aunque este riesgo es controversial.⁽²⁶⁾

III.2 Hiperandrogenismo

El tratamiento del hiperandrogenismo (HAo) es un paso clave en el tratamiento de mujeres con SOP. En la actualidad, el tratamiento del hirsutismo se basa en protocolos terapéuticos destinados a reducir la producción endógena de andrógenos y en la utilización de procedimientos no hormonales (cosméticos-depilatorios).

Las medidas cosméticas pueden ser efectivas como tratamientos individuales para controlar el hirsutismo leve y localizado, y en casos moderados a severos pueden asociarse con un tratamiento farmacológico en casos de hirsutismo clínicamente moderado a severo.

Dentro de las medidas cosméticas, los métodos químicos depilatorios a menudo requieren tratamientos múltiples y pueden tener efectos secundarios, como la estimulación del crecimiento del vello o la pigmentación. Los métodos depilatorios disponibles en los últimos años incluyen depilación por electrólisis, termólisis y, sobre todo, tratamiento con láser con respuestas variables.⁽²⁷⁾

Los anticonceptivos orales combinados (ACO) se han utilizado durante muchos años como tratamiento de primera línea para reducir las manifestaciones del hiperandrogenismo, así como para regular los ciclos menstruales en mujeres con SOP, están diseñados para inhibir la ovulación mediante la supresión de la secreción hipotalámica de la Hormona Liberadora de Gonadotropina (GnRH) y la supresión de la secreción de gonadotropina hipofisaria; por lo tanto, la supresión de la LH.

El componente estrogénico de los ACO aumenta los niveles circulantes de Globulina Transportadora de Hormonas Sexuales que puede disminuir la concentración sérica de Testosterona Libre (TL); el componente de progestina de los ACO inhibe la secreción de LH y por lo tanto resulta en una disminución en la producción de andrógenos ováricos. Además, las progestinas antiandrogénicas suprimen la actividad de la 5 α -reductasa, reduciendo así la conversión de testosterona a dihidrotestosterona (DHT). Los actuales productos que contienen progestinas con un bajo potencial androgénico o efectos antiandrogénicos parecen ser beneficiosos para los síntomas bioquímicos y clínicos.

La mejoría del hirsutismo generalmente comienza después de un tratamiento de al menos tres a seis meses, ya que los folículos capilares tienen una vida media de hasta 6 meses y puede ser necesaria una terapia de por vida para prevenir la recurrencia.⁽²⁸⁾

Los compuestos de estrógeno-progestina (EP) pueden conducir a una mejora aceptable del estado hiperandrógeno, y además, son seguros y tienen un aspecto positivo de costoefectividad. Su eficacia se justifica principalmente por la capacidad de la progestina para suprimir los niveles de LH, la producción de andrógenos ováricos y por la capacidad del estrógeno (específicamente etinilestradiol) de aumentar los niveles de la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG), reduciendo así los andrógenos libres biodisponibles.

Al mismo tiempo, algunas progestinas tienen propiedades antiandrogénicas, debido a sus efectos antagonistas sobre el receptor de andrógenos y la inhibición de la actividad de la 5 α -reductasa. Esta clase de compuestos incluyen al acetato de ciproterona, drospirenona, dienogest, acetato de clormadinona y progestinas de "tercera

generación" como desogestrel, gestodeno y norgestimato. Se muestra una eficacia de estos compuestos para reducir el hirsutismo con una respuesta del 60 %-100 %.

Las píldoras de drospirenona / etinilestradiol parecen ser más eficaces para reducir el hirsutismo en comparación a otros compuestos hormonales.

Los antiandrógenos pueden representar una forma alternativa de mejorar el hirsutismo. Los antiandrógenos más comúnmente utilizados son los bloqueadores del receptor de andrógenos (flutamida, espironolactona) y los inhibidores de la 5 α -reductasa (finasterida) Sin embargo hay que considerar que estos pueden estar asociados con un mayor riesgo de tromboembolismo y otros efectos adversos.⁽²⁸⁾

Tratamiento enfocado a Síndrome Metabólico

Los pacientes con SOP e hipertensión u obesidad central agregada pueden usar cualquier preparación de ACO, sin embargo, se sugiere que se puedan elegir preparados que contengan progestina antiandrogénica / antiminerlocorticoide.

