



Síndrome de ovario poliquístico e infertilidad

Polycystic ovary syndrome and infertility

Paula Sofía Vanhauwaert^{a,b,c}✉

^a Profesor Asistente del Departamento de Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Santiago de Chile. Santiago, Chile.

^b Unidad de Endocrinología Ginecológica, Clínica Alemana de Santiago. Santiago, Chile.

^c Presidente de la Sociedad Chilena de Endocrinología Ginecológica. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 25 05 2020.

Aceptado: 25 11 2020.

Palabras clave:

Síndrome Ovario
Poliquístico;
Infertilidad;
Hiperandrogenismo;
Anovulación; Insulino
Resistencia.

Key words:

Polycystic Ovary
Syndrome; Infertility;
Hyperandrogenism;
Anovulation; Insulin
Resistance.

RESUMEN

Una de las manifestaciones del síndrome de ovario poliquístico (SOP) es la infertilidad, y hoy es la primera causa de infertilidad por anovulación, representando aproximadamente el 80% de los casos. Las alteraciones del SOP en su mayoría son tratables y el diagnóstico temprano de las pacientes mejora su pronóstico reproductivo. Pese a su alta incidencia e importancia, los mecanismos fisiopatológicos del SOP aún son relativamente desconocidos. Recientemente se han publicado recomendaciones internacionales basadas en evidencia para su tratamiento.

SUMMARY

Infertility is one of the main manifestations of the polycystic ovary syndrome (PCOS), and to day PCOS is the main cause of anovulatory infertility accounting for 80% of the cases. The majority of PCOS causes of infertility are treatable, and early diagnosis improves the patient's fertility outcome. In spite of its incidence and importance, the physiopathological mechanisms of PCOS are still relatively unknown. Recently an international evidence base recommendation for treatment have been published.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: dra.paula@outlook.es

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2020.11.005>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2019 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



INTRODUCCIÓN

El SOP es un conjunto de manifestaciones clínicas que pueden tener un origen fisiopatológico diverso. Esto hace difícil su estudio, diagnóstico, tratamiento y evaluación de sus repercusiones. Por lo mismo, aún no existe un consenso universalmente aceptado para su diagnóstico, pero los criterios más utilizados son los propuestos en el Consenso de Rotterdam¹, que señalan que es un diagnóstico de descarte y que se deben cumplir 2 de 3 criterios para su diagnóstico: hiperandrogenismo clínico o de laboratorio; oligo-anovulación; y aspecto poliquístico de los ovarios en el ultrasonido. Aplicando esta definición, dependiendo de la combinación de criterios que presente la paciente, se reconocen 4 fenotipos de SOP. Otras sociedades presentan diferencias, entre ellas, la Sociedad de Exceso de Andrógenos sostiene que el hiperandrogenismo es indispensable para hacer el diagnóstico y el NIH no incluye el aspecto ecográfico de los ovarios en su definición.

Uno de los problemas frecuentes de las pacientes con SOP es la infertilidad. La oligo-anovulación puede estar presente hasta en un 70% de las pacientes afectadas² y hoy el SOP es la causa del 80% de la infertilidad por anovulación. A la fecha no está claro por qué algunas mujeres con SOP ovulan y otras no³. Si bien la oligo-anovulación es la causa más estudiada, existen otras que contribuyen, o por sí solas podrían ser causantes. El objetivo de esta revisión es reunir esta data.

Algunos estudios poblacionales refieren que las mujeres con SOP tienen la misma probabilidad de concebir que las mujeres sanas, sin embargo, lo logran a edades más avanzadas, tienen un menor número de hijos y tienen más probabilidades de necesitar un tratamiento de fertilidad^{4,5}. Estudios de cohorte sugieren que pueden normalizar su función ovulatoria después de los 35 años, probablemente debido los cambios endocrinos propios de esa edad, en que la producción de andrógenos disminuye². Esto no significa que se las deba hacer esperar hasta que aquello ocurra. Si bien no se ha determinado el tiempo que demoran en embarazarse desde que inician exposición, se sabe que mientras antes se realiza el diagnóstico de SOP, mejor es el resultado reproductivo, lo que sugiere que la subfertilidad del SOP es tratable.

Además de la anovulación, se han descrito otras causas de infertilidad. Hay pacientes con SOP que no logran embarazarse mediante inducción de ovulación (IO) y requieren de técnicas de reproducción asistida (TRA) hasta 10 veces más que las mujeres sin SOP⁶. Pacientes SOP que se someten a fertilización *in vitro* (FIV) tienen: un mayor número de ovocitos, pero menos son de buena calidad; menores tasas de fertilización; un aumento en la fragmentación embrionaria; y menores tasas de blastulación y de implantación⁷. Por otra parte, una vez embarazadas, las pacientes con SOP tienen más riesgo

de aborto⁸. Así, la calidad ovocitaria, la receptividad endometrial y otros mecanismos, también se han postulado como factores que influyen en la infertilidad del SOP. Finalmente, en el embarazo, ya sea espontáneo o secundario a un tratamiento, las pacientes con SOP presentan más complicaciones como diabetes gestacional, parto prematuro, restricción del crecimiento intrauterino y preeclampsia^{5,9,10}.

