

SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO: DIAGNÓSTICO EN LA ADOLESCENCIA

POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: DIAGNOSIS DURING ADOLESCENCE

DRA. PAULINA M. MERINO (1,2), DRA. CAROLINA SCHULIN-ZEUTHEN P. (1), DRA. GIGLIOLA CANNONI B. (1,3),
DRA. CAROLINA CONEJERO R. (1)

1. Ginecología de la Adolescencia. Departamento de Obstetricia y Ginecología. Clínica Las Condes.
2. Instituto de Investigaciones Materno-Infantil. Universidad de Chile.
3. Departamento de Obstetricia y Ginecología, Campus Occidente, Escuela de Medicina, Universidad de Chile.

Email: pmerino@clinicalascondes.cl

RESUMEN

La sospecha de Síndrome de Ovario Poliquístico es un motivo de consulta frecuente durante la adolescencia, esto probablemente está dado por la sobreposición de las características fisiológicas de este período con los criterios diagnósticos tradicionalmente usados para definir este síndrome, tales como ciclos menstruales irregulares, hiperandrogenismo y morfología ecográfica de ovario poliquístico. Es por esto que parece importante discutir si los criterios diagnósticos de Síndrome de Ovario Poliquístico aplicados en mujeres adultas pueden extrapolarse a los primeros años postmenarquia. En este artículo se discute el diagnóstico de Síndrome de Ovario Poliquístico en la adolescencia, sus controversias y su manejo.

Palabras clave: Síndrome de ovario poliquístico, hiperandrogenismo, ciclo menstrual, anovulación, morfología de ovario poliquístico.

SUMMARY

The suspicion of polycystic ovary syndrome is a common complaint during adolescence, and is probably given by the overlap of physiological characteristics of this period of life with the diagnostic criteria traditionally used to define this syndrome, such as irregular menstrual cycles, hyperandrogenism and polycystic ovarian morphology. This is why it seems important to discuss whether these diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome in adults

can be extrapolated to the early years postmenarche. This article will discuss the diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescence, their controversies and their management.

Key words: Polycystic ovary syndrome, hyperandrogenism, menstrual cycle, anovulation, polycystic ovarian morphology.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) es un trastorno endocrino metabólico que afecta entre el 5 y 7% de las mujeres en edad reproductiva. Es frecuente que su diagnóstico se realice en la adolescencia tardía, pero su sospecha puede comenzar en los primeros años de edad reproductiva. La prevalencia de este trastorno en la adolescencia se desconoce, pues sus síntomas y signos suelen sobreponerse a los cambios fisiológicos que caracterizan a esta edad (1,2). En el presente artículo se revisa la definición de SOP, las dificultades para el diagnóstico durante la adolescencia, los factores predisponentes y se realiza una aproximación inicial al enfoque diagnóstico y terapéutico.

DEFINICIÓN

En 1935 Irvin Stein y Michael Leventhal describieron por primera vez este síndrome en siete mujeres adultas con amenorrea, hirsutismo, obesidad y con hallazgo de degeneración quística ovárica bilateral al momento de la cirugía (3). Posteriormente, se describieron distintas manifestaciones asociadas a este síndrome, lo cual llevó a grupos de expertos a intentar establecer una definición del fenotipo y que fuera

práctica desde el punto de vista clínico. Es así que la definición del SOP en la mujer adulta se basa en las clasificaciones diagnósticas derivadas de los consensos, conocidos como NIH, Rotterdam y de la Sociedad de Exceso de Andrógenos (4-7). Fue este último consenso que determinó una definición basada en la evidencia científica. Estas clasificaciones postulan a la disfunción ovulatoria, el hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico y el aspecto ecográfico de los ovarios (Morfología de Ovario Poliquístico, MOP) como elementos diagnósticos para definir esta entidad, dando origen a numerosos fenotipos (tabla 1) (8,9).

