

Síndrome de ovario poliquístico en familiares de mujeres con el síndrome

Polycystic Ovary Syndrome in Relatives of Women with The Syndrome

Gisel Ovies Carballo^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-0027-2044>

Roberto Lardoeyt Ferrer¹ <https://orcid.org/0000-0002-4921-5630>

Gilda Monteagudo Peña¹ <https://orcid.org/0000-0002-3815-0675>

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: govies@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: En el síndrome de ovario poliquístico intervienen factores genéticos que se han observado en miembros de una misma familia con manifestaciones del síndrome.

Objetivo: Determinar la frecuencia del síndrome de ovario poliquístico en familiares de mujeres con dicho síndrome y si existe un patrón de agregación familiar.

Métodos: Se realizó un estudio analítico de casos y controles en 25 mujeres con síndrome de ovario poliquístico y 36 familiares y, 50 mujeres sin síndrome de ovario poliquístico y 65 familiares. Se les realizó árbol genealógico, interrogatorio que incluyó antecedentes familiares, examen físico y ultrasonido ginecológico. Se calcularon las estadísticas descriptivas, expresadas en porcentajes. Para la comparación de proporciones se utilizó prueba de la ji al cuadrado. Se realizó estudio de agregación familiar para determinar el riesgo de padecer el síndrome mediante tablas de contingencia 2x2 con los familiares de primer grado,

afectados o no. Se calculó del *odds ratio* como magnitud de asociación, y se estimó el riesgo de padecer la enfermedad si existe el antecedente familiar.

Resultados: Se diagnosticó el síndrome de ovario poliquístico en 17 familiares de mujeres con el síndrome y en 7 de los familiares de mujeres sin el mismo. El tener una madre con el síndrome de ovario poliquístico aumentó en seis veces el riesgo de padecerlo y si es una hermana en 33 veces.

Conclusiones: El síndrome de ovario poliquístico es frecuente en familiares de mujeres con este diagnóstico, pero existe un riesgo elevado de padecerlo si se tiene un familiar con este.

Palabras clave: síndrome de ovario poliquístico; familiar de primer grado; agregación familiar.

ABSTRACT

Introduction: Polycystic ovary syndrome is the endocrine disorder that most affects the reproductive sphere during a woman's fertile period. Its causes are not known exactly. Genetic factors intervene in polycystic ovary syndrome that have been observed in members of the same family with manifestations of the syndrome.

Objective: To determine the frequency of polycystic ovary syndrome in relatives of women who suffer from it to know and determine if there is a hereditary aggregation pattern.

Methods: An analytical case-control study was carried out in 25 women with polycystic ovary syndrome and 36 relatives, and 50 women without polycystic ovary syndrome and 65 relatives. They underwent a family tree, an interview that included family history, a physical examination and a gynecological ultrasound. Descriptive statistics were calculated, expressed as percentages. The chi-square test was used to compare proportions. A family aggregation study was carried out to determine the risk of suffering from the syndrome using 2x2 contingency tables with first-degree relatives, whether affected or not. The odds ratio was calculated as the magnitude of association.

Results: Polycystic ovary syndrome was diagnosed in 17 relatives of women with the syndrome and in 7 of the relatives of women without it. Having a mother with

polycystic ovary syndrome increased the risk of suffering from it by six times and if she is a sister by 33 times.

Conclusions: Polycystic ovary syndrome is common in relatives of women with this diagnosis, but there is high risk of suffering from it if there is a relative who has it.

Keywords: polycystic ovary syndrome; first degree relative; family aggregation.

