

Síndrome de ovario poliquístico en adolescentes

MARÍA FERNANDA FIGUEREDO SATIZÁBAL MD¹ Y GUSTAVO GÓMEZ TABARES MD²

Resumen

En la actualidad, se puede desarrollar un plan de tratamiento individualizado para las adolescentes con características de SOP. La identificación a través de la historia clínica, el examen físico y los datos de laboratorio permite el diagnóstico oportuno durante la pubertad y adolescencia.

Con esto se pretende instaurar medidas precoces y mejorar la calidad de vida de estas pacientes, ya que el tratamiento de las características clínicas y las comorbilidades es vital para la salud y la autoestima de las adolescentes con SOP.

Introducción

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un trastorno heterogéneo caracterizado por hiperandrogenismo (clínico y/o bioquímico), disfunción ovulatoria o características morfológicas ováricas poliquísticas.

Se estima que ocurre en el 8 al 13% de las mujeres en edad reproductiva; es el responsable del 40% de las causas de infertilidad y del 15 al 40% de las irregularidades menstruales de la población general.¹

Los síntomas del SOP surgen desde edades tempranas, alrededor de la pubertad. Sin embargo, es también común encontrar que durante esta etapa las mujeres presenten de manera fisiológica cambios como irregularidades menstruales, acné y ciclos anovulatorios. Debido a esto el diagnóstico se hace más complicado y discernir las causas es un desafío.

Hoy en día se conoce que el diagnóstico de SOP en adolescentes se realiza con criterios de irregularidad menstrual, hiperandrogenismo clínico y/o hiperandrogenemia. La ecografía no es mandatoria para el diagnóstico en este grupo etario.

Pero a pesar de conocer estos criterios, existe un alto porcentaje de pacientes adolescentes no diagnosticadas y, por ende, sin una intervención terapéutica oportuna que mejore el manejo general del SOP en la adolescencia y así evitar comorbilidades, y mejorar la calidad de vida de estas pacientes.

Entendiendo el síndrome de ovario poliquístico

La fisiopatología abarca un ciclo vicioso perpetuante que involucra disfunción neuroendocrina, metabólica y ovárica.

Está caracterizado por una secreción excesiva de andrógenos ováricos y/o suprarrenales y/o periférico (tejido graso). Factores intrínsecos ováricos como la esteroidogénesis alterada y factores externos al ovario como la hiperinsulinemia contribuyen a la producción excesiva de andrógenos ováricos. Otra característica incluye más folículos en crecimiento en mujeres con SOP en comparación con mujeres sin SOP.

La pubarquia o adrenarquia temprana se ha relacionado con desarrollo posterior de SOP, aunque los mecanismos no están bien defini-

1. Residente de Ginecología y Obstetricia, Universidad Libre, Cali. Rotante por Endocrinología Ginecológica. mafer_10040@hotmail.com
2. Ginecólogo. Especialista en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva, profesor titular y distinguido, Universidad del Valle, profesor hora cátedra, U. del Valle y U. Libre. Unidad de Medicina Reproductiva, Centro Médico Imbanaco, Cali. gustavo.gomez.tabares@correounivalle.edu.co

dos. Sin embargo, modelos de animales y estudios en los niños prepúberes sugieren que la exposición temprana a los andrógenos (particularmente de una fuente suprarrenal) puede ser un factor de riesgo para desarrollar SOP. Por lo tanto, el seguimiento prospectivo en niñas con pubarquia temprana ha demostrado mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico y síntomas similares al SOP, especialmente si son obesas.

Además, cursan con detención prematura del crecimiento de los folículos antrales de 5 a 8 mm, llevando al clásico fenotipo ovárico de ovarios agrandados con morfología de collar de perlas e hiperplasia intersticial de la teca que refleja exposición a andrógenos; esta morfología también se ha observado en mujeres con hiperplasia suprarrenal congénita.²

Desde el punto de vista ecográfico, se conoce que características similares a las del SOP pueden observarse en mujeres prepúberes; donde los ovarios son relativamente inactivos hasta el inicio de la pubertad. Los ovarios prepuberales contienen una alta proporción de folículos anormales que no crecen.³

Cuando la mujer llega a la pubertad, se han descrito mecanismos de señalización que inician la activación folicular, que hasta la fecha son poco conocidos; pero se presume que es el equilibrio entre activación y reposo lo que fo-

menta el desarrollo y crecimiento folicular.⁴ Tras la activación se requiere de mediadores reguladores como lo es la hormona antimulleriana (HAM), una glucoproteína secretada por las células de la granulosa que inhibe el inicio del reclutamiento folicular e indica reserva folicular.

