



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DEL SÍNDROME DE OVARIO
POLIQUÍSTICO DURANTE LA EDAD FÉRTIL

MOLINA ARMIJOS RICARDO XAVIER
MÉDICO

MACHALA
2024



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DEL SÍNDROME DE OVARIO
POLIQUÍSTICO DURANTE LA EDAD FÉRTIL

MOLINA ARMIJOS RICARDO XAVIER
MÉDICO

MACHALA
2024



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EXAMEN COMPLEXIVO

ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO
DURANTE LA EDAD FÉRTIL

MOLINA ARMIJOS RICARDO XAVIER
MÉDICO

PALADINES FIGUEROA FRANKLIN BENJAMIN

MACHALA, 03 DE JULIO DE 2024

MACHALA
03 de julio de 2024

Actualización en el manejo del síndrome de ovario poliquístico durante la edad fértil

por Ricardo Molina Armijos

Fecha de entrega: 21-jun-2024 12:41p.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 2406363579

Nombre del archivo: DEL_SINDROME_DE_OVARIO_POLIQUISTICO_DURANTE_LA_EDAD_FERTIL.docx
(130.44K)

Total de palabras: 9552

Total de caracteres: 53359

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

El que suscribe, MOLINA ARMIJOS RICARDO XAVIER, en calidad de autor del siguiente trabajo escrito titulado Actualización en el manejo del síndrome de ovario poliquístico durante la edad fértil, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

El autor declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

El autor como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 03 de julio de 2024

MOLINA ARMIJOS RICARDO XAVIER
0706957313

Actualización en el Manejo del Síndrome de Ovario Poliquístico durante la Edad Fértil

Resumen

Introducción: El síndrome de ovario poliquístico es uno de los principales trastornos endocrinos en mujeres de edad fértil con una prevalencia mundial que bordea el 20%, y caracterizado por manifestaciones hiperandrogénicas, períodos anovulatorios y ovarios compuestos por múltiples quistes detectados ecográficamente. Asimismo, se encuentra bien establecida su relación con alteraciones metabólicas como la obesidad y la resistencia a la insulina. Si bien se han instituido esquemas de tratamiento convencionales para esta entidad, no se ha considerado vías terapéuticas alternativas que han demostrado un efecto igual e incluso superior en diversos parámetros, y con riesgos significativamente menores. **Objetivo:** Analizar el abordaje terapéutico que se ha venido empleando en el manejo convencional del SOP, así como los últimos hallazgos en torno al uso de medicamentos y prácticas emergentes a través del estudio de investigaciones recientes que permitan orientar un manejo integral y actualizado de esta patología. **Metodología:** Se llevó a cabo un estudio de tipo documental, observacional, descriptivo y retrospectivo fundamentado en la revisión de información de los últimos 5 años disponible en revistas científicas indexadas, a través del uso de bases de datos aprobadas y confiables, tales como PUBMED, Scielo y Google Escolar. **Conclusiones:** En esta revisión se pudo evidenciar que suplementos como el mioinositol y la berberina representan alternativas naturales viables para condiciones como la resistencia a la insulina, con un espectro terapéutico comparable al de fármacos bien establecidos en el tratamiento de esta enfermedad, como lo es la metformina, y con menos efectos adversos digestivos reportados.

Palabras claves: Síndrome de ovario poliquístico, resistencia a la insulina, hiperandrogenismo, manejo.

Abstract

Introduction: Polycystic ovary syndrome is one of the main endocrine disorders in women of childbearing age with a worldwide prevalence of around 20%, and characterized by hyperandrogenic manifestations, anovulatory periods and ovaries composed of multiple cysts detected ultrasonographically. Likewise, its relationship with metabolic alterations such as obesity and insulin resistance is well established. Although conventional treatment schemes have been instituted for this entity, alternative therapeutic routes have not been considered, which have demonstrated an equal or even superior effect in various parameters, and with significantly lower risks. **Objective:** Analyze the therapeutic approach that has been used in the conventional management of PCOS, as well as the latest findings regarding the use of medications and emerging practices through the study of recent research that will guide comprehensive and updated management of this pathology. **Methodology:** A documentary, observational, descriptive and retrospective study was carried out based on the review of information from the last 5 years available in indexed scientific journals, through the use of approved and reliable databases, such as PUBMED, Scielo and Scholar Google. **Conclusions:** This review showed that supplements such as myo-inositol and berberine are viable natural alternatives for conditions such as insulin resistance, with a therapeutic spectrum comparable to that of well-established drugs in the treatment of this disease, such as metformin, and with fewer reported digestive adverse effects.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, hyperandrogenism, management.

Índice de Contenido

Resumen	1
Abstract	2
Introducción	4
Desarrollo	7
2.1 Tratamiento No Farmacológico del SOP	7
<i>2.1.1 Dieta</i>	7
<i>2.1.2 Ejercicio</i>	8
2.2 Tratamiento Farmacológico Convencional del SOP	9
<i>2.2.1 Sensibilizadores a la Insulina</i>	9
<i>2.2.2 Anticonceptivos Orales</i>	12
<i>2.2.3 Antiandrógenos</i>	13
2.3 Tratamiento Farmacológico Emergente del SOP	15
<i>2.3.1 Suplementos</i>	15
<i>2.3.2 Reorientación de medicamentos</i>	26
2.4 Tratamiento Quirúrgico Emergente del SOP	32
<i>2.4.1 Drilling Ovárico</i>	32
<i>2.4.2 Cirugía Bariátrica</i>	32
2.5 Tratamiento Alternativo Emergente del SOP	33
<i>2.5.1 Trasplante de Microbiota Fecal</i>	33
<i>2.5.2 Acupuntura</i>	33
2.6 Tratamiento Experimental Emergente del SOP	34
<i>2.6.1 Estimulación Vagal</i>	34
<i>2.6.2 Terapia con Células Madre</i>	35
Conclusiones	36
Referencias Bibliográficas	38

Introducción

Hace aproximadamente 90 años, Stein y Leventhal informaron los casos clínicos de siete mujeres curiosamente afectadas por una condición particular caracterizada por la aparición simultánea de amenorrea, hirsutismo y ovarios con apariencia poliquística que posteriormente fue denominada como síndrome de ovario poliquístico (SOP). (1)

Esta enfermedad es actualmente reconocida como el trastorno endocrino más común en mujeres en edad reproductiva, con una prevalencia mundial que oscila entre el 6 y el 21%. SOP es una patología caracterizada por hiperandrogenismo, ovulación disfuncional y morfología típica de ovario poliquístico junto con alteraciones metabólicas (resistencia a la insulina y obesidad). (2)

La patogénesis del síndrome de ovario poliquístico es compleja y multifactorial e incluye componentes genéticos, ambientales y hereditarios. Diversas fuentes apuntan a que el origen reside en la señalización desequilibrada del eje hipotálamo-hipófisis-ovárico, que promueve el hiperandrogenismo ovárico y suprarrenal. Sin embargo, el síndrome también involucra de forma activa la resistencia a la insulina que se ve agravada por la acumulación de tejido adiposo relacionada con el hiperandrogenismo y la disfunción por lipotoxicidad y estrés oxidativo. Por lo tanto, el espectro clínico completo del síndrome implica alteraciones metabólicas, reproductivas y de la conducta. (3)

De acuerdo con Teede et. al, se estima que más del 60% de los pacientes con SOP tienen sobrepeso o son obesos. (4) Asimismo, es de resaltar que los resultados metabólicos y reproductivos empeoran con un mayor índice de masa corporal en mujeres con SOP, por ende, se observa una mayor prevalencia de hipertensión, infertilidad y otras complicaciones relacionadas con el embarazo. (5)

Se debe recalcar que el SOP aumenta de forma exponencial el riesgo de complicaciones adicionales como enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico, depresión y ansiedad. (6)

Desde una perspectiva morfológica, el síndrome de ovario poliquístico se caracteriza por una mayor densidad de pequeños folículos preantrales y una mayor proporción de folículos de crecimiento temprano, acompañado de una proliferación anormal de células de la granulosa. De la misma forma, se asocia con la apoptosis de las células de la granulosa en los folículos antrales y existe evidencia que indica que la disfunción en estas interacciones celulares puede ser la principal causal en la foliculogénesis anormal, desembocando en amenorrea o dificultad para concebir. (7)