Recibido: 03/09/2022

Aceptado: 16/06/2023

Introducción

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) constituye el trastorno endocrino que más afecta la esfera reproductiva durante el período fértil de la mujer, y se asocia con comorbilidades cardiometabólicas.⁽¹⁾ Sus causas se desconocen con exactitud pero la mayoría de los expertos coinciden en que es una entidad de origen multifactorial en la que intervienen factores genéticos y ambientales, los cuales se conocen sólo parcialmente. Por ello se requiere de una intensa investigación para determinar qué elementos causales contribuyen a la aparición de este cuadro clínico.⁽²⁾

La existencia de manifestaciones del síndrome en parientes de primer grado de pacientes con SOP ha permitido sospechar de un factor hereditario.^(3,4,5,6,7,8,9) El primer estudio genético en mujeres con SOP se realizó en 1968 por *Cooper* y otros.⁽³⁾ Con posterioridad otros investigadores^(4,5,6,7,8,9) estudiaron la frecuencia de manifestaciones de SOP en familiares de mujeres afectadas por el síndrome, y encontraron mayor frecuencia en parientes de mujeres con el síndrome. A la luz de estas evidencias y a pesar de la falta de uniformidad en los criterios utilizados en las investigaciones y variabilidad en las poblaciones estudiadas hizo pensar a la comunidad científica en la existencia de una base genética en la patogenia de esta entidad. Con el desarrollo de la biología molecular se

han podido identificar una serie de genes candidatos involucrados en los diferentes procesos que dan lugar a las manifestaciones que caracterizan al síndrome.^(10,11,12,13,14) Sobre estas bases y al hecho de que la población cubana es muy diversa desde el punto de vista étnico, los resultados en otras poblaciones pudieran no ser extrapolables a la nuestra, es por ello que se realizó esta investigación cuyo objetivo fue determinar la frecuencia del síndrome de ovario poliquístico en familiares de mujeres con dicho síndrome y si existe un patrón de agregación familiar.

Métodos

Se realizó un estudio analítico de casos y controles en 25 mujeres con diagnóstico de SOP según los criterios de *Rotterdam*⁽¹⁵⁾ y 36 familiares de primer grado de las mismas que se estudiaron directamente y 50 mujeres sin SOP con 65 familiares estudiados de forma directa. Los casos fueron seleccionados de las consultas de reproducción del Instituto de Endocrinología. El grupo control fue seleccionado de las áreas de salud que se evaluaron previamente por un endocrinólogo para asegurar que no tuvieran ningún criterio de SOP. Se parearon por edad en un rango de ± 2 años. Los datos de los familiares se seleccionaron como resultado de la entrevista a los casos y controles mediante la confección del árbol genealógico. Los familiares se citaron para la confirmación del diagnóstico mediante interrogatorio en el cual se indagó la presencia de trastornos menstruales, hirsutismo, infertilidad, examen físico en busca de signos de hiperandrogenismo y ultrasonido ginecológico transvaginal en busca de morfología de ovario poliquístico. En todos los casos se descartaron otras causas de hiperandrogenismo o, de otra enfermedad endocrina.

A todos los integrantes del estudio se les pidió consentimiento informado donde se explicó de forma detallada en qué consistía el estudio y en todo momento se mantuvo la confiabilidad de los datos. En el análisis estadístico, se calcularon las estadísticas descriptivas de las variables cualitativas. Se empleó la dócima de probabilidades exactas de Fisher en

tablas de contingencia 2x2, con un grado de libertad, y un nivel de significación de $\alpha = 0,05$, para conocer si existe asociación entre las variables presencia o no de familiares de primer grado afectados con el SOP, y presencia o no de la enfermedad. Se calculó el *odds ratio* (OR) como magnitud de asociación, que estimó el riesgo de padecer la enfermedad si existe el antecedente familiar. Se realizó un estudio de agregación familiar general y luego particular de casos y controles. En este se excluyeron los casos y controles índices o propósitos y los familiares de primer grado, afectados o no de SOP formaron parte de las tablas de contingencia, como primer paso para identificar la contribución de la participación genética en la entidad. Se calculó el OR como estadígrafo que mide la magnitud de asociación.