El mayor riesgo metabólico y cardiovascular a largo plazo, característico de este síndrome, se ha documentado en aquellas pacientes con exceso de andrógenos, por lo tanto, el diagnóstico de SOP requeriría la presencia de hiperandrogenismo, como lo determinó la Sociedad de Exceso de Andrógenos en 2006.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN LA PACIENTE ADOLESCENTE

La disfunción ovulatoria, el hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico y el aspecto ecográfico de los ovarios (MOP) son criterios postulados como manifestaciones del SOP en base a estudios realizados en mujeres adultas. Durante la adolescencia, estas características descritas se pueden sobreponer a los cambios fisiológicos relacionados al proceso de maduración del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, lo que genera mucha controversia acerca de su utilidad en el diagnóstico de SOP en la paciente durante sus primeros años postmenarquia.

A continuación se analiza cada uno de estos tres pilares diagnósticos, discutiendo su validez como criterios diagnósticos en la adolescente.

1. Disfunción ovulatoria

La disfunción ovulatoria en mujeres adultas es definida por ciclos de más de 35 días y anovulación determinada por medición de progesterona entre los días 20 y 24 (10).

Esta definición no es aplicable al grupo de las adolescentes, ya que dentro de los primeros cinco años postmenarquia hay una variabilidad mayor en la ciclicidad menstrual. Durante este período, los ciclos menstruales pueden durar entre 21 y 45 días (11,12). Posteriormente se van haciendo cada vez más regulares, reflejando una mayor tasa de ciclos ovulatorios. Un estudio en adolescentes chilenas describió un ciclo promedio de $45,4 \pm 24,8$ días de duración con un 25% de ciclos ovulatorios en el primer año postmenarquia. Al tercer y cuarto año postmenarquia, la duración del ciclo fue de $32,6 \pm 5,1$ y $32,2 \pm 4,7$ días, respectivamente, con tasas ovulatorias de 37 y 45%, respectivamente (13). Por la gran variabilidad en la longitud de los ciclos y la anovulación fisiológica en los primeros años de edad ginecológica, no se sugiere medir progesterona en fase lútea en adolescentes.

Por lo tanto, se sugiere sospechar disfunción ovulatoria en las adolescentes cuando presenta ciclos persistentemente más largos que 45 días dentro de los primeros cinco años postmenarquia.

2.- Hiperandrogenismo (HA)

El hiperandrogenismo corresponde a las manifestaciones clínicas por exceso de andrógenos, lo que puede deberse a mayores niveles circulantes de andrógenos (hiperandrogenemia) o a una mayor sensibilidad de los receptores androgénicos a niveles normales de estas hormonas en sangre. El HA es el signo cardinal en el SOP.

El signo más específico de HA clínico es el hirsutismo, el cual es definido como la presencia de pelo terminal en zonas dependientes de andrógenos (labio superior, mentón, espalda alta y baja, cara anterior del tórax, abdomen alto y bajo, brazos y muslos), con un puntaje de Ferriman-Gallwey sobre percentil 95 para la población en estudio (14). Esto corresponde a un puntaje mayor o igual a ocho en la población europea; sobre seis en mujeres chilenas (15); y mayor a tres en pacientes chinas (16). Es importante realizar la distinción con hipertrichosis, que es frecuente en niñas y adolescentes y se diferencia por el tipo de pelo y su distribución anatómica (17). La hipertrichosis que corresponde a un vello largo y fino, no se considera una manifestación de exceso de andrógenos.

El acné, signo muy frecuente en adolescentes y a menudo transitorio, no debería ser considerado como HA, a excepción del acné severo y/o persistente, comedones en niñas prepúberes, falta de respuesta a tratamientos sistémicos y reaparición posterior a uso de retinoides (18).

La alopecia androgénica no es considerada como un criterio diagnóstico de HA por el último consenso. Sólo un 5% de las mujeres con hiperandrogenismo presenta alopecia (19) y es un signo clínico infrecuente en este grupo de mujeres jóvenes y adolescentes. Cuando no se asocia a hirsutismo o acné es un signo inespecífico y puede tener otras etiologías, siendo la alopecia areata la causa más frecuente en población pediátrica (20).