Algunos trabajos han establecido el papel de la HAM como una señal de retroalimentación negativa sobre el número de folículos en crecimiento presentes en el ovario. Durante el proceso de selección, un grupo de folículos es seleccionado desde el grupo de folículos en crecimiento, productores de HAM, para continuar su crecimiento hasta un estadio preovulatorio. Dado que la HAM afecta a la sensibilidad de los folículos a la FSH, desempeñaría un papel al determinar si los folículos experimentan selección o son removidos por atresia.⁵

Esto indica que desempeñaría un papel importante tanto en la regulación del número de folículos en crecimiento (regulando el reclutamiento), como en su selección para ser ovulados (inhibiendo a la hormona foliculoestimulante). Esto puede ser explicado en la figura 1.

Las concentraciones máximas de HAM se encuentran en los folículos antrales menores de 8 mm. Una vez que la granulosa estimulada por la hormona foliculoestimulante (FSH por sus siglas en inglés) eleva las concentraciones de

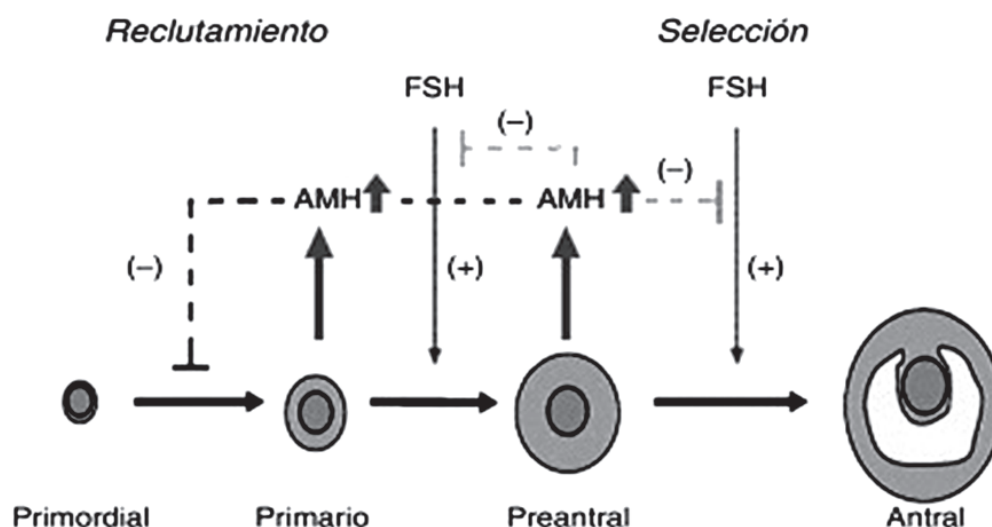


Figura 1. Sitios de acción de la AMH en la foliculogénesis. Adaptado de Visser et al.⁶

estradiol celular, este alcanza el umbral necesario para suprimir la expresión de la HAM.

Aunque a través de varios metaanálisis se han centrado en diagnosticar SOP según los criterios Rotterdam, la HAM parecería tener un buen valor de discriminación en el diagnóstico de SOP.⁷

Con el aumento de la secreción de estrógeno, la secreción de FSH hipofisaria disminuye debido a la retroalimentación negativa. El folículo dominante compensa esta pérdida de estimulación de FSH a través de una mayor capacidad de respuesta a la estimulación de LH. Los demás folículos sufren atresia, presumiblemente debido a deficiencia relativa de FSH y exceso de andrógenos. Al lograr una concentración suficiente de estradiol, los mecanismos neuroendocrinos desencadenan la oleada de LH para inducir la ovulación² figura 2.