Resultados

Se analizó la cantidad de mujeres con SOP que refirieron tener familiares afectados con trastornos reproductivos y el grado de parentesco entre ellas, y se observó que entre las que tuvieron familiares con hirsutismo el 82,3 % eran familiares de primer grado, el 11,7 % de segundo grado y solo el 6,0 % de tercer grado. En el caso de las que tenían parientes con trastornos menstruales en el 82,3 % el grado de parentesco fue de primer grado, el 17,6 de segundo grado y no hubo ninguno con tercer grado. Entre las ocho mujeres que tuvieron familiar con infertilidad el 87,5 % fue de primera línea de parentesco y sólo el 12,5 % de segundo grado. En las mujeres sin el síndrome, de seis con un familiar con hirsutismo el 50,0 % era de primer grado de consanguinidad y el 50,0 % restante de segundo grado. Con respecto a las que tenían antecedentes de trastornos menstruales en la familia el 42,8 % tenía una relación de parentesco de primer grado y el 52,2 % de segundo grado. Las dos que tuvieron un familiar con infertilidad, este fue de segundo grado de parentesco (tabla 1).

Tabla 1 - Frecuencia y grado de parentesco de familiares referidos de casos y controles con manifestaciones clínicas de SOP

Trastornos reproductivos	Grado de parentesco en mujeres con SOP					
	Primer grado		Segundo grado		Tercer grado	
	n	%	n	%	n	%
Hirsutismo	14	82,3	2	11,7	1	6,0
Trastornos menstruales	14	82,3	3	17,6	0	0,0
Infertilidad	7	87,5	1	12,5	0	0,0
Trastornos reproductivos	Grado de parentesco en mujeres sin SOP					
	Primer grado		Segundo grado		Tercer grado	
	n	%	n	%	n	%
Hirsutismo	3	50,0	3	50,0	0	0,0
Trastornos menstruales	3	42,8	4	52,2	0	0,0
Infertilidad	0	0,0	2	100,0	0	0,0

La tabla 2 describe la cantidad de familiares estudiados de los casos y controles con manifestaciones reproductivas características del SOP. De los familiares de mujeres con SOP el 50,0 % tenía oligomenorrea y solo el 10,8 % en los familiares sin SOP. En cuanto a la presencia de hirsutismo el 52,8 % de los familiares de mujeres con SOP tuvo un índice mayor de 10, lo cual solo ocurrió en el 10,8 % de los familiares de mujeres sin SOP. Antecedentes de infertilidad se detectaron en el 16,7 % de familiares de mujeres con SOP y solo en el 1,7 % de los de mujeres con el síndrome. La morfología de ovario poliquístico por ultrasonido estuvo presente en el 33,3 % de los familiares de las mujeres y en el 4,6 % de los familiares de los controles. Todas estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

Tabla 2 - Alteraciones reproductivas en familiares estudiados de mujeres con y sin SOP

Alteraciones reproductivas	Familiares de mujeres con SOP n = 36		Familiares de mujeres sin SOP n = 65		<i>p</i>
	n	%	n	%	
Ciclo menstrual					0,000
Regular	16	44,4	58	89,2	
Oligomenorrea	18	50,0	7	10,8	
Amenorrea	2	5,6	0	0,0	
Hirsutismo					0,000
No	12	33,3	57	87,7	
Índice < 0	5	13,9	1	1,5	
Índice ≥ 0	19	52,8	7	10,8	
Fertilidad					0,015
Fértil	27	75,0	59	90,8	
Infértil	6	16,7	1	1,5	
No evaluable	3	8,3	5	7,7	
Ultrasonido					0,000
Normal	13	36,1	50	76,9	
Imagen ovarios poliquísticos	12	33,3	3	4,6	
No indicado	11	30,6	12	18,5	

Al analizar a los familiares estudiados de forma directa en ambos grupos en busca de aquellos que cumplieran con los criterios diagnósticos de SOP 17 (48,6 %) de los parientes de las mujeres con SOP cumplían con estos criterios, de estos el 35,3 % fue el fenotipo clásico, igual porcentaje clínico el 35,3 %, el 11,8 % tuvo un fenotipo ovulatorio y el 17,6 % restante normoandrogénico. En el caso de los 65 familiares de las mujeres sanas que fueron estudiados, a siete (10,7 %) se les diagnosticó el síndrome, de los cuales en cuatro (57,1 %) el fenotipo fue clínico y los tres restantes se distribuyeron en los otros fenotipos descritos (tabla 3).