Por otro lado, la presentación clínica del SOP es variada, incluyendo varios grados de cambios en el ciclo menstrual (amenorrea, oligomenorrea), que pueden causar infertilidad secundaria a anovulación, hirsutismo, acné, obesidad y trastornos metabólicos. Según Notaro et al., la oligomenorrea o anovulación es el hallazgo más frecuente presentado en las mujeres con SOP, afectando hasta al 74% de su totalidad a nivel mundial. (8) En base a esto, se han propuesto varias escalas diagnósticas a lo largo del tiempo, sin embargo, la más difundida y comúnmente empleada corresponde a los criterios de Rotterdam, que precisamente conjuga las manifestaciones clínicas del hiperandrogenismo, la presencia de alteraciones ovulatorias por más de 6 meses y la evidencia ultrasonográfica de por lo menos 12 folículos de 2 a 9 mm de diámetro. (9)

Con respecto al tratamiento, los anticonceptivos orales (ACO) se han convertido en el principal fármaco empleado para el SOP debido a los beneficios mostrados en mejorar los síntomas del hiperandrogenismo, el sangrado regular por privación y la prevención de la hiperplasia endometrial. No obstante, a parte del uso de ACO, no se ha aprobado ningún fármaco específicamente para contrarrestar las anomalías metabólicas y el hiperandrogenismo, por lo que

en la mayoría de los casos se suelen utilizar medicamentos indicados para otras condiciones y que han resultado tener un impacto positivo en el SOP debido a sus múltiples consideraciones y vías de producción, como es el caso de la metformina. (10) Sin embargo, en mujeres con obesidad, el SOP parece ser reversible únicamente con la pérdida de peso. Por consiguiente, un aspecto primario y fundamental en lo correspondiente al tratamiento integral del SOP consiste en la instauración de medidas higiénico-dietéticas efectivas que permitan alcanzar un IMC adecuado. (5)

En el presente trabajo se efectuó un estudio de tipo documental, observacional, descriptivo y retrospectivo fundamentado en la revisión de información pertinente de los últimos 5 años disponible en revistas científicas indexadas, a través del uso de bases de datos aprobadas y confiables, tales como PUBMED, Scielo y Google Escolar; seleccionando únicamente fuentes bibliográficas de primer y segundo cuartil de acuerdo con la plataforma Scimago.

Debido a lo expresado previamente, se plantea analizar el abordaje terapéutico que se ha venido empleando en el manejo convencional del SOP, así como los últimos hallazgos en torno al uso de medicamentos y prácticas emergentes a través del estudio de investigaciones recientes que permitan orientar un manejo integral y actualizado de esta entidad clínica, permitiendo estipular variadas alternativas de tratamiento eficaces para este síndrome.

De la misma forma, se pretende establecer una comparación y contraste sobre la acción y eficacia de las opciones de tratamiento actuales con respecto a las medidas convencionales, al igual que definir la viabilidad y conveniencia que supone la implementación de algunos modelos vanguardistas o invasivos de abordaje, como lo representan las intervenciones quirúrgicas y la estimulación vagal.

Desarrollo

2.1 Tratamiento No Farmacológico del SOP

2.1.1 Dieta

Los cambios en el estilo de vida son la primera línea de tratamiento para las mujeres con síndrome de ovario poliquístico. Varios estudios han demostrado que una pérdida de peso del 5 al 10% en mujeres con sobrepeso y obesidad puede ser suficiente para restablecer la menstruación y la ovulación regular. Esta pérdida de peso también potencia el efecto de los agentes inductores de la ovulación. En conjunto, la pérdida de peso en mujeres obesas con síndrome de ovario poliquístico mejora la tasa de embarazo, además de los conocidos beneficios metabólicos. (11)

Las dietas restringidas en calorías pueden ser la mejor opción para reducir la resistencia a la insulina. Los estudios han demostrado que la dieta mediterránea, que enfatiza una alta ingesta de verduras, frutas, mariscos, legumbres y nueces; cereales integrales como alimentos básicos; y la promoción de aceites vegetales, combinados con un régimen bajo en carbohidratos mejora los trastornos endocrinos y los ciclos menstruales en pacientes con sobrepeso y síndrome de ovario poliquístico. (2)

En un artículo multicéntrico que analiza diferentes guías de práctica clínica implementadas a nivel mundial, se recomienda una combinación de dieta restringida en calorías, ejercicio e intervenciones conductuales. De todas las guías examinadas, cuatro recomendaron un objetivo de pérdida de peso entre el 5% y el 10%. Sin embargo, no se presentó una conclusión clara sobre el tipo de dieta a ofrecer a las mujeres con SOP, únicamente recomendaciones variadas de dieta hipocalórica (déficit entre 500 y 700 kcal/día) y un enfoque en la ingesta de alimentos de bajo índice glucémico. (12)

Se ha considerado a la dieta cetogénica como una alternativa viable destinada a aumentar la sensibilidad a la insulina. Durante el ayuno o una restricción de carbohidratos como en la dieta cetogénica, la concentración de insulina en sangre disminuye, mientras que el glucagón aumenta para mantener el nivel normal de glucosa en sangre, primero a través de las reservas de glucógeno y luego a través de la β -oxidación de los ácidos grasos almacenados en los depósitos de grasa. Aproximadamente 3 a 5 días después de una dieta baja en carbohidratos, cuando la concentración de cuerpos cetónicos comienza a crecer, el hambre disminuye considerablemente, pero se preserva un estado de bienestar, evidentemente sin caer en complicaciones como la cetoacidosis. La ventaja es aún mayor si comparamos las dietas hipocalóricas habituales, fuertemente restrictivas de los lípidos, que mantienen el nivel de las hormonas orexigénicas hasta 12 meses después de la suspensión de la dieta. (13)

2.1.2 Ejercicio

El ejercicio y la actividad física juegan un papel clave en la reducción de peso. Varias investigaciones muestran que el ejercicio, con o sin dieta, puede reanudar la ovulación en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. El ejercicio probablemente pueda afectar la ovulación mediante la modulación del eje hipotalámico-pituitario-gonadal. En mujeres con sobrepeso y obesidad, el ejercicio conduce a niveles más bajos de insulina y andrógenos libres, lo que induce el restablecimiento de la ovulación por parte del mencionado eje. Diferentes estudios sugieren varias pautas para hacer ejercicio durante la semana, pero la American Heart Association recomienda aproximadamente 150 min de ejercicio moderado o 75 min de ejercicio vigoroso e intenso por semana. (6)

Por su parte, las directrices internacionales basadas en evidencia recomiendan que todas las mujeres con SOP, especialmente aquellas con sobrepeso u obesidad, realicen al menos 150 minutos de ejercicio aeróbico por semana, incluidos más de 90 minutos de ejercicio vigoroso. (2)

Asimismo, en un artículo que revisa las diferentes guías de práctica clínica de varios países, se llega eventualmente a la misma conclusión: tres GPC recomendaron 150 min/semana y 90 min/semana de ejercicio aeróbico de intensidad moderada-alta para el mantenimiento del peso.(12)

2.2 Tratamiento Farmacológico Convencional del SOP

2.2.1 Sensibilizadores a la Insulina

2.2.1.1 Metformina.

Entre todos los sensibilizadores a la insulina, la metformina es el más utilizado en el síndrome de ovario poliquístico, debido a su eficacia y seguridad. Este fármaco se encuentra indicado en combinación con anticonceptivos orales, especialmente en pacientes con sobrepeso u obesidad, o cuando los mismos se hallan contraindicados. Sin embargo, los efectos beneficiosos de la metformina son cada vez más evidentes, especialmente cuando se combina con modificaciones en el estilo de vida, mejorando los mecanismos patogénicos subyacentes al síndrome de ovario poliquístico, restaurando la función ovárica y mejorando el perfil metabólico, especialmente la sensibilidad a la insulina y, a diferencia de los ACO, el patrón de lipoproteínas. (10)