En circunstancias normales, el estroma ovárico proporciona un marco estructural que experimenta cambios dinámicos para apoyar el crecimiento folicular; sin embargo, en el SOP el estroma ovárico tiende a ser más compacto; además existe una señalización aberrante que lleva a un desarrollo asincrónico a nivel folicular. Hay una transición acelerada de los folículos primordiales a los folículos en crecimiento con un mayor número de folículos de 2 a 3 mm y de 3 a 4 mm.⁵

Es aquí cuando observamos los niveles elevados de la HAM en el SOP, correlacionándose

con el número de estos pequeños folículos antrales.

Los folículos en crecimiento están expuestos a un entorno atípico con aumento de LH, insulina, andrógenos, y concentraciones de AMH acompañadas de concentraciones insuficientes de FSH. Adicionalmente, se afecta la función vascular e inmune de los ovarios en el SOP.⁶

Diagnóstico durante la adolescencia

El consenso actual determinó que los criterios de Rotterdam son los adecuados en el diagnóstico de SOP para la mujer adulta. Sin embargo, determinar los criterios diagnósticos apropiados para SOP entre las adolescentes ha sido problemático porque la menstruación irregular, el acné, el hiperandrogenismo leve y la morfología ovárica multifolicular ocurren durante la maduración puberal normal.

Las similitudes entre el desarrollo puberal normal y el SOP ocasionan que muchas veces no se diagnostique de manera oportuna esta condición, generando alteraciones en la calidad de vida de las pacientes.

La menarquia en la pubertad

El promedio de edad para la menarquia es alrededor de los 12 años en la población hispana⁷. Alrededor del 98% de las adolescentes mayores 15 años ya habrán experimentado su menarquia.

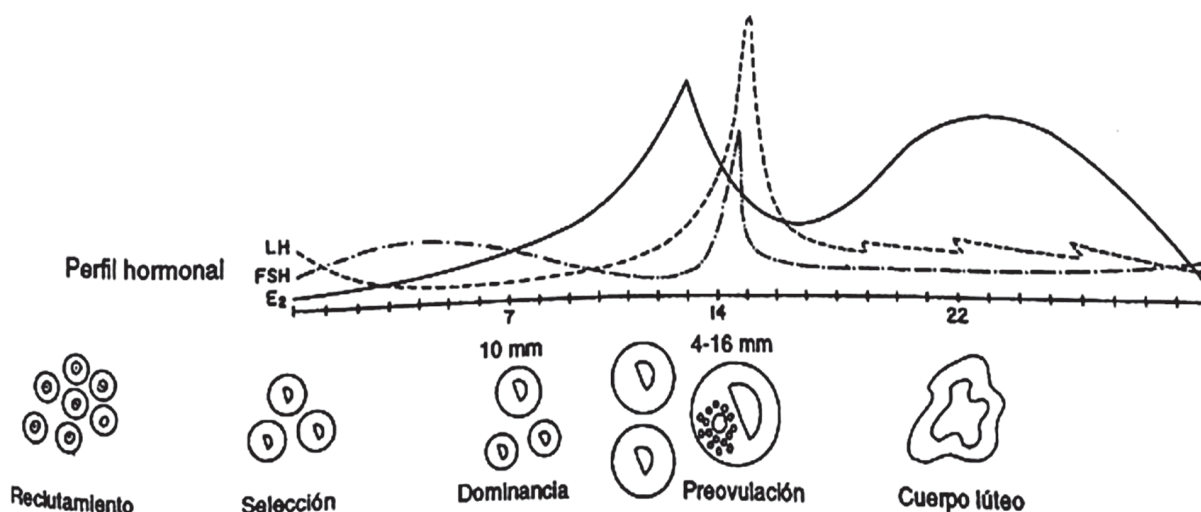


Figura 2. Etapas de la foliculogénesis. Tomado del libro *Endocrinología Reproductiva e Infertilidad*.⁸