MECANISMOS RELACIONADOS A LA INFERTILIDAD EN EL SOP

Bases genéticas: Madres, padres, hermano/as e hijo/as de pacientes con SOP tienen mayor riesgo de tener SOP o alteraciones fenotípicas y metabólicas relacionadas^{11,12}. Estudios de genes candidatos y de asociación de genoma completo, han descrito más de 19 loci genéticos, la mayoría relacionados a funciones neuroendocrinas, metabólicas y reproductivas^{13,14}. Algunos polimorfismos comunes incluyen: DENND1A, THADA, FSHR, INS-VNTR y LHR.

Epigenética: El patrón de herencia del SOP no es mendeliano y existe evidencia sobre la importancia de la epigenética en su patogénesis. En modelos animales, la exposición a andrógenos en el útero produce alteraciones estructurales y funcionales, similares a las manifestaciones del SOP en humanos^{3,15}.

Disfunción neuroendocrina: Se caracteriza por un aumento en la frecuencia y amplitud de los pulsos de hormona luteinizante (LH), aumentando sus niveles plasmáticos y el índice LH/FSH. La causa de esta disfunción no está clara, se ha postulado una alteración primaria en el generador de pulsos de hormona liberadora de Gonadotropina (GnRh), pero también se ha descrito defectos en el circuito de las kisspeptinas y, más recientemente, ha tomado fuerza la teoría de una alteración de la retroalimentación negativa de estrógenos y progesterona causada por el hiperandrogenismo¹⁶.

Hiperandrogenismo: El aumento en la secreción de LH estimula la producción de andrógenos ováricos, pero, además, células de la Teca (CT) de pacientes con SOP, producen más andrógenos que los controles en respuesta a dicho estímulo y mantienen una hipersecreción persistente *in vitro*, lo que sugiere un defecto intrínseco de ellas¹⁷.

La insulina (hiperinsulinismo), es el estímulo extra ovárico más importante del hiperandrogenismo del SOP. Normalmente estimula la producción de andrógenos en CT, pero en mujeres SOP el estímulo es mayor y sinérgico con el de LH. Por otra parte, la insulina aumenta la biodisponibilidad de IGF-1 y 2, los cuales también estimulan la síntesis de andrógenos ováricos¹⁷. Las CT de mujeres con SOP, ovulatorio y anovulatorio, tienen un defecto genético de la enzima P450c17 (codificado por

el gen CYP17) que causa un aumento de su actividad. La P450c17 juega un rol esencial en la síntesis de andrógenos y también participa en el metabolismo de la glucosa, por lo que se ha postulado que este sólo defecto podría explicar el hiperandrogenismo y la IR del SOP⁸.

Por último, un 15 a 45% de las mujeres con SOP tienen niveles discretamente elevados de andrógenos adrenales (desidroepiandrosterona sulfato, DHEA-S). Al parecer, esto tendría un componente genético y podría deberse a una respuesta adrenal aumentada al estímulo de adrenocorticotropina (ACTH) o a una mayor secreción de ACTH debido a una alteración en su regulación¹⁸.

El exceso de andrógenos estimula el desarrollo de folículos primordiales del ovario¹⁹, y en diversas condiciones fisiopatológicas de la mujer, como la hiperplasia suprarrenal congénita (HSRC), tumores productores de andrógenos y la administración exógena, se observa un incremento similar al del SOP. Por otra parte, el aumento de andrógenos en el fluido folicular altera el desarrollo de la competencia del ovocito, bloqueando el reinicio de la meiosis, promoviendo alteraciones mitocondriales, aumentando el estrés oxidativo y alterando el metabolismo de lípidos dentro del ovocito⁶.

Alteraciones metabólicas: Las pacientes con SOP, independiente de su IMC, tienen hasta un 80% insulino resistencia periférica (IR) e hiperinsulinemia. La hiperinsulinemia induce hiperandrogenismo ovárico y adrenal por varios mecanismos: aumenta la secreción de gonadotropinas, amplifica la acción de las gonadotropinas en el ovario, e inhibe la producción de la proteína ligante de andrógenos (*Sex Hormone Binding Globulin*, SHBG, por sus siglas en inglés) en el hígado, con lo que aumenta la fracción libre y actividad biológica de los andrógenos. Se cree que la causa serían alteraciones de la señalización posreceptor y una disfunción de la célula β -pancreática²⁰.