La metformina demuestra sus propiedades antiinflamatorias y promotoras de la salud al influir en otros aspectos independientemente de su papel en el control glucémico, como la función mitocondrial y la modulación de la inmunidad a través de regulación de la actividad de los linfocitos T. Otro detalle que a menudo se pasa por alto es el impacto positivo en los casos de

depresión y otros trastornos psiquiátricos que afectan a los pacientes con síndrome de ovario poliquístico. Se ha demostrado que la metformina mejora varias psicopatologías, indirectamente a través de la mejora de aspectos hormonales y metabólicos, y directamente a través de su acción sobre la síntesis y secreción de neuroesteroides, como la alopregnanolona. (10)

Por otro lado, la metformina se ha utilizado como tratamiento de primera línea para la infertilidad ocasionada por SOP. Según las declaraciones de varias guías internacionales, la metformina en el síndrome de ovario poliquístico debe restringirse únicamente a mujeres con intolerancia a la glucosa, con hallazgos que afirman que el tratamiento con metformina no aumenta la tasa de ovulación y de nacidos vivos, en comparación con el citrato de clomifeno solo. No obstante, los hallazgos de varios estudios recientes sugieren que su uso no debe limitarse a la intolerancia a la glucosa y debería usarse en combinación con citrato de clomifeno para aumentar la tasa de ovulación. Además, se ha demostrado que la metformina aumenta la tasa de embarazo clínico y disminuye el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) en mujeres con SOP sometidas a fecundación in vitro. (14)

Con respecto a las expresiones clínicas del hiperandrogenismo, se ha informado que, en pacientes adolescentes con síndrome de ovario poliquístico, la metformina y los ACO poseen resultados similares con respecto a su efecto contra el hirsutismo, los niveles de triglicéridos y HDL; en cambio, los ACO fueron superiores para mejorar la regulación de la menstruación y mejorar las puntuaciones de acné, mientras que la metformina tuvo mejores resultados en la disminución del IMC, así como también disminuyó la prevalencia de alteraciones glucémicas y mejoró los niveles de colesterol total y LDL. (1)

2.2.1.2 Tiazolidinedionas

Las tiazolidinedionas (TZD) corresponden al grupo de los agonistas del receptor γ activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR- γ) y son frecuentemente descritos como verdaderos sensibilizadores a la insulina. El PPAR- γ es un receptor nuclear que mejora la actividad de la insulina a través de un mecanismo post-receptor de insulina, principalmente mejorando la sensibilidad en el tejido adiposo y el músculo esquelético. Las TZD se pueden utilizar como tratamiento farmacológico alternativo para las anomalías metabólicas y reproductivas relacionadas con el síndrome de ovario poliquístico en mujeres que no toleran o responden mal a la metformina. Las TZD son eficaces como tratamientos para el hiperinsulinismo y la insulinoresistencia en mujeres delgadas y obesas con SOP, así como para mejorar la poca tolerancia a la glucosa, la hiperandrogenemia y los trastornos de la ovulación. (2)

Las tiazolidinedionas disminuyen la resistencia a la insulina hepática y periférica y tienen un efecto bien documentado de mejorar la hiperglucemia y la dislipidemia. Las TZD también mejoran el ciclo menstrual y la ovulación y reducen los niveles de andrógenos en mujeres con SOP. Sin embargo, estos beneficios clínicos se han ignorado en gran medida debido a problemas de seguridad y efectos secundarios, como el aumento de peso, edema periférico e incluso, el desarrollo de insuficiencia cardíaca. En un metaanálisis que evaluaba los efectos de las diferentes tiazolidinedionas, se pudo observar que la pioglitazona ocasionaba edema periférico leve en un 40% de mujeres y espasmos musculares en un 11%, aunque no reportaron más efectos adversos y las molestias gastrointestinales fueron menos frecuentes con las TZD que con metformina. (15)

Se ha demostrado que la combinación de metformina y TZD tiene un efecto sinérgico en el tratamiento de mujeres con SOP, confiriendo una mejora considerable en los índices de resistencia a la insulina y la frecuencia menstrual en el SOP que la metformina sola. Las mujeres

con dislipidemia y síndrome de ovario poliquístico también pueden considerar la rosiglitazona sola o en combinación con dosis bajas de metformina y cambios en el estilo de vida. En comparación con la trioglitzazona y la rosiglitazona, la pioglitazona muestra una mayor afinidad por el receptor específico PPAR- γ , tiene una sensibilización a la insulina más efectiva y una menor hepatotoxicidad, pero no promueve la pérdida de peso superior a la monoterapia con metformina. (2)

2.2.2 Anticonceptivos Orales

Los anticonceptivos hormonales (anticonceptivos orales, parche o anillo vaginal) son el protocolo de tratamiento de primera línea para las anomalías menstruales el hirsutismo y acné en mujeres con SOP. Los ACO actúan promoviendo una retroalimentación negativa directa sobre la secreción de LH, lo que resulta en una disminución de la síntesis ovárica de andrógenos, reduciendo así el hiperandrogenismo. Aumentan la globulina fijadora de hormonas sexuales del hígado y disminuyen los andrógenos libres circulantes. Otros mecanismos por los cuales actúan los ACO incluyen la inhibición de la conversión periférica de testosterona en dihidrotestosterona, la unión de la dihidrotestosterona a los receptores de andrógenos y la reducción de la secreción de andrógenos suprarrenales. (14)

En torno al artículo de referencia de las diversas guías de práctica clínica internacionales, seis GPC recomendaron el uso de anticonceptivos hormonales como primera línea de tratamiento para el manejo de la irregularidad menstrual en mujeres adultas con SOP y cinco recomendaron su uso en adolescentes con diagnóstico sospechado/confirmado de SOP. El uso de metformina, acetato de ciproterona y drospirenona se recomendó como tratamiento de segunda línea para la irregularidad menstrual, el hirsutismo y el acné en 3 GPC. (12)

La píldora anticonceptiva oral combinada no mejora la resistencia a la insulina que suele ser la base del hiperandrogenismo. Se ha informado que algunos ACO agravan la resistencia a la insulina y también aumentan el riesgo de trastornos inflamatorios y coagulatorios en mujeres con SOP, así como en aquellas sin este fenotipo. Además, los ACO deben usarse con precaución en mujeres con dislipidemias, ya que pueden empeorar los niveles de triglicéridos. La elección del anticonceptivo oral utilizado en el SOP es muy importante, ya que la mayoría de las progestinas también poseen efectos androgénicos. Una consideración importante para el componente de progestina es el grado de androgenicidad de la progestina. Sin embargo, los ACO más nuevos contienen progestinas con menos androgenicidad (noretindrona, desogestrel y norgestimato) y dos progestinas (acetato de ciproterona y drospirenona) funcionan como antagonistas de los receptores de andrógenos. Uno de los ACO más nuevos que contiene una combinación de progestina no androgénica, es decir, drospirenona, y etinilestradiol es potencialmente ideal para el tratamiento de mujeres con SOP. (14)

Es de destacar que los anticonceptivos combinados (ACO) son eficaces para tratar los ciclos irregulares y también son superiores para el tratamiento del hirsutismo y el acné en comparación con las preparaciones que solo contienen progestina. Además, según lo recomendado por la Organización Mundial de la Salud, 35 µg de estrógeno en combinación con acetato de ciproterona solo deben usarse como opción de segunda línea para el acné persistente o el hirsutismo, dado el mayor riesgo de tromboembolismo vascular relacionado con estas preparaciones. (3)

2.2.3 Antiandrógenos

Los antiandrógenos se utilizan en el tratamiento médico del hiperandrogenismo al reducir sistémicamente la cantidad de andrógenos circulante. Los antiandrógenos se emplean

principalmente en el tratamiento del SOP, ya que reducen el hirsutismo y otros problemas relacionados con el desarrollo de caracteres sexuales secundarios. Los antiandrógenos no comparten el mismo mecanismo de acción, pero efectivamente todos terminan bloqueando la acción de la testosterona. (14)

El acetato de ciproterona es un potente antiandrógeno progestágeno y también es un componente de una formulación comercial asociada con el etinilestradiol, pero a menudo, para tener un efecto suficiente, es necesario agregar una dosis adicional del medicamento en la primera mitad del ciclo. Su prescripción debe considerarse cuidadosamente debido al riesgo no sólo de trombosis venosa, sino también de meningioma, que muestra una asociación fuerte y dependiente de la dosis con el acetato de ciproterona. (10)