De acuerdo con la maduración del eje hipotálamo-hipófisis-gónada, se ha descrito que puede transcurrir un tiempo entre 3 y 4 años después de la menarca para que los ciclos menstruales se regulen y se consiga la madurez total del eje. Así, el 41% de las pacientes alcanzan la ovulación cíclica 3 años después de la menarquia.¹¹

Es importante tener en cuenta que las adolescentes oligomenorreicas tienden a tener oligomenorrea persistente, por lo que una falla menstrual secundaria mayor de 90 días en las adolescentes es poco frecuente; si se presenta, requiere evaluación adicional.¹²

Hiperandrogenismo en la pubertad y la adolescencia

Las características del hiperandrogenismo representan las interacciones entre las concentraciones de andrógenos circulantes, las concentraciones de andrógenos locales y la sensibilidad de la unidad pilosebácea a los andrógenos.

La raza influye en la determinación del concepto de hirsutismo en una paciente.

No solo el vello tiene un papel importante, sino también la aparición de acné, el cual puede aparecer en cualquier área corporal, siendo más frecuente en cara y espalda, y puede clasificarse de la siguiente manera:

Durante la adolescencia el acné es una de las manifestaciones dermatológicas más frecuentes, llevando a que casi el 80% de los adolescentes entre los 13 y 18 años la padezcan. Es multifactorial, pero hay cuatro factores importantes para su generación:⁶⁻¹³

1. Aumento de la secreción sebácea.
2. Hiperqueratosis ductal con obstrucción del folículo pilosebáceo.

3. Colonización bacteriana por *P. acnes*.

4. Inflamación secundaria.

Con respecto a la alopecia secundaria al hiperandrogenismo durante la pubertad, se ha descrito que la causa es el adelgazamiento del cabello por efecto del exceso de andrógenos. Este adelgazamiento conlleva a que, combinado con otros factores ambientales, inicie la caída progresiva, especialmente a nivel de los ángulos de la línea frontal del cabello, patrón conocido como signo del triángulo.

La incidencia de alopecia androgénica en SOP no está claramente definida, pero varios informes varían de una prevalencia de 40-70%, con una cantidad de mujeres jóvenes que pueden demostrar este signo en la adolescencia.⁹

La alopecia aislada como el único signo de exceso de andrógenos es poco común en SOP; deben descartarse otras causas como hiperplasia suprarrenal congénita, neoplasias suprarrenales o neoplasia en ovario, y hábitos alimenticios (vegetarianos).

Morfología de los ovarios durante la pubertad y la adolescencia

Existen dos recomendaciones en la actualidad para el diagnóstico ecográfico.

Una es la visualización de más de 12 folículos en la periferia del ovario más un volumen mayor de 10 mL. Y otra recomendación es la que dió la Sociedad de Exceso de Andrógenos, que postuló que para el diagnóstico se requiere de más de 20 folículos por ecografía transvaginal de cuarta generación con un transductor de 8 mHz.

Un umbral más alto de 19 folículos ha informado sensibilidad y especificidad del 81 y 92%, respectivamente, para el diagnóstico de SOP.

Tabla 1. Clasificación del acné

Leve: microcomedones ≤ 2 mm, o menos de 20 comedones de más de 2 mm.
Moderado: más de 20 comedones ≥ 2 mm con menos de 20 pústulas.
Severo: más de 20 comedones ≥ 2 mm con más de 20 pústulas
Quístico: lesiones inflamatorias ≥ 5 mm en número variable.

Adaptado de Acné en el adolescente. *Act Ped Esp* 1996.¹³

Sin embargo, en la población adolescente el diagnóstico ecográfico es problemático. Algunas adolescentes aún no han iniciado vida sexual y esto conlleva que no se pueda realizar una ecografía transvaginal, por lo que la imagen por vía abdominal no es la más conveniente para el diagnóstico. Por otra parte, el 50% de las adolescentes cursan con ovarios multifoliculares y aumentados de volumen como respuesta a la estimulación de gonadotropinas durante esta etapa de la vida.

Todos estos cambios generan mucha polémica acerca de si se deben o no tomar en cuenta las características ecográficas de los ovarios en una adolescente para dar un diagnóstico de SOP.