El problema en definir HA bioquímico en la adolescencia es que en la pubertad los niveles de andrógenos aumentan respecto al período prepuberal en forma fisiológica. Existe un aumento en la producción de andrógenos adrenales, una disminución en la SHBG aumentando el índice de andrógenos libres, entre otros. Además, no existen valores de corte para definir hiperandrogenismo de laboratorio en adolescentes, por lo que se utilizan los de mujeres adultas (21).

Se sugiere sospechar HA en adolescentes con hirsutismo progresivo. En acné severo se sugiere estudiar exceso de andrógenos y de las otras manifestaciones del SOP y no considerarlo como un hallazgo específico único.

3.- Morfología de Ovario Poliquístico (MOP)

MOP se define como la presencia de 12 o más folículos de 2 a 9 mm de diámetro (folículos antrales) y/o un volumen ovárico mayor a 10 ml en uno o ambos ovarios. No se considera el aspecto subjetivo de ovarios poliquísticos, la distribución folicular y tampoco el aspecto del estroma. Recientes estudios cuestionan la presencia de más de 12 folículos como

TABLA 1. CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO DE SOP, SEGÚN LAS DIFERENTES CLASIFICACIONES PUBLICADAS

DEFINICIÓN	CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	FENOTIPOS POSIBLES	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	HIPERANDROGENISMO CLÍNICO	HIPERANDROGENISMO BIOQUÍMICO	MORFOLOGÍA DE OVARIO POLIQUÍSTICO	REF.
NIH	Requiere la presencia simultánea de: 1) Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico 2) Trastorno menstrual	1) Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico +trastorno menstrual	Hiperplasia suprarrenal congénita, tumores secretores de andrógenos, Síndrome de <i>Cushing</i> e hiperprolactinemia	Hirsutismo, alopecia, acné	1) Testosterona total 2) Testosterona libre 3) Androstenediona 4) DHEAS	No incluida	4
Rotterdam	Requiere la presencia de al menos dos de los siguientes criterios: 1) Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico 2) Anovulación 3) Morfología de Ovario Poliquístico (MOP)	1) Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico + anovulación 2) Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico + anovulación más MOP 3) Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico + MOP 4) Anovulación más MOP	Hiperplasia suprarrenal congénita, tumores secretores de andrógenos, Síndrome de <i>Cushing</i>	Hirsutismo, acné y ¿alopecia androgénica?	1) Índice de andrógenos libres 2) Testosterona total 3) DHEAS	Por lo menos un ovario que tenga: 1) 12 o más folículos (2-9 mm de diámetro) o 2) Volumen mayor de 10 ml	5
Sociedad de Exceso de Andrógenos (AES)	Requiere la presencia de hiperandrogenismo, clínico o bioquímico y alguno de los siguientes criterios: 1) Oligo-anovulación o 2) Morfología de ovario poliquístico	1) Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico + oligo-anovulación 2) Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico + oligo-anovulación + MOP 3) Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico más MOP	Hiperplasia suprarrenal congénita, neoplasias secretores de andrógenos, uso o abuso de drogas androgénicas/anabólicas, Síndrome de Resistencia insulínica severa, disfunción tiroidea, Síndrome de <i>Cushing</i> e hiperprolactinemia	Hirsutismo	1) Índice de andrógenos libres o testosterona libre 2) Testosterona total 3) DHEAS 4) Androstenediona	Por lo menos un ovario que tenga: 1) 12 o más folículos (2-9 mm de diámetro) o 2) Volumen mayor de 10 ml	6
AES Task Force MOP						Por lo menos un ovario que tenga: 1) Más de 25 folículos (2-9mm de diámetro) 2) Volumen mayor de 10ml	7

Modificada de Ethel Codner and Héctor F. Escobar-Morreale. Hyperandrogenism and Polycystic Ovary Syndrome in Women with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007; 92: 1209–1216; y de Merino P., Schulin-Zeuthen C. and Codner E.: [Current diagnosis of polycystic ovary syndrome: expanding the phenotype but generating new questions]. *Rev Med Chil* 2009; 137: 1071-80.

patológicos, sugiriendo aumentar el recuento a 25 folículos antrales por ovario al hacer la ecografía con los nuevos equipos disponibles, cuya resolución sea mayor o igual a 8MHz. Esta nueva sugerencia de la Sociedad de Exceso de Andrógenos sugiere mantener el criterio de volumen ovárico mayor o igual en 10 ml como criterio de MOP (7).