Tabla 3 – Frecuencia de SOP y fenotipo en las familiares de mujeres con SOP y sin SOP

Fenotipo	Familiares con SOP de los casos n = 17		Familiares con SOP de los controles n = 7	
	n	%	n	%
Clásico	6	35,3	1	14,3
Clínico	6	35,3	4	57,1
Ovulatorio	2	11,8	1	14,3
Normoandrogénico	3	17,6	1	14,3

La tabla 4 muestra el estudio de agregación familiar teniendo en cuenta el antecedente de SOP en hermanas del propositus en mujeres con SOP y sin SOP y se observa que la presencia de una hermana con SOP incrementa la probabilidad de aparición de la enfermedad en el caso índice o propositus 33 veces, con respecto a aquellos casos en que no exista una hermana con la enfermedad.

Tabla 4 - Estudio de agregación familiar teniendo en cuenta antecedentes con SOP en hermanas del propositus en mujeres con SOP y sin SOP

Estatus	Hermanas del propositus (con SOP)		Hermanas del propositus (sin SOP)		<i>Irwin Fisher</i>	<i>p</i>
	n	%	n	%		
Con SOP	10	40,0	1	2,0	-0,38	3,42E-05
Sin SOP	15	60,0	49	98,0		

Coefficiente de contingencia de Crámer= 0,36; Coeficiente de Contingencia de Pearson= 0,45; OR (IC 95%) 32,67 (5,38-198,30)

Cuando se realizó el estudio de agregación familiar teniendo en cuenta el antecedente de SOP en madres del propositus con SOP y sin SOP se apreció que cuando existía el antecedente de una madre afectada la probabilidad fue seis veces mayor con respecto a la que no estaba afectada (tabla 5).

Tabla 5 - Estudio de agregación familiar teniendo en cuenta antecedentes con SOP en madres del propositus en mujeres con SOP y sin SOP

Estatus	Madre del propositus (SOP)		Madre del propositus (sin SOP)		<i>Irwin Fisher</i>	<i>p</i>
	n	%	n	%		
Con SOP	5	20,0	2	4,0	-0,16	0,03
Sin SOP	20	80,0	48	96,0		

Coeficiente de contingencia de Cramer= 0,18; Coeficiente de Contingencia de Pearson= 0,25; OR (IC 95 %) 6,00 (1,23-29,18)

Discusión

Las manifestaciones clínicas en el SOP están dadas fundamentalmente por alteraciones reproductivas que incluyen; cambios en el patrón menstrual, hiperandrogenismo e infertilidad,⁽¹⁾ las cuales tienen un respaldo fisiopatológico con un importante componente genético, lo que parece ser la causa de que los familiares de estas mujeres también tengan una elevada frecuencia de iguales manifestaciones.^(10,11,12,13,14) Esto se confirma por el elevado porcentaje de familiares de mujeres con SOP afectados de algún trastorno relacionado con la esfera reproductiva, si se compara con aquellas sin diagnóstico del síndrome en el presente estudio.

El hirsutismo fue frecuente en los familiares de las mujeres con SOP, lo cual coincide con los resultados de varios reportes de *Givens* y otros^(4,16,17) y de *Ferriman* y otros,⁽⁶⁾ quienes estudiaron 381 pacientes con SOP y 179 controles y encontraron una diferencia significativa entre ambos grupos en lo referente a la presencia de hirsutismo en los familiares de primer grado.