En células de la granulosa (CG) de mujeres sanas, con SOP ovulatorio y SOP anovulatorio, la presencia de insulina estimula la producción de estradiol (E2) y progesterona (P4). En conjunto con hormona foliculoestimulante (FSH) dicha producción aumenta, pero especialmente en las pacientes con SOP anovulatorio, sugiriendo un rol de la insulina en la esteroidogénesis aumentada de ese fenotipo SOP. En presencia de insulina, la FSH induce la expresión de receptores de LH, interviene en la expresión de genes relacionados con la división celular y regula la expresión de transportadores de glucosa, alterando así el metabolismo energético folicular. Por estos mecanismos, la insulina causa luteinización prematura, arresto folicular e hiperandrogenismo. La baja de peso y la normalización de los niveles de insulina pueden reanudar la ovulación en pacientes con SOP²¹⁻²³.

Alteraciones tempranas del desarrollo folicular: Mediante histología, se ha demostrado que el número total de folículos primordiales es igual en mujeres sanas y con SOP, pero en el SOP hay un aumento de folículos primarios y secundarios detenidos en su desarrollo. Estos folículos en arresto son viables, continúan respondiendo al estímulo con gonadotropinas y mantienen su esteroidogénesis^{24,25}. La causa de estas alteraciones tempranas es multifactorial²⁶⁻²⁷.

Varios factores de crecimiento de la familia del "Transforming Growth Factor-beta" (TGF- β), como la hormona anti-mülleriana (AMH), son necesarios para el crecimiento y desarrollo folicular. La AMH es secretada por CG de folículos pre antrales y antrales pequeños, y ejerce un rol inhibitorio del reclutamiento de los folículos primordiales. En pacientes SOP, la producción de AMH se encuentra disminuida en estas etapas tempranas, favoreciendo el aumento en el pool de folículos en crecimiento, sin embargo, en etapas más avanzadas, su producción aumenta y es mayor que en controles²⁶⁻²⁸.

Otros miembros de la familia del TGF- β como GDF9 y BMP15 también han sido relacionados a la fisiopatología del SOP. Modelos animales SOP, con una reducción de la expresión de estos factores desde la etapa de folículo primario, posteriormente tuvieron oligo-anovulación²⁹. Estudios en tejido ovárico de mujeres SOP versus controles, también demostraron una expresión menor de GDF9 y BMP15³⁰. Por último, se ha descrito la presencia de algunas mutaciones del gen de GDF9 en mujeres con SOP y no en controles³¹.

Detención prematura del desarrollo o arresto folicular:

El incremento característico en la actividad de la secreción pulsátil de GnRH del SOP, y el consiguiente aumento relativo de LH/FSH, podría contribuir a la génesis del arresto folicular. La disminución relativa del estímulo de FSH podría ser insuficiente para la selección folicular.

Algunos estudios *in vitro*, han demostrado una respuesta inapropiada de las CG de pacientes con SOP anovulatorio, las que responden al estímulo con FSH produciendo una mayor cantidad de estrógenos, pero por un menor período de tiempo. Se ha propuesto que la insulina, estrógenos y andrógenos, podrían tener un rol en esta respuesta exagerada, y que los niveles plasmáticos de estrógenos permanentemente elevados, mediante retroalimentación negativa a la secreción de FSH, perpetúan el ciclo. Incluso cuando se produce el arresto y la degeneración del folículo, las CG persisten activas¹⁷.

Una luteinización prematura también pudiese ser causante del arresto folicular. Las CG responden al estímulo con LH incluso en los folículos antrales pequeños³². Como ya se mencionó, la expresión del receptor de LH está aumentada en la granu-

losa de pacientes con SOP, lo que puede ser secundario a la hiperinsulinemia o hiperandrogenemia. *In vitro*, la secreción de P4 en respuesta al estímulo con LH, está individualmente aumentada²⁶.

En pacientes con SOP se han encontrado concentraciones plasmáticas de AMH hasta 18 veces mayores que en controles. Además, estos niveles son más altos en las pacientes con SOP anovulatorio que ovulatorio²⁸. Fisiológicamente, la AMH bloquea la secreción de FSH hipotalámica y la acción de aromatasa ovárica, impidiendo la ovulación multifolicular en mujeres sanas, pero, por otra parte, para que un folículo alcance la dominancia los niveles de AMH deben disminuir³³. Se ha demostrado, que la exacerbación del efecto de AMH produce oligo o anovulación, reduciendo la sensibilidad del folículo al estímulo con FSH y bloqueando la acción de aromatasa FSH dependiente, lo que, a su vez, aumenta el hiperandrogenismo^{6,34}. La hipersecreción de AMH también aumenta la pulsatilidad de GnRH aumentando la secreción de LH, contribuyendo a la producción de andrógenos ováricos. Por último, estudios muestran una respuesta diferenciada a AMH en los folículos de pacientes con SOP hiperandrogénico, versus mujeres con ovarios de morfología poliquística, versus controles, donde el hiperandrogenismo perpetuaría la secreción de AMH favoreciendo la detención del desarrollo folicular³⁵.