La controversia de extrapolar este criterio a adolescentes, es que la sensibilidad y especificidad de estos puntos de corte para volumen y recuento folicular como diagnóstico de SOP fueron definidos en mujeres adultas y con ecografía por vía transvaginal (22). Es importante recordar que en adolescentes no hay series grandes que definan el volumen ovárico y recuento folicular normal por vía transabdominal, que es la vía de elección para este grupo de pacientes, lo que adicionalmente puede dificultar la visualización y conteo de los folículos. La prevalencia de MOP en adultas con SOP es de un 90-100%, pero en adolescentes se ha discutido que se trate de un hallazgo fisiológico. Con los Criterios de Rotterdam para definir MOP, se realizó un longitudinal en adolescentes sanas entre dos y cinco años postmenarquia, el cual mostró que este patrón ecográfico está presente entre un 33-40% de las adolescentes a los dos, tres y cuatro años postmenarquia. En las pacientes que se siguieron hasta los cinco años de edad ginecológica, MOP había desaparecido (23).

Numerosos estudios han evaluado la utilidad de la hormona antimülleriana (AMH) como marcador de MOP en pacientes adultas con SOP. Se ha buscado correlacionar los niveles de esta hormona producida por las células de la granulosa con el número de folículos antrales pequeños (2 a 5 mm) (24, 25). En Chile, un estudio en adolescentes sanas con ciclos menstruales regulares y sin hiperandrogenismo, las adolescentes con MOP presentaron niveles más elevados de AMH respecto a niñas sin este patrón ecográfico (26).

Por lo tanto, una ecografía alterada aislada, sin otros elementos clínicos, no debiera ser empleada como diagnóstico de SOP en la adolescencia. Los ovarios "multiquísticos" o "multifoliculares", definidos por la presencia de más de seis folículos entre 4-10 mm y estroma normal, pueden corresponder a un hallazgo frecuente durante la pubertad, motivo por el que este término no debe ser confundido con MOP.

FACTORES PREDISPONENTES

Se ha propuesto que SOP podría comenzar en la vida intrauterina (27). Estudios chilenos en hijas de mujeres con este síndrome han mostrado niveles de AMH elevados y un perfil metabólico adverso similar al que se ve en SOP en estas niñas, sugiriendo un rol de la exposición prenatal a andrógenos (28-30).

Otros factores predisponentes de SOP son obesidad e insulinorresistencia (31). El bajo peso al nacer y el uso de ciertos fármacos predispone, pero no determina, el desarrollo de este síndrome.

Estudios que evalúan la asociación entre obesidad e hiperandrogenismo en la infancia y pubertad, muestran que el Índice de Masa Corporal se

relaciona directamente con mayores niveles de testosterona total y libre y menores niveles de SHBG (32). Un estudio en adolescentes obesas, el grupo con síndrome metabólico tiene niveles mayores de testosterona y DHEAS comparado con aquellas sin síndrome metabólico (33).

La insulinorresistencia ha sido implicada en la fisiopatología de SOP, ya que se ha relacionado con un aumento en la secreción de andrógenos por las células de la teca y una menor producción hepática de su hormona transportadora (SHBG). La evaluación de IR mediante medición de insulina y HOMA, no forman parte de los criterios diagnósticos de SOP, ni en la mujer adulta ni en las adolescentes. Además, en la adolescencia, existe un grado de IR fisiológica con niveles de insulinemia más altos que los descritos en las adultas (31).