La espironolactona, un antagonista de la aldosterona utilizado predominantemente como diurético, posee un complejo modo de acción que implica el bloqueo de los receptores androgénicos, obstruyendo parcialmente la esteroidogénesis suprarrenal y bloqueando la 5α reductasa, aumentando así el nivel de proteína SHBG (globulina transportadora de hormonas sexuales). Puede provocar irregularidades menstruales y feminizar al feto masculino si la paciente queda embarazada. Por tanto, la espironolactona se utiliza principalmente en combinación con ACO para el tratamiento de los síntomas relacionados con el SOP. (9)

De igual manera, la flutamida, un antiandrógeno no esteroideo sin efecto progestágeno, es muy eficaz en el tratamiento del hirsutismo. Sin embargo, rara vez se utiliza solo debido a su alto costo y al riesgo de toxicidad hepatocelular. (14)

Por último, la finasterida es un inhibidor de tipo 2 (5- α -reductasa) que inhibe la producción de dihidrotestosterona. El tratamiento con finasterida ha demostrado una disminución en la

prevalencia del hirsutismo. Este agente debe considerarse principalmente cuando el tratamiento previo con ACO y espironolactona no fue eficaz para las formas graves de hirsutismo. No obstante, se debe tener presente que esta terapia en la adolescencia podría afectar a la densidad mineral ósea. (16)

2.3 Tratamiento Farmacológico Emergente del SOP

2.3.1 Suplementos

2.3.1.1 Mioinositol.

El inositol es un azúcar/poliol carboxílico que regula la transducción de señales celulares en respuesta a diferentes neurotransmisores, factores de crecimiento y hormonas. Las isoformas clínicamente más importantes del inositol son el mioinositol y el D-quirositol (DCI). El mioinositol es crucial para las vías de señalización que operan a lo largo de la vida celular para modular diversos procesos fisiológicos, como la maduración de los ovocitos, el desarrollo de gametos, la fertilización y el desarrollo embrionario temprano. Asimismo, se encuentra bien establecido como un nutracéutico que mejora la sensibilidad a la insulina y las funciones hormonales y reproductivas. (17)

El inositol mejora el transporte de glucosa a través de la estimulación de la translocación del transportador de glucosa 4 (GLUT4) a la membrana celular. Actúa modelando la activación de la utilización de glucosa y los transportadores de glucosa, al igual que regulando la captación de glucosa y la señalización de FSH en los ovarios. (11) Entre sus diversos efectos también constan el disminuir el peso corporal y la secreción de leptina y aumentar el colesterol HDL. Además, reduce los niveles de andrógenos (testosterona y androstenediona), corrige la relación LH/FSH, restablece los ciclos menstruales normales e induce la ovulación, facilitando así los embarazos espontáneos mediante la producción adecuada de progesterona en la fase lútea. (18)

Algunos estudios informan que la dosis necesaria es 1 g de D-quirositol, acompañado de 400 mcg de ácido fólico por día para reducir el síndrome metabólico y aumentar la relación glucemia/insulina. Por otro lado, algunos estudios con mioinositol han encontrado que induce una mejora en la calidad y maduración de los ovocitos, un aumento en la tasa de escisión, promueve el desarrollo embrionario e incrementa la tasa de embarazos. Por tanto, se recomienda el uso de mioinositol en los protocolos de fecundación in vitro para pacientes con SOP con una dosis de 4000 mg al día, repartidos en 2 gramos 2 veces al día. (18)

Recientemente se han realizado diversos ensayos que abordan los efectos de la terapia con metformina en comparación con la terapia con mioinositol sobre el perfil hormonal en mujeres con SOP. Según los resultados, no se observaron diferencias significativas en ellos con respecto a los efectos terapéuticos de los suplementos de mioinositol versus metformina en el tratamiento de pacientes con respecto a la irregularidad menstrual. En cuanto al perfil hormonal y resistencia a la insulina, igualmente ambos suplementos lograron mejorar la glicemia en ayunas, la insulina en ayunas, el índice HOMA, el nivel de estradiol y la SHBG. Además, el volumen ovárico no fue significativamente diferente en pacientes con SOP tratadas con mioinositol o metformina. Sin embargo, el nivel de LH, la relación LH/FSH y los niveles de prolactina mejoraron sólo con el tratamiento con metformina. Se observó una disminución significativa en los niveles de DHEA y testosterona, como andrógenos circulantes, en los pacientes con SOP que recibieron suplementos de mioinositol en comparación con aquellos que recibieron suplementos de metformina. Finalmente, con respecto a la tasa de embarazos, se ha comprobado que el porcentaje es mayor en mujeres con SOP que habían tomado mioinositol en comparación con aquellas que habían tomado metformina.(19)

Un estudio clínico realizado con drospirenona/etinilestradiol ACO y mioinositol en adolescentes con SOP reveló que mioinositol contrarresta el aumento de peso inducido por el ACO y previene el aumento del IMC. Además, mejora el estado insulinémico y el metabolismo de la glucosa de los pacientes, mejorando también su perfil hormonal. La administración de mioinositol junto con ACO reduce la secreción de LH y regula a la baja la producción de andrógenos, al igual que la T3 libre. En las adolescentes de 13-16 años, el tratamiento con mioinositol resulta tan eficaz como los ACO en el tratamiento de las manifestaciones del SOP. Curiosamente, la drospirenona/etinilestradiol induce un aumento de peso y un aumento del IMC, pero esta tendencia se invierte claramente en presencia de mioinositol. El patrón metabólico evaluado indica que el tratamiento con mioinositol en adolescentes de 13 a 16 años reduce significativamente la resistencia a la insulina y la glucemia de manera más eficiente que otros tratamientos. (20)

2.3.1.2 Curcumina.

La curcumina es un polifenol dietético derivado de la cúrcuma. Actúa como un antioxidante que aumenta la actividad de enzimas como glutatión peroxidasa, superóxido dismutasa y catalasa, además de ser un eliminador de radicales libres y regulador de vías de señalización que expresan genes de desintoxicación y antioxidantes. También se sabe que la curcumina induce la ovulación y mejora el perfil bioquímico de los pacientes con SOP. La curcumina puede disminuir la actividad del citocromo P450c17, mejorando de esta forma el hiperandrogenismo en pacientes con SOP, ya que además regula sustancialmente a la baja la expresión de las proteínas receptoras de andrógenos ováricos. Por otro lado, la curcumina posee una acción antiinflamatoria al reducir el factor de necrosis tumoral α y la IL-6. También se sabe que disminuye la LH, reduce la resistencia a la insulina, induce la ovulación en pacientes con SOP, mejora el peso corporal y corrige las anomalías lipídicas. Se ha evaluado el efecto de la curcumina

en pacientes con SOP, encontrando una mejora en el control glucémico mediante la regulación de la insulina en ayunas, la glucosa en ayunas, el índice HOMA-IR y el índice de control cuantitativo de la sensibilidad a la insulina. (21)

2.3.1.3 Coenzima Q.

La coenzima Q10 (CoQ10) es un antioxidante liposoluble sintetizado naturalmente por las células humanas y necesario para el crecimiento y mantenimiento de las células. Es un portador de electrones móvil esencial para la síntesis de ATP mediante fosforilación oxidativa. A nivel molecular, CoQ10 actúa como antioxidante intracelular y previene eficazmente la oxidación de lípidos, proteínas y ADN. Un estudio de cohorte informó que la suplementación con CoQ10 durante 12 semanas tuvo efectos importantes sobre las concentraciones plasmáticas de proteína C reactiva de alta sensibilidad y TNF- α en pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólico. Asimismo, se ha constatado que la suplementación con CoQ10 a una dosis de 200 mg/día durante ocho semanas tuvo muchos efectos beneficiosos y concentraciones séricas significativamente reducidas de los tres marcadores de disfunción inflamatoria y endotelial, produciendo a través de la regulación de estos reactantes inflamatorios una disminución de la expresión clínica del SOP.(21)

2.3.1.4 Ácidos Grasos Omega-3.