Codner y col. describieron en el año 2011 que de todas las adolescentes que se encontraron con ovarios poliquísticos por ecografía, solo el 36,2% realmente cursó con hiperandrogenismo bioquímico y/o clínico. Este estudio demostró que el hallazgo ecográfico no necesariamente se correlaciona con irregularidades menstruales, anovulación e hiperandrogenismo.¹⁴

Por lo tanto, en adolescentes la recomendación es no usar rutinariamente la ecografía como método de valoración ovárica, ya que parece ser innecesario.

Evaluación

La evaluación debe incluir una historia clínica detallada y examen físico completo. Cuando se tiene al frente a una paciente con signos clínicos sugestivos de SOP se debe primero descartar otras posibles causas, por lo que es importante solicitar lo siguiente:

- Pruebas de función tiroidea
- Prolactina
- Testosterona total
- Androstenediona (opcional)
- DHEAS
- 17-hidroxiprogesterona

Se recomienda no utilizar testosterona libre, por la baja sensibilidad.

Con respecto a la HAM, en niñas prepúberes su utilidad es tema de discusión. En un estudio

publicado en el año 2017 acerca del uso de HAM en adolescentes obesas con SOP se encontró que los niveles de HAM fueron más altos en las adolescentes obesas con SOP en comparación con las adolescentes sin SOP (8,3 vs. 4,3 ng/mL, $p < .0001$) convirtiéndose en un posible biomarcador útil para el diagnóstico de SOP en adolescentes obesas.¹⁵

A pesar de que la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina se han encontrado en mujeres adultas con SOP, algunos autores no han encontrado un beneficio en la solicitud de insulina basal e insulina poscarga dentro del diagnóstico en adolescentes.

Sin embargo, hay que individualizar. En esas adolescentes usualmente con sobrepeso, hirsutismo, relación cintura cadera aumentada, acantosis nigricans, debe descartarse la hiperinsulinemia con una prueba de insulina basal y 2 horas después de carga de 75 g de glucosa. Si la basal está aumentada –poco frecuente– o la post carga tiene más de 100 UI/ml, se hace diagnóstico de resistencia a la insulina y causa de hiperandrogenismo, convirtiéndola en una candidata a recibir metformina.

Se resume, entonces, que la mujer durante la pubertad o adolescencia debe enfocarse como un SOP cuando:

- Presenta persistencia de oligomenorrea durante 3 a 4 años post menarquia.
- Muestra hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico después de la exclusión de otros trastornos asociados.

Y se puede considerar una paciente «en riesgo» aquella que:

- Presenta oligomenorrea que ha persistido durante 2 años o mas

A este grupo de niñas en riesgo se les debe realizar un seguimiento para observar características clínicas asociadas a SOP.

Tratamiento de la adolescente con SOP

Las intervenciones se pueden individualizar para abordar las principales quejas y síntomas.

Educación

La explicación y discusión sobre síndrome de ovario poliquístico (PCOS por sus siglas en inglés) debe ser culturalmente sensible, así como apropiada, integral y adaptada para cada individuo.

Cambios en el estilo de vida

Las intervenciones en el estilo de vida comprenden múltiples componentes, que incluyen dietas saludables, actividad física, conductas sedentarias disminuidas y estrategias conductuales.¹⁶

Con respecto a qué tipo de dieta debería tener la adolescente con SOP, en el año 2016 se realizó un estudio piloto acerca de cuál era la dieta más beneficiosa para la adolescente con SOP, encontrándose que una dieta baja en carbohidratos (20 a 40 g/día) e hipocalórica (40 g de grasa por día) durante 12 semanas mejoró el peso y las irregularidades menstruales de las pacientes; sin embargo, al compararlas con las demás dietas no hubo una diferencia estadísticamente significativa.¹⁷

Con respecto al ejercicio, la recomendación para este grupo etario es que se realice al menos 60 minutos de actividad física moderada a vigorosa mínimo 3 veces por semana para la prevención del aumento de peso y mejorar el riesgo cardiovascular en las pacientes con SOP.

Existen datos limitados para el uso de medicamentos para la pérdida de peso en adolescentes.