Las alteraciones en el sangrado menstrual en miembros de la familia de mujeres con SOP también tuvieron una elevada frecuencia, lo cual coincide con los resultados de investigaciones de otros autores.^(3,4,16,17) Desde 1968, *Cooper* y otros⁽³⁾ estudiaron 18 pacientes con el entonces llamado síndrome de Stein-Levanthal y observaron una elevada frecuencia de hermanas con oligomenorrea. Luego *Givens* y otros^(4,16,17) publicaron varios estudios en series de familiares de

primer grado de pacientes con diagnóstico de SOP y encontraron alteraciones menstruales en la mayoría, similar a lo reportado por *Ferriman* y otros.⁽⁶⁾ Con posterioridad se publica un reporte de casos de dos pacientes con SOP, cuyas hermanas, madres y abuelas presentaron oligomenorrea.⁽¹⁸⁾

El porcentaje de infertilidad fue superior en los familiares de mujeres con SOP. Si bien Este aspecto es difícil de evaluar ya que se hace imposible comprobar que se trate realmente de una infertilidad anovuladora solo por el interrogatorio. No obstante, es un dato que no se debe despreciar, más aún si se vincula con el antecedente de trastorno menstrual que si orienta más a una disfunción ovulatoria.

En coherencia con los resultados anteriores *Torvenen* y otros⁽¹⁹⁾ reportaron que en comparación con los familiares de mujeres sin el síndrome, las madres de mujeres con SOP sufrían significativamente más hirsutismo y trastornos menstruales, y las hermanas más hirsutismo e infertilidad.

Este año se publicó una revisión y metaanálisis⁽²⁰⁾ que informó que la prevalencia de SOP (0,22; IC del 95 %, 0,16 a 0,29), irregularidades menstruales (0,28; IC del 95 %, 0,22 a 0,34, $P < 0,01$) y cambios morfológicos de los ovarios fueron elevados en las familiares femeninas de mujeres con SOP.

Cuando se realizó el análisis de agregación familiar los resultados demostraron y apoyaron que, en el SOP, el porcentaje de familiares afectados fue mayor en las mujeres con el síndrome, lo que permitió inferir la participación del componente genético en la aparición de la enfermedad. Es muy probable que en las familias de los individuos enfermos se estén segregando genes que predispongan al desarrollo de la misma. El hecho de que la aparición de afectados se encontrara entre los familiares de primer grado, presupone, que mientras mayor sea la proporción de genes a compartir mayor será el riesgo a desarrollar la enfermedad.

Por tanto, se demostró que existió agregación familiar de la misma, lo cual constituyó la primera evidencia de los diseños de la Epidemiología Genética, para la identificación de genes de susceptibilidad de la enfermedad. Al existir un exceso de frecuencia en los casos con respecto a los controles, se descartó la

participación exclusiva de factores ambientales en la etiopatogenia del síndrome.

Los estudios en este sentido son escasos y muchos de los que existen han sido realizados hace varios años y muestran diferencias metodológicas^(5,6,7,8,9) pero no por esto dejan de tener valor y abren el camino para profundizar en los aspectos genéticos y de herencia de esta entidad tan frecuente y controversial. *Kahsar* y otros⁽²¹⁾ estudiaron 93 pacientes con SOP y el 24 % de sus madres y el 32 % de sus hermanas presentaron también la enfermedad. *Legro* y otros⁽²²⁾ encontraron que el 22 % de las hermanas de pacientes con SOP padecen la entidad referida, sin embargo otros autores como *Lunde* y otros⁽⁹⁾ reportan frecuencias superiores. Por su parte *Hague* y otros⁽⁸⁾ informan que de 52 hermanas de mujeres con SOP 45 tenían el síndrome y el 67 % en las madres. *Govind* y otros⁽¹²⁾ informan que el 61 % de familiares de primer grado de las mujeres con SOP estuvieron afectadas con el síndrome, cifra superior a lo encontrado en este trabajo. Lo importante de estos resultados es que la frecuencia de tener el síndrome en los familiares de las mujeres con esta condición no es nada despreciable, lo que los convierte en un grupo de riesgo que hay que estudiar, más aun si se sabe que el SOP aumenta el riesgo de enfermedad metabólica y cardiovascular.^(23,24,25)

Los estudios realizados en hijas de mujeres afectadas con la entidad que nos ocupa, son extremadamente escasos, lo cual guarda relación con la frecuencia de infertilidad de estas pacientes. Sin embargo, *Wilroy*⁽⁵⁾ publicó una investigación en la que plantea que el 47 % de las hijas de las mujeres estudiadas por él tenían clínica de SOP.