Los omega-3 pertenecen a la clase de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA). Entre ellos, el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA) son los más biológicamente activos y están presentes principalmente en pescados como el salmón, la caballa, el atún, el arenque y otros tipos de pescados pequeños y azules. Los ácidos grasos omega-3 tienen propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, adelgazantes y sensibilizantes a la insulina. De hecho, pueden

mejorar la sensibilidad a la insulina al disminuir la producción de citocinas inflamatorias, incluido el factor de necrosis tumoral α (TNF α) y la IL-6, y aumentan la secreción de adiponectina antiinflamatoria. Sin embargo, en pacientes con SOP, no se han observado cambios significativos en otros parámetros como el peso corporal, el número de folículos ováricos, el tamaño de los ovarios, el volumen de sangrado, y la puntuación de hirsutismo. Por ende, se establece que la administración de ácidos grasos omega-3 debe ser específica solo para mujeres con SOP que presentan síntomas inflamatorios y relacionados con la enfermedad cardiovascular, que generalmente ocurren entre los 40 y 45 años de edad. La ingesta diaria de ácidos grasos omega-3 debe oscilar entre el 0,5 y el 2% del requerimiento energético. Además, estudios sobre efectos cardiovasculares y antiinflamatorios en adultos informaron que la dosis mínima recomendada para la administración combinada de EPA-DHA es de 500 mg/día, alcanzando 2000-4000 mg/día en pacientes con infarto de miocardio reciente o en aquellos con niveles alterados de triglicéridos.

(22)

2.3.1.5 Flavonoides.

Los flavonoides y las flavanonas constituyen un gran grupo de metabolitos vegetales con potencial farmacológico. La naringenina es una flavanona natural derivada del pomelo y de varias especies de plantas. Varios estudios recientes destacaron su papel beneficioso en pacientes con SOP otorgando efectos citoprotectores y antiinflamatorios. La naringenina puede reducir los niveles de testosterona y estradiol y puede aumentar la concentración de enzimas involucradas en la eliminación de especies reactivas de oxígeno. Además, se ha constatado que la naringenina puede prevenir el aumento de peso asociado con el SOP y puede causar una reducción en los niveles de glucosa sérica. Otro compuesto flavonoide, la rutina, es un glucósido flavonoide cítrico que presenta posibles efectos positivos en el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico. Un

estudio reciente reveló que el compuesto rutina puede mejorar la obesidad y la resistencia a la insulina en ratones obesos, al mejorar la actividad del tejido adiposo pardo. (22)

2.3.1.6 Quercetina.

La quercetina es un compuesto flavonoide que se encuentra en una variedad de plantas alimenticias y medicinales, como manzanas, cebollas, uvas, cerezas, naranjas, tomates, ginkgo y forsitia. Los estudios farmacológicos modernos han demostrado que la quercetina posee propiedades antioxidantes, anticancerígenas, antialérgicas, antiinflamatorias, adelgazantes y neuroprotectoras. Además, inhibe la agregación plaquetaria, mejora la síntesis mitocondrial, produce la regulación de los microorganismos intestinales y otras funciones metabólicas importantes. (23)

La dosis efectiva de quercetina para el tratamiento del SOP oscila entre 15 mg/kg y 150 mg/kg por día, y el tratamiento puede ir desde 15 días a 6 semanas. En pacientes con SOP, tres estudios han analizado el efecto de la quercetina. En dichos estudios, la dosis efectiva fue de 1000 mg al día y el tratamiento duró 6 semanas. (23)

Entre los principales efectos de la quercetina sobre el SOP se establece que puede mejorar los trastornos de la ovulación mediante la regulación de la secreción de hormonas sexuales del eje hipotálamo-hipofiso-ovárico y la inhibición de la apoptosis de las células de la granulosa. Por otro lado, alivia la insulinoresistencia a través de la activación de la vía de señalización de la insulina, manteniendo la homeostasis en el metabolismo de la glucosa y protegiendo a las células β pancreáticas productoras de insulina del daño oxidativo. Además, posee un efecto hormonal positivo al reducir el nivel de andrógenos séricos mediante la inhibición de la expresión de receptores androgénicos y la inhibición directa de la síntesis de andrógenos. A nivel metabólico,

promueve la oxidación de ácidos grasos, regula la producción de adipocinas e induce la conversión en tejido adiposo pardo. (23)

Otros mecanismos a través de los cuales atenúa las manifestaciones del SOP comprenden la reducción del estado de inflamación crónica, la regulación de la flora intestinal y la estabilización de la disfunción endotelial vascular. (23)

2.3.1.7 Berberina.

La berberina, un alcaloide isoquinolínico natural, se ha estudiado en varios ensayos clínicos aleatorios en pacientes con SOP y se ha demostrado como una opción segura y prometedora para disminuir la resistencia a la insulina, reducir los lípidos en sangre y restaurar la ovulación. En el único metaanálisis que estudió el efecto de la berberina, la metformina y su combinación en pacientes con SOP resistentes a la insulina, no hubo diferencias significativas entre los diferentes grupos de tratamiento. Sin embargo, la berberina fue superior a la metformina en la reducción de triglicéridos. Asimismo, la combinación de ambos se asoció con una mayor reducción del índice de masa corporal a comparación de la metformina sola y ésta constituyó la mejor intervención entre los agentes investigados. (15)

2.3.1.8 Resveratrol.

El resveratrol es un polifenol natural que se encuentra en las uvas, las nueces y las bayas, con marcados efectos antiinflamatorios y antioxidantes, así como propiedades cardioprotectoras. El mecanismo de acción del resveratrol consiste en la activación del complejo Ca^{2+} /calmodulina tras la entrada de Ca^{2+} desde el medio extracelular. (24) Se ha sugerido en varias ocasiones al resveratrol como un agente terapéutico potencial en el tratamiento de la infertilidad, que es una condición relacionada con la reserva ovárica disminuida, la obesidad y el SOP. Sin embargo, la

evidencia científica más reciente sugiere que se debe evitar el resveratrol durante la fase lútea y el embarazo, debido a la función antidecidual en el tejido endometrial uterino. Además, la teratogenicidad del resveratrol todavía se debate y los estudios clínicos han demostrado una reducción en la tasa de embarazos clínicos y un aumento estadísticamente significativo en la tasa de abortos. Los estudios que se han realizado en torno a su efecto sobre la insulinoresistencia han demostrado que la suplementación con resveratrol no mejoró la sensibilidad a la insulina, mientras que el ejercicio físico restableció la sensibilidad fisiológica a la insulina. A diferencia del ejercicio físico, el resveratrol no parece tener efectos beneficiosos sobre la masa grasa, el tamaño de los adipocitos y la ciclicidad del estrógeno. (22)

2.3.1.9 Melatonina.

Secretada por la glándula pineal, la melatonina es una hormona neuroendocrina que desempeña un papel crucial en la regulación de las funciones reproductivas de los mamíferos. Es un agente terapéutico que regula la autofagia y también tiene el potencial de suprimirla, así como también a la apoptosis en el SOP. Los estudios han demostrado que la melatonina puede reducir significativamente los niveles de andrógenos y aumentar los niveles de FSH en pacientes con SOP. De igual forma, posee un efecto positivo sobre la calidad de los ovocitos en casos de hipoestrogenia e hiperandrogenia. Se ha demostrado que la melatonina mejora la captación de glucosa y la señalización de insulina; esto debido a que a nivel genético, la melatonina aumenta la expresión de IRS-1 y GLUT4 mientras disminuye la expresión de p-IRS-1. (7)

2.3.1.10 Humanina.

La humanina, un péptido derivado de las mitocondrias, participa en procesos metabólicos involucrados en el desarrollo de entidades como la diabetes y el síndrome de ovario poliquístico.