Uso de estrógenos y progestágenos

Puede considerarse en adolescentes con diagnóstico claro de hiperandrogenismo.

En el año 2018, las guías internacionales sobre el manejo del SOP recomendaron no utilizar como primera línea la combinación de etinilestradiol más acetato de ciproterona, ya que existen otros antiandrogénicos que pueden ser considerados inicialmente.¹⁸

Dentro de los beneficios del uso de combinaciones entre estrógenos y progestágenos en SOP encontramos:

1. Mejora las irregularidades menstruales de la paciente
2. Mejora el acné/hirsutismo
3. Por su efecto anticonceptivo a necesidad

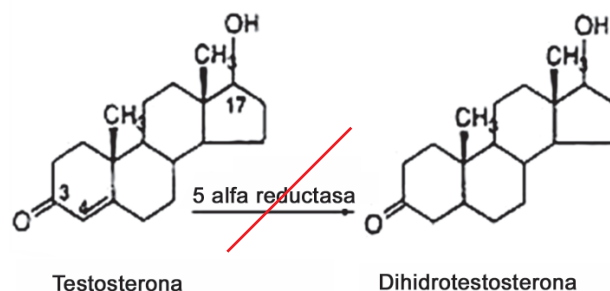
Manejo del hirsutismo

En la adolescente una de las mayores afecciones e implicaciones desde el punto de vista estético con compromiso incluso en la autoestima es la aparición de vello excesivo.

Hoy en día existen opciones que van desde la depilación con láser hasta el uso de fármacos que logran el control en la paciente con hirsutismo.

A continuación, se enumeran algunos de ellos:

- Combinación de estrógenos con progestágenos (anticonceptivos orales combinados): Permite que haya un aumento en la globulina (transportador de hormonas sexuales); disminuye la producción de andrógenos ováricos y suprarrenales al suprimir la LH. Tiene propiedades antiandrogénicas al inhibir la actividad de la 5 β -reductasa, permitiendo la no conversión de la testosterona en dihidrotestosterona.



Hasta hace pocos años, el antiandrogénico más utilizado ha sido el acetato de ciproterona, en dosis de 25-50 mg/día durante los primeros 10 días del ciclo asociado a un tratamiento estroprogestágeno cíclico. Este esteroide sintético, derivado de la 17-hidroxiprogesterona, tiene actividad antiandrogénica y antigonadotrópica, y es efectivo en la reducción del hirsutismo y del acné. Sin embargo, en algunas adolescentes puede favorecer un incremento ponderal significativo y el desarrollo de sangrado metrorrágico.

- La espironolactona es un antiandrogénico que interfiere en la unión de la dihidrotestosterona (DHT) con su receptor y forma complejos inactivos a nivel nuclear, mini-

mizando el efecto androgénico en el crecimiento del vello. En dosis bajas (100 mg/día) actúa preferentemente bloqueando el receptor androgénico; en dosis más altas (200 mg/día) también disminuye los niveles de testosterona y androstendiona. El efecto adverso más frecuente en el ciclo menstrual es la polimenorrea.

Debe ser considerado su uso cuando la paciente lleva un período mayor de 6 meses con anticonceptivos orales y aun así no hay mejoría clínica del hirsutismo. La dosis de inicio para la espironolactona es de 25-50 mg/día.

- La flutamida actúa desplazando al andrógeno de su receptor, impidiendo su acción; disminuye la secreción de andrógenos suprarrenales (DHEAS y androstenediona) por inhibición enzimática, o por disminución de la depuración metabólica del cortisol, lo que aumenta su vida media, frena la ACTH y, por ende, disminuye la síntesis de dichos andrógenos.¹⁹ La dosis es de 250 a 500 mg/día divididos en dos veces durante 12 meses.

Disminuye los niveles de triglicéridos y de colesterol. Carece de actividad progestágena, estrogénica, corticoidea o antigona-dotrópica. Tiene pocos efectos colaterales, aunque en dosis elevadas (iguales o supe-

riores a 500 mg/día) se han descrito casos aislados de hepatitis fulminante.²⁰

- El finasteride: Inhibe la actividad de la 5 β -reductasa. En adultos se ha utilizado a dosis de 5 mg/día con éxito. Sin embargo, no existe experiencia suficiente para recomendar su uso sistemático en adolescentes.