ENFOQUE DE LA PACIENTE ADOLESCENTE CON SOSPECHA DE SOP

El diagnóstico de SOP en la adolescencia debería realizarse basándose en los criterios clásicos de alteraciones menstruales e hiperandrogenismo (1,2,34). Es importante además evaluar los aspectos metabólicos que a menudo lo acompañan para un manejo adecuado de esta entidad. Debe realizarse una anamnesis que incluya los antecedentes médicos personales, antecedentes del desarrollo puberal (telarquia, pubarquia, menarquia), antecedentes perinatales (peso de nacimiento, edad gestacional), historia menstrual actual (calendario menstrual), ingesta de medicamentos, antecedentes familiares y hábitos de vida (alimentación y actividad física).

El examen físico debe incluir antropometría, la distribución de la grasa corporal, la medición de presión arterial. Se deben buscar signos de HA, evaluando la Escala de Ferriman para consignar hirsutismo; evaluar el grado de acné, la presencia de acantosis o estrías. En el examen abdominal, se debe evaluar la presencia de tumores palpables abdominales o pelvianos y en la inspección genital, hay que buscar signos de virilización como clitoromegalia.

En el estudio de laboratorio se debe medir testosterona total, SHBG, androstenediona, DHEAS, 17-hidroxiprogesterona, prolactina, TSH y perfil lipídico. La medición de cortisol libre urinario se sugiere en los casos de sospecha clínica de Síndrome de Cushing. Los exámenes hormonales se deben realizar en fase folicular precoz (días 3 a 5 del ciclo), en ayunas y antes de las 9 am. No se recomienda la medición de testosterona libre en estas pacientes, dado que las técnicas que se utilizan en el laboratorio clínico habitual tienen alta variabilidad y no son confiables.

La ecografía ginecológica debe realizarse en fase folicular precoz. La vía de elección es abdominal en las niñas sin actividad sexual y transvaginal en las adolescentes que ya han iniciado relaciones sexuales.

El estudio estará enfocado a confirmar el hiperandrogenismo, evaluar presencia de complicaciones metabólicas y descartar otras fuentes productoras de andrógenos, como tumores virilizantes ováricos o

suprarrenales y otras endocrinopatías como hiperplasia suprarrenal congénita, Síndrome de Cushing, acromegalia, HAIR-AN o trastornos tiroideos.

Se sugiere que sólo en los casos de disfunción menstrual asociada a hiperandrogenismo, sospechar SOP. En las pacientes con alteraciones menstruales sin manifestaciones de exceso de andrógenos, se debe realizar un estudio destinado a descartar otras causas frecuentes de alteraciones menstruales en la adolescencia, como son las causas centrales que incluyen amenorrea hipotalámica asociada a trastornos de alimentación, deportes de alto rendimiento, o alteraciones funcionales por inmadurez del eje, agravados por el *stress* o gonadales no SOP, tales

como falla ovárica prematura de origen autoinmune o secundario a tratamientos oncológicos, entre otros.

CONCLUSIÓN

Es importante no asignar precozmente el diagnóstico de SOP en la paciente adolescente, ya que puede llevar a tratamientos innecesarios y preocupación excesiva acerca de las consecuencias que este trastorno puede determinar en la vida adulta. Sin embargo, debe realizarse un seguimiento acucioso los primeros cinco años postmenarquia, ya que la evolución de los síntomas y signos confirmará el diagnóstico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(3):201 e1-5.
2. Merino PM, Codner E, Cassorla F. A rational approach to the diagnosis of polycystic ovarian syndrome during adolescence. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2011;55(8):590-8.
3. Stein I, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol*. 1935;29:181-91.
4. Zawadzky J, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, ed. *Polycystic ovary syndrome*. Boston: Blackwell Scientific. 1992:377-84.
5. 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. *Fertility and sterility*. 2004;81(1):19-25.
6. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, 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.
7. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Human reproduction update*. 2014;20(3):334-52.
8. Merino P, Schulin-Zeuthen C, Codner E. [Current diagnosis of polycystic ovary syndrome: expanding the phenotype but generating new questions]. *Rev Med Chil*. 2009;137(8):1071-80.
9. Codner E, Escobar-Morreale HF. Clinical review: Hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(4):1209-16.
10. Fraser IS, Critchley HO, Munro MG, Broder M. Can we achieve international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding? *Human reproduction*. 2007;22(3):635-43.
11. Diaz A, Laufer MR, Breech LL. Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. *Pediatrics*. 2006;118(5):2245-50.
12. ACOG Committee Opinion No. 349, November 2006: Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. *Obstet Gynecol*. 2006;108(5):1323-8.
13. Codner E, Eyzaguirre FC, Iniguez G, Lopez P, Perez-Bravo F, Torrealba IM, et al. Ovulation rate in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Fertility and sterility*. 2011;95(1):197-202, e1.
14. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Human reproduction update*. 2010;16(1):51-64.
15. Tellez R, Frenkel J. [Clinical evaluation of body hair in healthy women]. *Rev Med Chil*. 1995;123(11):1349-54.