Con respecto a los cambios en el metabolismo de carbohidratos en pacientes con SOP, los datos publicados indican que los ACO no empeoran ni aumentan significativamente las concentraciones basales en sangre de los mismos. Aparte de eso, los ACO con drospirenona y desogestrel (DSG) pueden disminuir el índice HOMA-IR y mejorar la sensibilidad a la insulina en los tejidos. Sin embargo niveles de Colesterol Total, Triglicéridos y HDL-C son consistentemente aumentados por los ACO, aún así las implicaciones clínicas de estos cambios aún necesitan investigación a largo plazo.⁽²⁸⁾ La hipercolesterolemia leve no afecta el perfil hormonal de los pacientes con SOP; por lo tanto, hasta la fecha, no hay evidencia que sugiera su tratamiento para la corrección de las anormalidades menstruales y hormonales en esta población específica.⁽²⁹⁾

Consistentemente, la pérdida de peso mediante modificación del estilo de vida (que incluye guía dietética, actividad física y/o cambio de comportamiento), medicamentos (metformina, orlistat, incretínomiméticos) o cirugía bariátrica mejora la resistencia a la insulina, reduciendo el HAO y alivia la gravedad clínica. Se ha comprobado que la cirugía bariátrica produce una pérdida de peso significativa y permanente en los obesos mórbidos y, por lo tanto, puede ser una modalidad de tratamiento eficaz para el SOP.⁽³⁰⁾

La incidencia de SOP puede llegar a disminuir en casi un 40 %, con casi un 50% de mejora en la irregularidad menstrual y un 30% de mejoría en el hirsutismo. Por ello se pueden hacer argumentos válidos a favor y en contra de la inclusión del SOP como una indicación para la cirugía bariátrica. En Canadá, las indicaciones actuales para cirugía bariátrica incluyen pacientes con IMC \geq 40 kg / m² o IMC \geq 35 kg / m² con condiciones comórbidas en combinación con una evaluación adecuada del estado de salud mental del candidato quirúrgico, historial de pérdida de peso y comprensión del procedimiento

Teniendo en cuenta los efectos del SOP sobre la resistencia a la insulina y la similitud con el síndrome metabólico, el SOP podría considerarse una comorbilidad de la obesidad.

Esto permitiría a cualquier persona con un IMC \geq 35 y SOP ser un candidata quirúrgica legítima.⁽³⁰⁾

Sin embargo, la modificación del estilo de vida es la terapia de primera línea para las mujeres con sobrepeso y/o obesidad junto con el ejercicio ya que promueve varios beneficios en el estado de salud de las mujeres con SOP.⁽³¹⁾

Aunado a esto, la pérdida de peso inducida por la restricción calórica dietética puede promover percepciones positivas, particularmente para una mayor mejora de la vida y un esfuerzo físico reducido.⁽³¹⁾

El entrenamiento con ejercicio aeróbico aumenta la modulación vagal y disminuye la modulación simpática en mujeres con sobrepeso u obesidad con SOP. Esto resalta la importancia de la sostenibilidad del ejercicio más allá de la intervención inicial, y que las respuestas afectivas positivas al ejercicio pueden ser clave para su uso exitoso en la terapia a largo plazo en mujeres con sobrepeso con SOP y más ampliamente en la obesidad. Puede ser más beneficioso enfocarse en abordar las barreras para hacer ejercicio al comienzo de una intervención en el estilo de vida, con un cambio en el enfoque a los beneficios y el disfrute durante la última mitad del programa para promover la adherencia continua.⁽³¹⁾

Dentro del enfoque farmacológico, según las pautas actuales, la metformina está indicada en pacientes con SOP en algunos escenarios para mejorar la fertilidad, así como para el control de la irregularidad menstrual si las mujeres no pueden tomar ACO y en la prediabetes coexistente o DM2, donde la modificación del estilo de vida falla. La metformina aumenta la sensibilidad a la insulina al disminuir la gluconeogénesis, la lipogénesis y mejora la captación de glucosa en el hígado, el músculo esquelético, el tejido adiposo y los ovarios. En el SOP, la metformina reduce la resistencia a la insulina e inhibe la producción de andrógenos ováricos a través de los efectos sobre la proteína reguladora de la esteroidogénesis aguda y la 17 α -hidroxilasa.