La duración del tratamiento para adolescentes con hirsutismo debe ser un período mínimo de 2 años asociados o no a estroprogestágenos o sensibilizantes de la insulina, con reevaluación posterior del perfil lipídico y hormonal.

Manejo del acné

Dependerá de la gravedad. Por lo general, el acné leve puede tratarse con medidas tópicas (peróxido de benzoilo al 0,1% o retinoides tópicos). Las formas moderadas y severas de acné requieren la adición de antibióticos sistémicos (macrólidos) durante 3 o 4 meses.²¹

Uso de la metformina

Su uso puede aplicarse para adolescentes entre los 15 y 19 años. Tiene un efecto benéfico en cuanto a la irregularidad menstrual, así como el impacto sobre el peso. Además, la combinación con antiandrogénicos para el manejo del hirsutismo ha traído grandes beneficios. Figura 3.

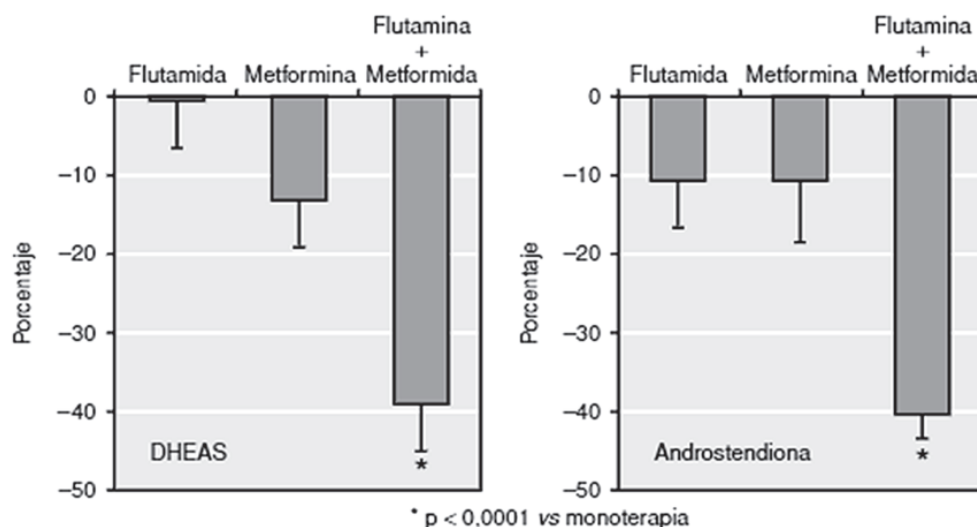


Figura 3. Reducción de las cifras de androstendiona y DHEAS después de 9 meses de tratamiento combinado con metformina y flutamida en adolescentes con hiperandrogenismo ovárico e hiperinsulinismo. Adaptada de Ibáñez et al.²²

La dosis de 1500-2000 mg/día se asocia con una mayor mejoría del IMC, mejoría de las irregularidades menstruales y del acné.²³ Su uso es de gran impacto en adolescentes con IMC mayores a 25 y alto riesgo cardiovascular.