16. Welt CK, Arason G, Gudmundsson JA, Adams J, Palsdottir H, Gudlaugsdottir G, et al. Defining constant versus variable phenotypic features of women with polycystic ovary syndrome using different ethnic groups and populations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4361-8.
17. Gryngarten M, Bedecarras P, Ayuso S, Bergada C, Campo S, Escobar ME. Clinical assessment and serum hormonal profile in prepubertal hypertrichosis. *Horm Res.* 2000;54(1):20-5.
18. Slayden SM, Moran C, Sams WM, Jr., Boots LR, Azziz R. Hyperandrogenemia in patients presenting with acne. Fertility and sterility. 2001;75(5):889-92.
19. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):453-62.
20. Gonzalez ME, Cantatore-Francis J, Orlow SJ. Androgenetic alopecia in the paediatric population: a retrospective review of 57 patients. *Br J Dermatol.* 2010;163(2):378-85.
21. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(2):405-13.
22. Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Human reproduction update.* 2003;9(6):505-14.
23. Codner E, Villarreal C, Eyzaguirre FC, Lopez P, Merino PM, Perez-Bravo F, et al. Polycystic ovarian morphology in postmenarcheal adolescents. Fertility and sterility. 2011;95(2):702-6 e1-2.
24. Pigny P, Jonard S, Robert Y, Dewailly D. Serum anti-Mullerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(3):941-5.
25. Visser JA, de Jong FH, Laven JS, Themmen AP. Anti-Mullerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction.* 2006;131(1):1-9.
26. Villarreal C, Merino PM, Lopez P, Eyzaguirre FC, Van Velzen A, Iniguez G, et al. Polycystic ovarian morphology in adolescents with regular menstrual cycles is associated with elevated anti-Mullerian hormone. *Human reproduction.* 2011;26(10):2861-8.
27. Franks S. Adult polycystic ovary syndrome begins in childhood. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2002;16(2):263-72.
28. Sir-Petermann T, Maliqueo M, Angel B, Lara HE, Perez-Bravo F, Recabarren SE. Maternal serum androgens in pregnant women with polycystic ovarian syndrome: possible implications in prenatal androgenization. *Human reproduction.* 2002;17(10):2573-9.
29. Crisosto N, Codner E, Maliqueo M, Echiburu B, Sanchez F, Cassorla F, et al. Anti-Mullerian hormone levels in peripubertal daughters of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(7):2739-43.
30. Sir-Petermann T, Codner E, Perez V, Echiburu B, Maliqueo M, Ladron de Guevara A, 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.
31. Hernandez MI, Mericq V. Chapter 21: Polycystic Ovarian Syndrome. *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology*, 6th edition 2010; Edited by C. Brook, P. Clayton, R. Brown. © 2009 Blackwell Publishing.:559-70.
32. McCartney CR, Prendergast KA, Chhabra S, Eagleson CA, Yoo R, Chang RJ, et al. The association of obesity and hyperandrogenemia during the pubertal transition in girls: obesity as a potential factor in the genesis of postpubertal hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(5):1714-22.
33. de Sousa G, Brodoski C, Kleber M, Wunsch R, Reinehr T. Association between androgens, intima-media thickness and the metabolic syndrome in obese adolescent girls. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72(6):770-4.
34. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertility and sterility.* 2012;97(1):28-38 e25.

Las autoras declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.