Mientras que la mayoría de los fármacos aprobados contra la obesidad están contraindicados en mujeres en edad reproductiva, la metformina tiene relativamente pocos efectos secundarios, tiene datos de seguridad a largo plazo y es de bajo costo.⁽³⁰⁾ En general, los datos respaldan que la terapia temprana con metformina puede mejorar el estado de la inflamación crónica en mujeres con SOP al mostrar una disminución significativa de los niveles séricos de PCR-u, especialmente en mujeres obesas.⁽³²⁾

Un objetivo prometedor de una terapia novedosa es relacionado con el tejido adiposo marrón (TAM) que desacopla la fosforilación oxidativa y en el proceso libera energía calórica almacenada en forma de calor. Su potencial terapéutico se planea como una "panacea metabólica" antiglicémica, antilipémica e inductora de la pérdida de peso, sin embargo se necesita mucha investigación antes de que las terapias relacionadas con el TAM estén disponibles.⁽³³⁾

CONCLUSIONES

El síndrome de ovario poliquístico es un trastorno heterogéneo con una elevada prevalencia. El diagnóstico de SOP es importante debido a que identifica riesgos

metabólicos y cardiovasculares así como la capacidad reproductiva de estas pacientes. Lo anterior implica que las pacientes en las cuales se establece el diagnóstico de SOP deben ser informadas y educadas respecto a su patología, deben ser diagnosticadas y tratadas oportunamente y deben ser controladas en forma prolongada. El abordaje y manejo de la paciente con SOP debe de efectuarse de forma integral, y enfocando el tratamiento a los factores clínicos prevaecientes en la manifestación de la enfermedad y a la etapa de vida reproductiva de la mujer.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vassilatou E. Nonalcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014;20(26):8351-63. Citado en PubMed: PMID: 25024594.
2. Spritzer PM. Polycystic ovary syndrome: reviewing diagnosis and management of metabolic disturbances. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(2):182-7. Citado en PubMed: PMID:24830595.
3. Cirik DA, Dilbaz B. What do we know about metabolic syndrome in adolescents with PCOS? *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2014;15(1):49-55. Citado en PubMed: PMID:24790517.
4. Barthelmess EK, Naz RK. Polycystic ovary syndrome: current status and future perspective. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2014;6:104-19. Citado en PubMed: PMID:24389146.
5. Vázquez-Bañuelos A, Delgado-Martínez A, Fuentes-Gómez C, et al. Síndrome de Ovario Poliquístico. *Rev Medicina Clín [Internet]*.2018 [citado 03/03/2018]; (2):2. Disponible en: <https://medicinaclinica.org/index.php?journal=rmc>
6. McCartney CR, Marshall JC. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med*. 2016;375(1):54-64. Citado en PubMed: PMID: 27406348.
7. Rosenfield RL. Hirsutism. *N Engl J Med*. 2005;353(24):2578-88. Citado en PubMed: PMID: 16354894.
8. Dumesic DA, Oberfield SE, 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. Citado en PubMed: PMID: 26426951.
9. 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. Citado en PubMed: PMID: 23065822.

10. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, 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. *Endocr Pract.* 2015;21(12):1415-426. Citado en PubMed: PMID: 26642102.
11. Falsetti L, Gambera A, Andrico S, et al. Acne and hirsutism in polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine-metabolic and ultrasonographic differences. *Gynecol Endocrinol.* 2002;16(4):275-84. Citado en: PubMed: PMID: 12396556.
12. Ebrahimi-Mamaghani M, Saghafi-Asl M, Pirouzpanah S, et al. Association of insulin resistance with lipid profile, metabolic syndrome, and hormonal aberrations in overweight or obese women with polycystic ovary syndrome. *J Health Popul Nutr.* 2015;33(1):157-67. Citado en PubMed: PMID: 25995732.
13. Dagogo-Jack S, Al-Ali N, Qurttom M. Augmentation of bone mineral density in hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(9):2821-5. Citado en PubMed: PMID: 9284703.
14. Hyderali B, Mala K. Oxidative stress and cardiovascular complications in polycystic ovarian syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;191:15-22. Citado en PubMed: PMID: 26066290.
15. Glintborg D, Sidelmann JJ, Altinok ML, et al. Increased thrombin generation in women with polycystic ovary syndrome: A pilot study on the effect of metformin and oral contraceptives. *Metabolism.* 2015;64(10):1272-8. Citado en PubMed: PMID: 26194691.
16. Bui HN, Sluss PM, Hayes FJ, et al. Testosterone, free testosterone, and free androgen index in women: Reference intervals, biological variation, and diagnostic value in polycystic ovary syndrome. *Clin Chim Acta.* 2015;450:227-32. Citado en PubMed: PMID: 26327459.
17. O'Reilly MW, Taylor AE, Crabtree NJ, et al. Hyperandrogenemia predicts metabolic phenotype in polycystic ovary syndrome: the utility of serum androstenedione. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):1027-36. Citado en PubMed: PMID: 24423344.
18. Janse F, Eijkemans MJ, Goverde AJ, et al. Assessment of androgen concentration in women: liquid chromatography-tandem mass spectrometry and extraction RIA show comparable results. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(6):925-33. Citado en PubMed: PMID: 21969522.
19. Pizzi R, Centeno I, Fung L, et al. Niveles de hormona antimülleriana en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2015;75:250-59.
20. Checa Vizcaíno MA, Espinós Gómez J, Matorras Weining R. Síndrome del ovario poliquístico. España: Editorial Médica Panamericaba; 2006.
21. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus Workshop Group. Revised 2003 Consensus on diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81(1):19-25. Citado en PubMed: PMID: 14711538.