Desde que en 1968 *Cooper* y otros⁽³⁾ realizaron el primer estudio en familias de pacientes con SOP y propusieron un modo de herencia autosómico dominante con penetrancia reducida, varios han sido los autores^(6,7,8,9) que han propuesto diferentes modos de herencia, tal es el caso de *Ferriman* y otros,⁽⁶⁾ quienes proponen un patrón de herencia ligada al cromosoma X al igual que *Govind* y otros,⁽⁷⁾ aunque este último también propone la posibilidad de una herencia autosómica dominante.

Los autores concluyen que el síndrome de ovario poliquístico se debe a una herencia multifactorial donde existe la participación de múltiples genes con influencia de factores ambientales. Se determinó que el SOP es frecuente en familiares de mujeres cubanas con igual diagnóstico. Por ello estos familiares tienen un riesgo elevado de padecerlo. Se demuestra que la atención médica no solo se debe centrar en la paciente que nos consulta, sino que debemos indagar y realizar una búsqueda activa en sus familiares por constituir un grupo de riesgo.

Referencias bibliográficas

1. Acosta C. Patrón hormonal de mujeres con diagnóstico clínico y ecográfico del síndrome de ovarios poliquísticos. Rev Cubana Endocrinol. 2004 [acceso 05/12/2021];15(2):13-7. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532004000200003
2. Strauss J. Some New Thoughts on the Pathophysiology and Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. Ann NY Acad Sci. 2003 [acceso 05/12/2021];997:42-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14644808/>
3. Cooper H, Spellacy W, Prem K, Cohen W. Hereditary factors in the Stein Leventhal syndrome. Am J Obstet Gynecol. 1968 [acceso 05/12/2021];100(3):371-87. Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper//fae9534f250d70a0602d2ec63ff667fe4a17924d>
4. Givens J. Ovarian hyperthecosis. N Engl J Med. 1971 [acceso 05/11/2021];285:691-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5563490/>
5. Wilroy R, Givens J, Wisner W, Coleman S, Andersen R, Summitt R. Hyperthecosis: an inheritable form of polycystic ovarian disease. Birth Defects Orig Artic. 1975 [acceso 05/11/2021];11(4):81-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1156689/>
6. Ferriman D, Purdie A. The inheritance of polycystic ovarian disease and a possible relationship to premature balding. Clin Endocrinol. 1979 [acceso

- 05/11/2021];11(3):291-300. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/509743/>
7. Govind A OM, Clayton RN. Polycystic Ovaries Are Inherited as an Autosomal Dominant Trait: Analysis of 29 Polycystic Ovary Syndrome and 10 Control Families. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 [acceso 05/11/2021];84(1):38-43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9920059/>
8. Hague WM, Adams J, Reeders ST, Peto TE, Jacobs HS. Familial polycystic ovaries: a genetic disease? *Clin Endocrinol (Oxf).* 1988 [acceso 05/11/2021];29(6):593-605. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3076848/>
9. Lunde O, Magnus P, Sandvik L, Hoglo S. Familial clustering in the polycystic ovarian syndrome. *GynecolObstet Invest.* 1989 [acceso 05/11/2021];28(1):23-30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2777131/>
10. Unsal T, Konac E, Yesilkaya E, Yilmaz A, Bideci A, Ilke H, *et al.* Genetic polymorphisms of FSHR, CYP17, CYP1A, CAPN10, INSR, SERPINE1 genes in adoles-cent girls with polycystic ovary syndrome. *J Assist Reprod Genet.* 2009 [acceso 05/01/2021];26(4):205-16. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19387820/>
11. Chen ZJ, Zhao H, He L, Shi Y, Qin Y, Shi Y, *et al.* Genome-wide association study identifies susceptibility loci for polycystic ovary syndrome on chromosome 2p16.3, 2p21 and 9q33.3. *Nat Genet.* 2011 [acceso 05/01/2021];43(1):55-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21151128/>
12. Shi, Y, Zhao H, Shi Y, Cao Y, Yang D, Li Z, *et al.* Genome-wide association study identifies eight new risk loci for polycystic ovary syndrome. *Nat. Genet.* 2012 [acceso 05/01/2021];44(9):1020-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22885925/>
13. Hwang JY, Lee EJ, Jin Go M, Sung YA, Lee HJ, Heon Kwak S, *et al.* Genome-wide association study identifies GYS2 as a novel genetic factor for polycystic ovary syndrome through obesity-related condition. *J. Hum. Genet.* 2012 [acceso 07/01/2021];57(10):660-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22951595/>