Se ha demostrado que la expresión ovárica local de humanina se encuentra regulada negativamente en pacientes con SOP con resistencia a la insulina en comparación con su expresión en pacientes con SOP sin ella. También se teoriza que la suplementación con humanina exógena podría mejorar el aumento de peso corporal, las anomalías morfológicas ováricas, los trastornos endocrinológicos y el hiperandrogenismo. La activación de la vía de señalización Keap1/Nrf2 es un mecanismo por el cual la humanina ejerce sus efectos protectores sobre las células de la granulosa en pacientes con SOP. De igual forma, se ha postulado que la suplementación con un análogo de humanina podría reducir los niveles elevados de glucosa plasmática en ayunas e insulina en ayunas. (7)

2.3.1.11 Vitamina D.

Existe evidencia de que la deficiencia de vitamina D podría ser una causa importante de resistencia a la insulina y síndrome metabólico en mujeres que padecen SOP. En estas mujeres se observa una mayor prevalencia de deficiencia de vitamina D (67-85%). Esto se sustenta en el hecho de que los receptores de vitamina D controlan más del 3% del genoma humano, incluidos genes críticos para el metabolismo de la glucosa. La vitamina D modula la homeostasis de la glucosa-insulina a través de receptores particulares en las células β pancreáticas y el músculo esquelético, lo que lleva a la activación directa de la transcripción del gen del receptor de insulina humano y del receptor activador del proliferador de peroxisomas δ , así como a la estimulación de la expresión del receptor de insulina y al aumento del transportador de glucosa mediado por la insulina. Esto genera un aumento en la síntesis y liberación de insulina, al igual que un incremento en la expresión de los receptores de insulina y la supresión de citocinas proinflamatorias.(21)

2.3.1.12 Herbolaria y Medicina Ancestral China

En los últimos años, se ha intentado encontrar ingredientes activos o recetas para el tratamiento del SOP a partir de hierbas medicinales, dirigidas a la microbiota intestinal. Un estudio reciente demostró que la decocción de Banxia Xiexin, un compuesto asiático milenario, podría atenuar el SOP mediante la regulación de la microbiota intestinal. Además, se ha informado que Guizhi Fuling Wan, una formulación de varias hierbas clásicas china, podría aumentar la sensibilidad a la insulina en un modelo de SOP en ratas, al regular la microbiota intestinal. Por lo tanto, la medicina china y los compuestos dirigidos hacia la microbiota intestinal proporcionan nuevos objetivos para la intervención y el tratamiento de enfermedades metabólicas como la obesidad, la resistencia a la insulina y la diabetes.(25) (7)

Con respecto a los polisacáridos vegetales, se tiene conocimiento que *Dendrobium officinale* es eficaz para aliviar la resistencia a la insulina en el SOP. Por otro lado, los polisacáridos de astrágalo pueden mejorar la sensibilidad a la insulina en ratas modelo con SOP al regular positivamente los niveles séricos de adiponectina y pueden desempeñar un papel importante en el tratamiento de la insulinoresistencia. Además, en estudios de ensayos clínicos aleatorizados, el azafrán tuvo un efecto protector significativo sobre la glucosa plasmática basal, el índice HOMA y los niveles inflamatorios de mujeres con SOP. Varios estudios farmacológicos también han encontrado que hehuan yin tang y yijing tang pueden regular los niveles de andrógenos e insulina y mejorar los síntomas del SOP. (2)

Otro producto de origen vegetal, la linaza (*Linum usitatissimum*), perteneciente a la categoría de fitoestrógenos ha generado una reducción significativa del IMC y la pérdida de peso en pacientes con SOP. En un estudio in vivo, la linaza en combinación con menta verde mejoró el perfil ovárico y endocrinológico en el modelo de rata con SOP. Asimismo, se ha comprobado que el sauzgatillo (*Vitex agnus-castus*), reduce el nivel de prolactina, mejora la regularidad menstrual

y trata la infertilidad. Esta planta contiene una variedad de compuestos que se unen a los receptores de dopamina tipo 2 (DA-2) en el cerebro; reducen el monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) y disminuyen la secreción de prolactina. De igual manera, investigadores italianos han descubierto que la raíz de regaliz (*Glycyrrhiza glabra*) puede ayudar a reducir la testosterona sérica en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. Por lo tanto, el regaliz, con su componente activo glicirricina, se puede utilizar como terapia adyuvante para el hirsutismo. (14)

2.3.1.13 Probióticos y Prebióticos

En los últimos años, el constante descubrimiento del rol de la microbiota intestinal y el uso de agentes microbianos en el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico ha acaparado toda la atención. Cada vez hay más evidencia que muestra que los probióticos, prebióticos y simbióticos son opciones de tratamiento eficaces para los pacientes con SOP. Algunos estudios postulan que los probióticos pueden restaurar la diversidad de la microbiota intestinal de los ratones con SOP, mejorar la alteración subyacente de la flora y restituir la función reproductiva de los ratones. En torno a ello se realizó un estudio en humanos que involucró a 60 pacientes divididos aleatoriamente en dos grupos, quienes fueron suplementados con probióticos (bifidobacterias, bacterias del ácido láctico, etc.) y se efectuó pruebas de control con placebo. Después de 12 semanas, se descubrió que la proteína fijadora de hormonas sexuales en el grupo de prueba aumentó, la puntuación de hirsutismo se redujo, la sensibilidad a la insulina aumentó y las lipoproteínas se redujeron, lo que indica que el tratamiento de intervención con probióticos tuvo cierto efecto en pacientes con SOP. De forma puntual, se ha demostrado que la cepa *B. lactis* B420 ayuda a mejorar la resistencia a la insulina y reducir el contenido de grasa. Asimismo, en estudios clínicos se ha descubierto que el uso de *B. lactis* puede mejorar el nivel de hormonas sexuales en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. (25)

2.3.2 Reorientación de medicamentos

2.3.2.1 Estatinas.

Las opciones de tratamiento más nuevas que se han agregado a los protocolos de tratamiento del síndrome de ovario poliquístico son las estatinas. Son útiles en el tratamiento del SOP ya que reducen la producción de esteroides sexuales, mejoran la dislipidemia y disminuyen la producción de andrógenos ováricos al inhibir la producción de andrógenos de las células teca-les. Se ha demostrado que las estatinas inhiben la proliferación de células teca-intersticiales humanas independientemente de la disponibilidad de colesterol y de los leucocitos, tanto en ovarios normales como en SOP. La evidencia disponible respalda la hipótesis de que la vía del mevalonato desempeña un papel importante en la función de las células teca-intersticiales y la modulación de esta vía por las estatinas puede proporcionar beneficios tanto cardiovasculares como ováricos. Las estatinas tienen un enfoque potencial en el tratamiento médico de la dislipidemia, el aumento del estrés oxidativo y la hiperandrogenemia. (14)

Aunque se ha demostrado que la terapia con estatinas mejora la inflamación crónica y el perfil lipídico, su uso empeora la sensibilidad a la insulina en el SOP. En un estudio realizado recientemente, se demostró que la terapia con atorvastatina afecta la sensibilidad a la insulina en mujeres con SOP y dicho estudio sugirió además que la terapia con estatinas debería iniciarse únicamente sobre la base de criterios generalmente aceptados y una evaluación de riesgo individual. (14)

2.3.2.2 Inhibidores de la aromatasa.

Los inhibidores de la aromatasa son nuevos y prometedores agentes inductores de la ovulación. Los inhibidores selectivos de la aromatasa como el anastrozol y el letrozol bloquean la

conversión de testosterona y androstenediona en estradiol y estrona, respectivamente. Actúan disminuyendo la actividad estrogénica, liberando al hipotálamo de la retroalimentación negativa e incrementando la liberación de FSH. En pacientes con SOP, el letrozol se administra generalmente en dosis de 2,5-7,5 mg/día entre los días 3 y 7 del ciclo menstrual o como una dosis única de 20 mg el día 3 del ciclo. En un estudio de metanálisis de comparación de inhibidores de la aromatasas con citrato de clomifeno y otros varios estudios realizados en torno al tema, se han observado resultados estadísticamente significativos a favor de los inhibidores de la aromatasas tanto en la tasa de embarazos como en los nacidos vivos. Sin embargo, el letrozol se considera un medicamento de categoría D durante el embarazo y no debe administrarse a mujeres embarazadas. (14)