22. Spritzer P. Polycystic Ovary Syndrome: reviewing diagnosis and management of metabolic disturbances: *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014;58(2):182-87. Citado en PubMed: PMID: 24830595.
23. Dewailly D, Lujan M, Carmina E, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from Androgen Excess and Polycystic Ovaria Syndrome Society. *Human Reproduction Update* 2014;20(3):334-52. Citado en PubMed: PMID: 24345633.
24. Witchel SF, Oberfield S, Rosenfield RL, et al. The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome during Adolescence. *Horm Res Paediatr* 2015;83:376-89. Citado en PubMed: PMID: 25833060.
25. Wang R, Kim B V, Van Wely M, et al. Treatment strategies for women with WHO group II anovulation: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2017;j138. Citado en PubMed: PMID: 28143834.
26. Hamilton-Fairley D, Taylor A. Anovulation. *BMJ.* 2003;327(7414):546-49. Citado en PubMed: PMID: 12958117.
27. Kobelt G, Phillips G, Jenny Berg JE. The burden of multiple sclerosis 2015: Methods of data collection, assessment and analysis of costs, quality of life and symptoms. *Mult Scler J.* 2017;23(2s):153-56. Citado en PubMed: PMID: 28643592.
28. Amiri M, Kabir A, Nahidi F, et al. Effects of combined oral contraceptives on the clinical and biochemical parameters of hyperandrogenism in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Contracept Reprod Heal Care.* 2018;23(1):64-77. Citado en PubMed: PMID: 29457756.
29. Pergialiotis V, Trakakis E, Chrelias C, et al. The impact of mild hypercholesterolemia on glycemic and hormonal profiles, menstrual characteristics and the ovarian morphology of women with polycystic ovarian syndrome. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2018;34(3):1-6. Citado en PubMed: PMID: 29596052.
30. Skubleny D, Switzer NJ, Gill RS, et al. The Impact of Bariatric Surgery on Polycystic Ovary Syndrome: a Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg.* 2016;26(1):169-76. Citado en PubMed: PMID: 26431698.
31. Thomson RL, Buckley JD, Brinkworth GD. Perceived exercise barriers are reduced and benefits are improved with lifestyle modification in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: A randomised controlled trial. *BMC Womens Health.* 2016;16(1). Citado en PubMed: PMID: 26960762.
32. Wang J, Zhu L, Hu K, et al. Effects of metformin treatment on serum levels of C-reactive protein and interleukin-6 in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis: A PRISMA-compliant article. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(39):e8183. Citado en PubMed: PMID: 28953677.

33. Barber TM, Dimitriadis GK, Andreou A, et al. Polycystic ovary syndrome: insight into pathogenesis and a common association with insulin resistance. Clin Med (Northfield Il). 2015;15(Suppl_6):s72-s76.Citado en PubMed: PMID: 26634686.

Conflicto de intereses:

El autor declara que no existen conflictos de intereses.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Balceiro Batista L, Inda Pichardo D, Garay Crespo MI, Álvarez Escobar M del C, Domínguez Suárez N, Quiñones Berrío A. Síndrome de ovarios poliquísticos. Entidad que demanda diagnóstico temprano. Rev Méd Electrón [Internet]. 2019 Jul-Ago [citado: fecha de acceso];41(4). Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/2961/4389>