Inflamación crónica: Diversos parámetros inflamatorios se encuentran discretamente elevados en las pacientes con SOP: el recuento de leucocitos, proteína C reactiva (PCR), IL-6, IL-18 y TNF- α . No se sabe si son causa o consecuencia del SOP, la IR o la obesidad, como tampoco está claro su significado³⁶. También se han descrito mutaciones y una disfunción mitocondrial en pacientes con SOP. Las pacientes con SOP tienen en sus folículos una función, estructura y expresión genética mitocondrial distinta a los controles, lo que puede afectar el desarrollo folicular y la fertilización del ovocito³⁷.

Competencia/calidad ovocitaria: Estudios del fluido folicular (microambiente en que se desarrollará el ovocito) muestran que hay una expresión diferenciada de sus componentes en pacientes con SOP, los que incluyen factores de crecimiento, metabolitos y fragmentos de RNA no codificante proveniente de vesículas extracelulares, entre otros^{38,39}. Todos estos factores pueden afectar el desarrollo ovocitario, pero también pueden ser reflejo de las alteraciones del proceso de la foliculogénesis y probables mecanismos compensatorios. Aún no se conoce su relación exacta con la competencia/calidad ovocitaria⁶.

Aborto recurrente: Se ha descrito una incidencia de SOP entre 30 y 80% entre las mujeres con aborto recurrente⁸. Se ha demostrado que la causa de estos abortos no está dada por un

mayor número de aneuploidías⁴⁰ y, aunque la etiología no está clara, parece ser multifactorial, incluyendo: hipersecreción de LH, hiperandrogenemia, IR, obesidad, alteración de la foliculogénesis y efectos secundarios de las TRA⁸. En mujeres con ciclos regulares, niveles de LH elevados en la fase folicular se asociaron a un mayor número de abortos. El efecto de LH sobre aborto recurrente no está claro, pero podría deberse a una maduración precoz del ovocito, una alteración de la esteroidogénesis, o alteraciones endometriales que afecten la receptividad. Estudios clínicos con supresión de gonadotropinas previo a TRA, son incongruentes en cuanto a sus resultados^{41,42}.

Los niveles de testosterona también se encuentran más elevados en mujeres con aborto recurrente independiente si tienen PCO⁴³ y, estudios *in vitro*, demostraron una alteración del crecimiento y desarrollo endometrial ante la exposición a testosterona. Además, en estudios histológicos e *in vitro*, los niveles de testosterona afectan negativamente la expresión de HOXA10, gen esencial para la receptividad endometrial⁴⁴. Otros estudios en el tejido endometrial de mujeres con SOP, también revelan una disminución tanto de HOXA 10, como HOXA11 y el factor inhibidor de leucemia, todos relacionados con la receptividad endometrial⁴⁵.

La hiperinsulinemia, directa o indirectamente, y la obesidad *per se*, también afectan la incidencia de aborto, y se sabe que su control disminuye la incidencia de aborto temprano⁴⁶.

Disruptores endocrinos: Factores ambientales también pueden alterar la regulación del eje hipotálamo-hipófisis. Aunque es difícil aislar estos factores, existen estudios que sugieren que algunos de ellos podrían contribuir al desarrollo de la infertilidad del SOP⁴⁷.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la infertilidad en el SOP incluye: cambios de estilos de vida, terapias farmacológicas para la IO, cirugía, TRA y maduración *in vitro* de ovocitos (MIV)⁴⁸.

Así como en todas las mujeres, se debe optimizar los factores de riesgo modificables que alteran la fertilidad, los resultados de las TRA y el embarazo. IMC, índice cintura cadera, tabaquismo, consumo de alcohol, uso de fármacos y drogas recreacionales, tratamiento de las infecciones de transmisión sexual, estado nutricional, suplementación con ácido fólico, niveles de vitamina D, salud dental y salud mental. Del mismo modo, no debe omitirse el estudio del factor masculino y otras causas de infertilidad⁴⁸.

El control de la obesidad y los factores metabólicos es de suma importancia en el tratamiento de la infertilidad del SOP, ya que

están íntimamente ligados a su fisiopatología. Los cambios a estilos de vida saludables deben constituir la primera línea de tratamiento, ya sea de manera aislada o en conjunto con otras intervenciones. Todas las mujeres con SOP, con o sin sobrepeso, se benefician de esta intervención. En las mujeres SOP con sobrepeso, una disminución de un 5% del peso corporal total ha demostrado beneficios metabólicos, psicológicos y reproductivos. No existe evidencia para recomendar una dieta por sobre otra, o un tipo de ejercicio por sobre otro, pero los programas más estructurados y monitoreados, son más efectivos que el simple consejo. Las metas deben ser realistas y se debe mantener una postura respetuosa frente a la paciente cuando se realiza consejería sobre estilos de vida⁴⁸.