14. Lee H, Oh J, Sung Y, Chung H, Kim H, Kim G, *et al.* Genome-wide association study identified new susceptibility loci for polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.* 2015 [acceso 05/01/2021];30(3):723-31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25574032/>
15. ESHRE/ASRM-Sponsored Pcwg. Consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) 2004 Rotterdam. *Hum Reprod.* 2004 [acceso 10/12/2021];19(1):41-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14688154/>
16. Givens J. Familial polycystic ovarian hyperthecosis: a study of two families. *Am J Obstet Gynecol.* 1971 [acceso 10/12/2021];11:959-72. Disponible en: https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=11&publication_year=1971&pages=959
17. Givens J. Familial polycystic ovarian disease. *Endocrinal Metab Clin North Am.* 1988 [acceso 10/12/2021];17(4):771-83. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3058473/>
18. Joe-Kechebelu N, Mbamara S, Kechebelu J. Familial trend in Polycystic Ovary Syndrome. *Ann Afr Med.* 2013 [acceso 10/12/2021];12(3):182-4. Disponible en: <https://www.annalsafrmed.org/article.asp?issn=1596-3519;year=2013;volume=12;issue=3;spage=182;epage=184;aulast=Joe-kechebelu>
19. Torvinen A, Koivunen R, Pouta A, Franks S, Martikainen H, Bloigu A, *et al.* Metabolic and reproductive characteristics of first-degree relatives of women with self-reported oligo-amenorrhoea and hirsutism. *Gynecol Endocrinol.* 2011 [acceso 10/12/2021];27(9):630-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20923278>
20. Shan D, Han J, Cai Y, Zou L, Xu L, Shen Y. Reproductive Health in First-degree Relatives of Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 [acceso 20/01/2022];107(1):273-95. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34453540/>
21. Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril.* 2001

- [acceso 10/12/2021];75(1):53-8. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11163816/>
22. Legro R, Driscoll D, Strauss J, Dunaif A Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. PNAS. 1998 [acceso 10/12/2021];95(25):1-9. Disponible en:
<https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.95.25.14956>
23. Durmus U, Duran C, Ecirli S. Visceral adiposity index levels in overweight and/or obese, and non-obese patients with polycystic ovary syndrome and relationship with metabolic and inflammatory parameters. J Endocrinol Invest. 2017 [acceso 03/02/2021];340:487-97. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27838846/>
24. Jena D, Choudhory A, Mangaraj S, Sing M, Mohanty B, Baliarsimh K. Study of visceral and subcutaneous abdominal fat thickness and its correlation with cardiometabolic risk factors and hormonal parameters in polycystic ovary syndrome. Indian J Endocrinol Metab. 2018 [acceso 03/02/2021];22:321-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30090722/>
25. Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos E. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. Trends Cardiovasc Med. 2020 [acceso 03/02/2021];30:399-404. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31519403/>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Gisel Ovies Carballo.

Análisis formal: Roberto Lardoeyt Ferrer.

Investigación: Gisel Ovies Carballo.

Metodología y Recursos: Gilda Monteagudo Peña.

Redacción- revisión y edición del informe final: Gisel Ovies Carballo.