2.3.2.3 Bromocriptina.

Es bien conocido que los agonistas de la dopamina poseen un efecto inhibitorio sobre la liberación de LH, por ende, la bromocriptina tiene una utilidad potencial en pacientes con síndrome de ovario poliquístico al reducir la hipersecreción de LH. La mencionada disminución de la frecuencia del pulso de LH conduce a la restauración de la actividad cíclica del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, además de producir una disminución de la síntesis de andrógenos, ocasionando la restauración del ciclo menstrual normal y ovulación regular en pacientes con SOP. (14)

2.3.2.4 Agonistas del Receptor GLP-1.

Los agonistas del receptor de GLP-1 son una clase de fármacos antidiabéticos que imitan las acciones de las incretinas. Las incretinas son hormonas intestinales que aumentan la secreción de insulina del páncreas en respuesta a los alimentos ingeridos. Los agonistas de GLP-1 proporcionan un control dual al reducir la grasa corporal y la hiperglucemia en pacientes diabéticos

y no diabéticos. Hasta ahora se han estudiado principalmente dos agonistas del receptor de GLP-1 para el SOP: liraglutida y exenatida. (14)

2.3.2.4.1 Liraglutida.

En un ensayo controlado de 6 meses, se evidenció que el tratamiento con liraglutida se asoció con una pérdida de peso del 3 % al 4 % y una reducción significativa de los marcadores de aterotrombosis, incluida la inflamación, la función endotelial y la función plaquetaria, en comparación con metformina. (26)

Se observó una pérdida de peso moderada cuando se administró liraglutida sola o en combinación con metformina. Sin embargo, se informó una mayor reducción de peso con dosis más altas de liraglutida sola (3 mg/kg). Es menester recalcar que el tratamiento con liraglutida ha demostrado ser más eficaz que la metformina en términos de pérdida de peso y sensibilidad a la insulina con menos efectos secundarios gastrointestinales. (14)

Con respecto al rol de la liraglutida sobre la disfunción ovárica y capacidad reproductiva, en un ensayo aleatorizado se evidenció que el uso de liraglutida se asoció con una mejora en la tasa de sangrado, un aumento de la SHBG, así como una disminución de la testosterona libre y el volumen ovárico versus placebo. De igual forma, en base a un estudio que evaluaba el efecto de la liraglutida en contraste con la metformina se pudo observar que el tratamiento previo de 12 semanas previo a la concepción con dosis bajas de liraglutida (1,2 mg al día) en combinación con metformina fue superior a la metformina sola para aumentar las tasas de embarazo mediante fertilización in vitro. También se documentó un aumento en la tasa acumulada de embarazos, incluidos embarazos espontáneos después del tratamiento en mujeres que previamente se habían

mostrado resistentes a la modificación del estilo de vida y al tratamiento reproductivo de primera línea. (26)

2.3.2.4.2 Exenatida.

Este antidiabético exhibe propiedades que promueven la reducción de peso, impactan directamente sobre el SNC y reducen la absorción de alimentos. En un estudio de pacientes con SOP obesos/con sobrepeso que recibieron tratamiento con exenatida durante 12 semanas se evidenció una reducción significativa en la pérdida de peso y la adiposidad central. Las mejoras en la resistencia a la insulina, la normalización del ciclo menstrual y el descenso de los marcadores inflamatorios pueden aumentar aún más las posibilidades de embarazo en estas pacientes. En otro análisis, las mujeres con síndrome de ovario poliquístico con sobrepeso se distribuyeron aleatoriamente en grupos y se trataron con metformina a dosis de 1 g, dos veces al día; exenatida a dosis de 10 ug, dos veces al día; o metformina + exenatida 1 g/10 ug, dos veces al día; durante un período de 2 meses. El estudio informó la superioridad de la terapia combinada en lugar de los tratamientos solos para mejorar el ciclo menstrual y la tasa de ovulación. Sin embargo, los niveles de testosterona y la resistencia a la insulina disminuyeron significativamente en todos los grupos. Cabe destacar que dicho estudio reveló que el tratamiento con exenatida mejoró la sensibilidad a la insulina, el metabolismo de los glicolípidos y redujo el peso corporal de aproximadamente 3% en pacientes con SOP. (27)

2.3.2.5 Inhibidor de DPP-4.

2.3.2.5.1 Alogliptina.

En un estudio de 12 semanas de duración que incluía a 30 pacientes obesas con SOP y que consistía en administrar al azar alogliptina (25 mg OD) o alogliptina + pioglitazona (25 mg + 30

mg OD) se reveló que la alogliptina sola o en combinación con pioglitazona mejoraba la función de las células B junto con la resistencia a la insulina. También se observaron cambios considerables a nivel del perfil lipídico, marcadores inflamatorios y de estrés oxidativo. Por lo tanto, según esta investigación se puede afirmar que la combinación de ambos fármacos proporciona un efecto sinérgico para abordar los defectos centrales del SOP. (14)

2.3.2.6 Inhibidores de SGLT2.

Son una clase de fármacos antihiper glucemiantes orales que se diferencian de otras clases por proporcionar un mecanismo de acción independiente de la insulina. Los inhibidores de SGLT2 disminuyen la glucosa en sangre a través de la glucosuria y la natriuresis. Los inhibidores de SGLT2 aumentan la excreción urinaria de glucosa, fomentan la pérdida de peso y mejoran los riesgos cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2. Hasta ahora, solo se ha estudiado el efecto de la empaglifozina en el SOP. En un estudio aleatorizado se comparó el tratamiento con empaglifozina en dosis de 25 mg al día con respecto al tratamiento con metformina 1500 mg al día en mujeres obesas con SOP. En este estudio, Empaglifozina mostró una mejora significativa con respecto a la pérdida de peso, IMC, relación cintura/cadera, reducción de masa grasa y otros parámetros antropométricos en comparación con metformina. Sin embargo, los cambios en los niveles de sensibilidad a la insulina y testosterona fueron casi equivalentes entre ambos tratamientos. (14)

Recientemente, la licogliflozina, un inhibidor dual de SGLT1 y 2, ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del SOP. Un estudio concluyó que la licogliflozina en dosis de 50 mg tres veces al día disminuye la hiperinsulinemia y la hiperandrogenemia en mujeres con SOP. Esta eficacia explorada de licogliflozina puede convertirla en una nueva opción de tratamiento prometedora para estos pacientes.(14)

2.3.2.7 Citrato de clomifeno.

El citrato de clomifeno (CC) es el fármaco de primera elección para la inducción de la ovulación en mujeres con SOP. A menudo se utiliza en el tratamiento de la anovulación debido a su eficacia comprobada para inducir la ovulación. El citrato de clomifeno es un modulador parcialmente selectivo del receptor de estrógeno. Su actividad antiestrogénica en el hipotálamo induce un cambio en la frecuencia del pulso de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), lo que lleva a una mayor liberación de la hormona estimulante del folículo (FSH) desde la glándula pituitaria. El CC generalmente se administra durante 5 días a partir del segundo o tercer día del ciclo menstrual, comenzando con 50 mg/día y aumentando a 250 mg/día. La administración de CC aumenta la tasa de ovulación entre un 60 y un 85%, pero la tasa de embarazo aumenta sólo entre un 30 y un 40%, con un mayor riesgo de embarazos múltiples (5-7%). (14)

2.3.2.8 N-Acetilcisteína.

La N-Acetilcisteína es un conocido antioxidante que se ha utilizado comúnmente para la toxicidad ocasionada por paracetamol y como mucolítico durante décadas. También se ha utilizado para tratar la fibrosis quística, la aterosclerosis y las complicaciones de algunas enfermedades neoplásicas. Su mecanismo de acción se remite a la interacción con grupos electrófilos y la eliminación de radicales libres como el peróxido de hidrógeno y el superóxido. En segundo lugar, actúa como fuente de cisteína para la síntesis de glutatión y, por último, rompe los enlaces disulfuro, actuando por tanto como mucolítico. Los niveles elevados de glutatión en las células hacen que la insulina se una a las proteínas transportadoras, lo que ayuda a la captación y utilización de la glucosa. Esto conduce a una disminución de los niveles de insulina y a la mejora de la calidad de los ovocitos y el aumento de la tasa de embarazo y ovulación. (28)