El uso de metformina en pacientes con SOP ha demostrado restituir la ciclicidad y reanudar la ovulación. Su uso concomitante en pacientes con tratamientos de inducción de ovulación o TRA resulta en mejores tasas de embarazo, recién nacidos vivos y menores tasas de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). Además, el uso de metformina en las pacientes SOP durante el embarazo reduce el riesgo de aborto, parto prematuro, síndrome hipertensivo del embarazo, diabetes gestacional y restricción de crecimiento intrauterino⁴⁹.

El uso de inositoles (mio/quiros inositol) en pacientes con SOP ha tenido efectos metabólicos beneficiosos, sin embargo, su uso en el tratamiento de infertilidad ya sea como adjunto a IO o a TRA aún es experimental⁵⁰.

El uso de fármacos para bajar de peso se considera experimental y no existe evidencia para recomendar la cirugía bariátrica como parte del tratamiento de la infertilidad en el SOP⁵⁰.

Inducción de ovulación (IO)

La IO es un tratamiento que se realiza en pacientes con infertilidad de origen ovulatorio, y tiene como fin lograr la ovulación. Si no hay otras causales de infertilidad, el objetivo debe ser lograr la ovulación monofolicular y la reproducción de un ciclo normal. Independiente de la técnica utilizada, se recomienda un control seriado, para suspender el ciclo en caso de una respuesta exagerada, evitando así el riesgo de embarazo múltiple⁵¹.

El citrato de clomifeno (CC), un modulador selectivo del receptor de estrógeno, era la primera línea para la IO de pacientes con infertilidad por anovulación. Sin embargo, pese a las altas tasas de ovulación, las tasas de embarazo no eran tan buenas, probablemente debido a sus acciones anti-estrógenas en el endometrio y moco cervical. El letrozol, un inhibidor de aromataza, se considera hoy la primera línea para IO en pacientes con SOP. La probabilidad de ovular, y de lograr un recién nacido vivo puede aumentar de un 30 a un 60% en comparación con CC. Además, la falla de la IO y la tasa de embarazos múltiples también son menores⁴⁹.

La IO con gonadotropinas, logra mejores tasas de embarazo y de recién nacidos por ciclo y acumulativo que los anti-estrógenos orales. Pueden usarse como segunda línea o incluso como primera línea si se cuenta con la experiencia, la paciente es debidamente informada acerca de los mayores costos, la necesidad de monitorización exhaustiva y las posibles complicaciones relacionadas a la ovulación multifolicular. El protocolo "low dose step up" es el más recomendado para evitar el SHO en las pacientes con SOP, debido a la hiperrespuesta de sus CG a la FSH⁵².

El *drilling ovárico* también puede ser considerado una segunda línea de tratamiento, con resultados similares a los obtenidos en 3-6 ciclos de IO⁴⁸, y algunos estudios sugieren, que su efecto podría perdurar en el tiempo⁵³. El mecanismo de acción parece ser la modificación del ambiente interno del ovario, lo que reanuda la ovulación. Tiene menos riesgo de SHO, pero tiene otros riesgos y costos relacionados al procedimiento.

Las TRA se debe utilizar sólo cuando la IO ha fracasado, o cuando existen otras causas de infertilidad que lo justifiquen. En pacientes con SOP, se deben considerar varios factores de la fisiopatología para elegir el mejor esquema de estimulación ovárica controlada (EOC), que permita los mejores resultados, pero minimice el riesgo de SHO. Según guías internacionales basadas en evidencia publicadas recientemente⁴⁸, se recomiendan los esquemas de GnRH antagonistas, pues requieren de un menor número de días y menor dosis total de gonadotropinas. Respecto del tipo de FSH a utilizar, no existe evidencia que favorezca un preparado específico. La adición de LH no debe ser rutinaria. La maduración final se debería gatillar con GnRH análogos en lugar de gonadotropina coriónica humana (hCG). Otra alternativa, es la congelación total y transferencia embrionaria diferida o, en último caso, la MIV en que los complejos cumulo-ovocitarios se recolectan inmaduros, en ciclos no estimulados o estimulados sin uso de gatillante, y son cultivados y madurados *in vitro*. En centros con experiencia, los resultados podrían acercarse a los obtenidos con la congelación total y transferencia diferida⁴⁸.