Referencias

1. Bozdag, G., et al. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2016; 31: 2841-55.
2. Witchel, Selma Feldman, Sharon E. Oberfield, and Alexia S. Peña. Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology, presentation, and treatment with emphasis on adolescent girls. *Journal of the Endocrine Society.* 2019 ; 3: 1545-73.
3. Anderson RA, McLaughlin M, Wallace WH, Albertini DF, Telfer EE. The immature human ovary shows loss of abnormal follicles and increasing follicle developmental competence through childhood and adolescence. *Hum Reprod.* 2014; 29: 97-106.
4. Xu J, Bishop CV, Lawson MS, Park BS, Xu F. Anti-Müllerian hormone promotes pre-antral follicle growth, but inhibits antral follicle maturation and dominant follicle selection in primates. *Hum Reprod.* 2016; 31:1522-30.
5. Webber LJ, Stubbs S, Stark J, Trew GH, Margara R, Hardy K, Franks S. Formation and early development of follicles in the polycystic ovary. *Lancet.* 2003; 362:1017-21.
6. J.A. Visser, F.H. de Jong, J.S. Laven, A.P. Themmen. Anti-Müllerian hormone: A new marker for ovarian function. *Reproduction.* 2006; 131:1-9.
7. Iliodromiti, Stamatina. Can anti-Müllerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and meta-analysis of extracted data. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2013; 98: 3332-40.
8. Gómez, Tabares G. *Endocrinología reproductiva e infertilidad.* Cali. 1999. Primera edición. Capítulo 6, pág. 101.
9. Lowenstein, Eve J. Diagnosis and management of the dermatologic manifestations of the polycystic ovary syndrome. *Dermatologic therapy.* 2006; 19: 210-23.
10. Franks S, Hardy K. Androgen action in the ovary. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018; 9:1-5.
11. Biro FM, Pajak A, Wolff MS, Pinney SM, Windham GC, Galvez MP, Greenspan LC, Kushi LH, Teitelbaum SL. Age of menarche in a longitudinal US cohort. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2018; 31: 339-45
12. Peña AS, Doherty DA, Atkinson HC, Hickey M, Norman RJ, Hart R. The majority of irregular menstrual cycles in adolescence are ovulatory: results of a prospective study. *Arch Dis Child.* 2018; 103:235-39.
13. Garriga M, Ricos G, García-Tornel S, Vicente A. Acné en el adolescente. *Act Ped Esp* 1996; 54: 640-652.
14. Codner E, Villarroel C, Eyzaguirre FC, López P, Merino PM, Pérez-Bravo F, Iñiguez G, Cassorla F. Polycystic ovarian morphology in postmenarchal adolescents. *Fertil Steril.* 2011; 95:702-06.e1-2.
15. Kim JY, Tfayli H, Michaliszyn SF, Lee S, Nasr A, Arslanian S. Anti-Müllerian hormone in obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *J Adolesc Health.* 2017; 60:333-9.
16. Ells LJ, Rees K, Brown T, Mead E, Al-Khudairy L, Azevedo L, McGeechan GJ, Baur L, Loveman E, Clements H, Rayco-Solon P, Farpour-Lambert N, Demaio A. Interventions for treating children and adolescents with overweight and obesity: an overview of Cochrane reviews. *Int J Obes.* 2018; 42: 1823-33.
17. Wong JM, Gallagher M, Gooding H, Feldman HA, Gordon CM, Ludwig DS, Ebbeling CB. A randomized pilot study of dietary treatments for polycystic ovary syndrome in adolescents. *Pediatr Obes.* 2016; 11:210-20.
18. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman RJ; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;89:251-68
19. Charmandari E, Johnston A, Honour JW, Brook CG, Hindmarsh PC. Treatment with flutamide decreases cortisol clearance: implications for therapy in congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002; 15: 235-9.

20. Wysowski DK, Freiman JP, Tourtelot JB, Horton ML III, Fatal and nonfatal hepatotoxicity associated with flutamide. *Ann Intern Med.* 1993; 118: 860-4.
21. Eichen Field LF, Krakowski AC, Piggott C, Del Rosso J, Baldwin H, Friedlander SF, Levy M, Lucky A, Mancini AJ, Orlow SJ, Yan AC, Vaux KK, Webster G, Zaenglein AL, Thiboutot DM; American Acne and Rosacea Society. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. *Pediatrics.* 2013;131(Suppl 3):S163-S186.
22. Ibáñez L, Valls C, Ferrer A, Rodríguez-Hierro F, Potau N, de Zegher F. Additive effects of anti-androgen and insulin-sensitizing treatment to normalize dyslipidemia, adrenal hyperandrogenemia and anovulation in non-obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 2870-4.
23. Hoeger K, Davidson K, Kochman L, Cherry T, Kopin L, Guzick DS. The impact of metformin, oral contraceptives, and life style modification on polycystic ovary syndrome in obese adolescent women in two randomized, placebo-controlled clinical trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:4299-4306.