SÍNTESIS

El SOP es la endocrinopatía más frecuente en mujeres de edad fértil. Una de sus repercusiones es la infertilidad y es responsable del 80% de la infertilidad por anovulación. Múltiples mecanismos han sido descritos como parte de su fisiopatología. Todos estos mecanismos están interrelacionados y participan de un verdadero "círculo vicioso", donde cada uno de ellos, en especial las alteraciones metabólicas, puede afectar negativamente la fertilidad y resultado reproductivo de la mujer. La infertilidad del SOP en la mayoría de los casos es tratable, y el diagnóstico precoz mejora los

resultados reproductivos de la mujer. La primera línea de tratamiento deben ser los cambios en estilo de vida y manejo metabólico, que por sí solos pueden reestablecer la ovulación. La inducción de ovulación con fármacos orales, gonadotropinas y el *drilling ovárico* son efectivos como primera o segunda línea de tratamiento. Las TRA deben reservarse a

casos en que han fallado o existen otras causas de infertilidad. Se deben extremar las medidas para evitar el SHO. Hoy existen nuevas guías internacionales que pretenden orientar hacia el estudio y manejo de la infertilidad del SOP, pero a su vez, hacen patente la necesidad de seguir estudiando la fisiopatología de esta enfermedad.

Declaración de conflicto de interés

La autora declara no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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 Jan;81(1):19-25. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.10.004.
- Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West C, et al. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod*. 1995 Aug;10(8):2107-11. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a136243.
- Carmina E. Reproductive System Outcome Among Patients with Polycystic Ovarian Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015 Dec;44(4):787-97. doi: 10.1016/j.ecl.2015.07.006.
- Persson S, Elenis E, Turkmen S, Kramer MS, Yong EL, Sundström-Poromaa I. Fecundity among women with polycystic ovary syndrome (PCOS)-a population-based study. *Hum Reprod*. 2019 Oct 2;34(10):2052-2060. doi: 10.1093/humrep/dez159.
- Rees DA, Jenkins-Jones S, Morgan CL. Contemporary Reproductive Outcomes for Patients With Polycystic Ovary Syndrome: A Retrospective Observational Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Apr;101(4):1664-72. doi: 10.1210/jc.2015-2682.
- Palomba S, Daolio J, La Sala GB. Oocyte Competence in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Trends Endocrinol Metab*. 2017 Mar;28(3):186-198. doi: 10.1016/j.tem.2016.11.008.
- Qiao J, Feng HL. Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence. *Hum Reprod Update*. 2011 Jan-Feb;17(1):17-33. doi: 10.1093/humupd/dmq032.
- van der Spuy ZM, Dyer SJ. The pathogenesis of infertility and early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004 Oct;18(5):755-71. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2004.06.001.
- Sha T, Wang X, Cheng W, Yan Y. A meta-analysis of pregnancy-related outcomes and complications in women with polycystic ovary syndrome undergoing IVF. *Reprod Biomed Online*. 2019 Aug;39(2):281-293. doi: 10.1016/j.rbmo.2019.03.203.
- Qin JZ, Pang LH, Li MJ, Fan XJ, Huang RD, Chen HY. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013 Jun 26;11:56. doi: 10.1186/1477-7827-11-56.
- Sir-Petermann T. Síndrome de Ovario Poliquístico: nuevas perspectivas. [New perspectives on polycystic ovary syndrome]. *Rev. Chil. Endocrinol. Diabetes*. 2008. 1(4): 263-270.
- Carey AH, Chan KL, Short F, White D, Williamson R, Franks S. Evidence for a single gene effect causing polycystic ovaries and male pattern baldness. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993 Jun;38(6):653-8. doi: 10.1111/j.1365-2265.1993.tb02150.x.
- Day F, Karaderi T, Jones MR, Meun C, He C, Drong A, et al. Large-scale genome-wide meta-analysis of polycystic ovary syndrome suggests shared genetic architecture for different diagnosis criteria. *PLoS Genet*. 2018 Dec 19;14(12):e1007813. doi: 10.1371/journal.pgen.1007813.
- Hiam D, Moreno-Asso A, Teede HJ, Laven JSE, Stepto NK, Moran LJ, et al. The Genetics of Polycystic Ovary Syndrome: An Overview of Candidate Gene Systematic Reviews and Genome-Wide Association Studies. *J Clin Med*. 2019 Oct 3;8(10):1606. doi: 10.3390/jcm8101606.
- Raperport C, Homburg R. The Source of Polycystic Ovarian Syndrome. *Clin Med Insights Reprod Health*. 2019 Sep 3;13:1179558119871467. doi: 10.1177/1179558119871467.
- Ruddenklau A, Campbell RE. Neuroendocrine Impairments of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinology*. 2019 Oct 1;160(10):2230-2242. doi: 10.1210/en.2019-00428.
- Baskind NE, Balen AH. Hypothalamic-pituitary, ovarian and adrenal contributions to polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016 Nov;37:80-97. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.03.005.
- Puttabyatappa M, Padmanabhan V. Ovarian and Extra-Ovarian Mediators in the Development of Polycystic Ovary Syndrome. *J Mol Endocrinol*. 2018 Oct 16;61(4):R161-R184. doi: 10.1530/JME-18-0079.
- Abbott DH, Dumesic DA, Levine JE. Hyperandrogenic origins of polycystic ovary syndrome - implications for pathophysiology and therapy. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2019 Mar;14(2):131-143. doi: 10.1080/17446651.2019.1576522.
- Sir-Peterman T, Preisler J, Magendzo A. Síndrome De Ovario Poliquístico. Diagnóstico Y Manejo. [Polycystic Ovary Syndrome: Diagnosis And Management]. *Rev. Med. Clin. Condes* 2013; 24(5) 818-826. doi: 10.1016/S0716-8640(13)70229-3.
- Ciaraldi TP, Aroda V, Mudaliar S, Chang RJ, Henry RR. Polycystic ovary syndrome is associated with tissue-specific differences in insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jan;94(1):157-63. doi: 10.1210/jc.2008-1492.
- Rice S, Christoforidis N, Gadd C, Nikolaou D, Seyani L, Donaldson A, et al. Impaired insulin-dependent glucose metabolism in granulosa-lutein cells from anovulatory women with polycystic ovaries. *Hum Reprod*. 2005 Feb;20(2):373-81. doi: 10.1093/humrep/deh609.
- Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med*. 2010 Jun 30;8:41. doi: 10.1186/1741-7015-8-41.
- Hughesdon PE. Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and of so-called "hyperthecosis". *Obstet Gynecol Surv*. 1982 Feb;37(2):59-77. doi: 10.1097/00006254-198202000-00001.
- Webber LJ, Stubbs SA, Stark J, Margara RA, Trew GH, Lavery SA, Hardy

- K, Franks S. Prolonged survival in culture of preantral follicles from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 May;92(5):1975-8. doi: 10.1210/jc.2006-1422.
26. Chang RJ, Cook-Andersen H. Disordered follicle development. *Mol Cell Endocrinol.* 2013 Jul 5;373(1-2):51-60. doi: 10.1016/j.mce.2012.07.011.
 27. Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, Marshall JC, Laven JS, Legro RS. Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Rev.* 2015 Oct;36(5):487-525. doi: 10.1210/er.2015-1018.
 28. Alebić MŠ, Stojanović N, Duhamel A, Dewailly D. The phenotypic diversity in per-follicle anti-Müllerian hormone production in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2015 Aug;30(8):1927-33. doi: 10.1093/humrep/dev131.
 29. Karagül Mİ, Aktaş S, Coşkun Yılmaz B, Yılmaz M, Orekici Temel G. GDF9 and BMP15 Expressions and Fine Structure Changes During Folliculogenesis in Polycystic Ovary Syndrome. *Balkan Med J.* 2018 Jan 20;35(1):43-54. doi: 10.4274/balkanmedj.2016.1110.
 30. Wei LN, Huang R, Li LL, Fang C, Li Y, Liang XY. Reduced and delayed expression of GDF9 and BMP15 in ovarian tissues from women with polycystic ovary syndrome. *J Assist Reprod Genet.* 2014 Nov;31(11):1483-90. doi: 10.1007/s10815-014-0319-8.
 31. Belli M, Shimasaki S. Molecular Aspects and Clinical Relevance of GDF9 and BMP15 in Ovarian Function. *Vitam Horm.* 2018;107:317-348. doi: 10.1016/bs.vh.2017.12.003.
 32. Willis DS, Watson H, Mason HD, Galea R, Brincat M, Franks S. Premature response to luteinizing hormone of granulosa cells from anovulatory women with polycystic ovary syndrome: relevance to mechanism of anovulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Nov;83(11):3984-91. doi: 10.1210/jcem.83.11.5232.
 33. Cimino I, Casoni F, Liu X, Messina A, Parkash J, Jamin SP, et al. Novel role for anti-Müllerian hormone in the regulation of GnRH neuron excitability and hormone secretion. *Nat Commun.* 2016 Jan 12;7:10055. doi: 10.1038/ncomms10055.
 34. Pierre A, Peigné M, Grynberg M, Arouche N, Taieb J, Hesters L, et al. Loss of LH-induced down-regulation of anti-Müllerian hormone receptor expression may contribute to anovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2013 Mar;28(3):762-9. doi: 10.1093/humrep/des460.
 35. Dilaver N, Pellatt L, Jameson E, Ogunjimi M, Bano G, Homburg R, D Mason H, Rice S. The regulation and signalling of anti-Müllerian hormone in human granulosa cells: relevance to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2019 Dec 1;34(12):2467-2479. doi: 10.1093/humrep/dez214.
 36. Rudnicka E, Kunicki M, Suchta K, Machura P, Grymowicz M, Smolarczyk R. Inflammatory Markers in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Biomed Res Int.* 2020 Mar 4;2020:4092470. doi: 10.1155/2020/4092470.
 37. Cozzolino M, Seli E. Mitochondrial function in women with polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2020 Jun;32(3):205-212. doi: 10.1097/GCO.0000000000000619.
 38. Ambekar AS, Kelkar DS, Pinto SM, Sharma R, Hinduja I, Zaveri K, et al. Proteomics of follicular fluid from women with polycystic ovary syndrome suggests molecular defects in follicular development. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Feb;100(2):744-53. doi: 10.1210/jc.2014-2086.
 39. Hu J, Tang T, Zeng Z, Wu J, Tan X, Yan J. The expression of small RNAs in exosomes of follicular fluid altered in human polycystic ovarian syndrome. *PeerJ.* 2020 Feb 19;8:e8640. doi: 10.7717/peerj.8640.
 40. Weghofer A, Munne S, Chen S, Barad D, Gleicher N. Lack of association between polycystic ovary syndrome and embryonic aneuploidy. *Fertil Steril.* 2007 Oct;88(4):900-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.12.018.
 41. Balen AH, Tan SL, MacDougall J, Jacobs HS. Miscarriage rates following in-vitro fertilization are increased in women with polycystic ovaries and reduced by pituitary desensitization with buserelin. *Hum Reprod.* 1993 Jun;8(6):959-64. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a138174.
 42. Clifford K, Rai R, Watson H, Franks S, Regan L. Does suppressing luteinising hormone secretion reduce the miscarriage rate? Results of a randomised controlled trial. *BMJ.* 1996 Jun 15;312(7045):1508-11. doi: 10.1136/bmj.312.7045.1508.
 43. Okon MA, Laird SM, Tuckerman EM, Li TC. Serum androgen levels in women who have recurrent miscarriages and their correlation with markers of endometrial function. *Fertil Steril.* 1998 Apr;69(4):682-90. doi: 10.1016/s0015-0282(98)00007-7.
 44. Cermik D, Selam B, Taylor HS. Regulation of HOXA-10 expression by testosterone in vitro and in the endometrium of patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 238-243. doi: 10.1210/jc.2002-021072.
 45. Kara M, Ozcan SS, Aran T, Kara O, Yılmaz N. Evaluation of Endometrial Receptivity by Measuring HOXA-10, HOXA-11, and Leukemia Inhibitory Factor Expression in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Gynecol Minim Invasive Ther.* 2019 Aug 29;8(3):118-122. doi: 10.4103/GMIT.GMIT_112_18.
 46. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Sieve-Smith L, Wang P. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril.* 2001 Jan;75(1):46-52. doi: 10.1016/s0015-0282(00)01666-6.
 47. Zhang B, Zhou W, Shi Y, Zhang J, Cui L, Chen ZI. Lifestyle and environmental contributions to ovulatory dysfunction in women of polycystic ovary syndrome. *BMC Endocr Disord.* 2020 Jan 30;20(1):19. doi: 10.1186/s12902-020-0497-6.
 48. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al.; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018 Sep 1;33(9):1602-1618. doi: 10.1093/humrep/dey256.
 49. Gadalla MA, Norman RJ, Tay CT, Hiam DS, Melder A, Pundir J, Thangaratnam S, Teede HJ, Mol BWJ, Moran LJ. Medical and Surgical Treatment of Reproductive Outcomes in Polycystic Ovary Syndrome: An Overview of Systematic Reviews. *Int J Fertil Steril.* 2020 Jan;13(4):257-270. doi: 10.22074/ijfs.2020.5608.
 50. Facchinetti F, Appetecchia M, Aragona C, Bevilacqua A, Bezerra Espinola MS, Bizzarri M, et al. Experts' opinion on inositols in treating polycystic ovary syndrome and non-insulin dependent diabetes mellitus: a further help for human reproduction and beyond. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2020 Mar;16(3):255-274. doi: 10.1080/17425255.2020.1737675.
 51. Magendzo A. Anovulación Y Disfunción Ovulatoria E Infertilidad. *Rev. Med. Clin. Condes.* 2010; 21(3) 377-386.
 52. Costello MF, Garad RM, Hart R, Homer H, Johnson L, Jordan C, et al. A Review of Second- and Third-line Infertility Treatments and Supporting Evidence in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Med Sci (Basel).* 2019 Jun 26;7(7):75. doi: 10.3390/medsci7070075.
 53. Debras E, Fernandez H, Neveu ME, Deffieux X, Capmas P. Ovarian drilling in polycystic ovary syndrome: Long term pregnancy rate. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X.* 2019 Aug 13;4:100093. doi: 10.1016/j.eurox.2019.100093.