2.4 Tratamiento Quirúrgico Emergente del SOP

2.4.1 *Drilling Ovárico*

Un tratamiento alternativo es la perforación ovárica laparoscópica o transvaginal, también llamada diatermia ovárica o electrocoagulación. De hecho, esta técnica puede proponerse después de 4 a 6 ciclos de clomifeno y antes del tratamiento con gonadotropinas. La perforación ovárica es una técnica que consiste en puncionar los ovarios. El objetivo de la técnica es penetrar la cápsula ovárica con una sonda electroquirúrgica en varios puntos (3 a 6 punciones). Cada punto mide aproximadamente 4 mm de diámetro y 5-7 mm de profundidad. (11)

El mecanismo de acción parece consistir en que la perforación altera la síntesis local de andrógenos y reduce el nivel de andrógenos intraováricos, lo que disminuye el efecto inhibitor sobre la maduración folicular. Los niveles más bajos de andrógenos disminuyen la conversión periférica de andrógenos en estrógenos y disminuyen la retroalimentación positiva sobre la secreción de LH. Esta técnica mejora el hirsutismo y el acné, los ciclos irregulares, la aparición de la ovulación y la tasa de embarazo. Además de su eficacia en términos del embarazo, la otra gran ventaja de la perforación ovárica es el mantenimiento de sus beneficios a largo plazo. De hecho, los estudios han demostrado que la resolución de los síntomas llega a mantenerse hasta 20 años después del procedimiento en más del 60% de los pacientes. (11)

2.4.2 *Cirugía Bariátrica*

Según lo establecido en las guías de práctica clínica tanto norteamericana como europea, se sugiere que se debe considerar la cirugía bariátrica para pacientes con IMC superior a 30 kg/m² e inferior a 35 kg/m², con diabetes tipo 2 mal controlada y/o hipertensión arterial a pesar de un tratamiento médico óptimo. Sin embargo, el SOP no es una indicación recomendada para la cirugía bariátrica en pacientes con obesidad relativamente leve. Por lo tanto, se debe analizar la posibilidad

de considerar la cirugía bariátrica para pacientes con obesidad y síndrome de ovario poliquístico que tienen mala respuesta a la intervención en el estilo de vida y la terapia médica. (5)

Según lo abordado por algunos estudios específicos se ha demostrado que el IMC se encuentra altamente correlacionado con la remisión del SOP. En comparación con la terapia farmacológica, la cirugía bariátrica es mucho más eficaz; por lo tanto, no debe descartarse que la cirugía bariátrica pueda considerarse como tratamiento de primera línea para pacientes con SOP y obesidad. Además, los hallazgos encontrados recomiendan establecer un IMC diana puntual, máximo 27,5 kg/m² para los pacientes que toman medicamentos y 26,0 kg/m² para los que se someten a cirugía bariátrica.(5)

2.5 Tratamiento Alternativo Emergente del SOP

2.5.1 Trasplante de Microbiota Fecal

El trasplante de microbiota fecal es un nuevo tratamiento utilizado principalmente para la enfermedad inflamatoria intestinal. Consiste en el trasplante de heces de individuos sanos al tracto intestinal de pacientes con determinadas patologías, para lograr el propósito de tratar dichas enfermedades mejorando y reconstruyendo la microbiota intestinal. Un estudio de corte transversal demostró que el trasplante de flora fecal de ratones sanos y *Lactobacillus* podría mejorar la estructura de la microbiota intestinal y restaurar el ciclo menstrual en ratas con SOP inducido por letrozol. Los ratones expuestos a microbios intestinales sanos mejoraron el metabolismo hormonal, la glucosa y los lípidos, disminuyeron la testosterona, la hormona luteinizante, los niveles de glucosa e insulina en sangre en ayunas y mejoraron la sensibilidad a la insulina. (25)

2.5.2 Acupuntura

La aplicación de puntos de acupuntura también fue eficaz para mejorar el metabolismo y la resistencia a la insulina en mujeres obesas con SOP. La evaluación sistemática y algunos

estudios han demostrado que la electroacupuntura puede aumentar la captación sistémica de glucosa y mejorar la sensibilidad a la insulina al activar el sistema nervioso simpático y parte del sistema nervioso parasimpático, pero puede no ser tan eficaz como la metformina para mejorar la sensibilidad a la insulina en mujeres con SOP. (2)

2.6 Tratamiento Experimental Emergente del SOP

2.6.1 Estimulación Vagal

El nervio vago juega un papel necesario en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa. El sistema aferente vagal transmite señales dependientes de nutrientes generadas desde la parte superior del intestino delgado al hígado y activa el sistema eferente vagal a nivel del complejo vagal dorsal, regulando así la producción de glucosa hepática. Además, el nervio vago participa en la mediación de la liberación de insulina en la fase temprana, así como en la optimización de la liberación de insulina posprandial del páncreas. Numerosos estudios han sugerido que el desequilibrio del sistema nervioso autónomo caracterizado por activación simpática o inactividad del nervio vago está asociado con un metabolismo anormal de la glucosa. (29)

La disfunción del sistema nervioso autónomo juega un papel importante en el SOP. Según los hallazgos clínicos y experimentales mencionados anteriormente, la mejora de la actividad vagal mediante la estimulación transcutánea del nervio vago auricular puede conducir a una mejora en los diversos síntomas y complicaciones asociados con el SOP, incluida la obesidad, la resistencia a la insulina, la DM2, la inflamación, la desregulación del microbioma, las enfermedades cardiovasculares y depresión. Estos efectos se producen a través de mecanismos que incluyen la regulación del metabolismo energético mediante señalización vagal bidireccional; reversión de la resistencia a la insulina a través de sus efectos antidiabéticos; activación de respuestas antiinflamatorias a través del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal, vía antiinflamatoria colinérgica y

vía antiinflamatoria simpática esplénica; restauración de la homeostasis del eje microbiota-intestino-cerebro; regulación del equilibrio simpatovagal con la finalidad de mejorar los resultados de las enfermedades cardiovasculares y modular los trastornos mentales. Por lo tanto, la estimulación transcutánea del nervio vago auricular puede ser un enfoque terapéutico novedoso y prometedor para el tratamiento del SOP. (29)

2.6.2 Terapia con Células Madre

La terapia basada en células madre mesenquimales ha surgido como una alternativa potencialmente beneficiosa para el SOP debido a sus actividades inmunomoduladoras, particularmente en alteraciones relacionadas con la inflamación, así como a sus potenciales de diferenciación y capacidad de autorrenovación. Una extensa investigación ha revelado la capacidad de las células madres para mejorar y reparar la fertilidad ovárica, principalmente a través de vías de señalización paracrina. Esta terapia es prometedora para abordar la inflamación subyacente al SOP y restaurar la función ovárica, lo que la convierte en un enfoque terapéutico potencial para controlar el SOP y sus complicaciones asociadas. En modelos animales de SOP, el tratamiento con células mesenquimales de la médula ósea ha mostrado reducciones significativas en la expresión de genes esteroideogénicos, lo que lleva a la restauración de la fertilidad y una disminución de la inflamación. Se ha descubierto que la interleucina-10 (IL-10) es el mediador clave a través del cual las células madres proporcionan sus beneficios terapéuticos. (30)

Los resultados informados indican que esta terapia efectivamente aumenta la fertilidad e impacta positivamente sobre los parámetros metabólicos y reproductivos. Los pacientes con SOP tratados con células mesenquimales de médula ósea mostraron un incremento significativo en los volúmenes totales de ovario, corteza y ovocitos; espesor de la zona pelúcida; y el número de

folículos antrales, así como una disminución significativa en el número de folículos preantrales.
(30)

Conclusiones

Debido a los múltiples factores que intervienen en el mecanismo fisiopatológico del SOP, al igual que la variada expresión clínica que presenta este síndrome, existen distintos medicamentos, tanto convencionales como emergentes, que actúan sobre aspectos específicos de la ruta patogénica y, por lo tanto, poseen mayor o menor efecto sobre determinadas características. En esta revisión se pudo evidenciar que suplementos como el mioinositol y la berberina representan alternativas naturales viables para condiciones como la resistencia a la insulina, con un rango terapéutico comparable al de fármacos bien establecidos en el tratamiento de este particular, como lo es la metformina, y con menos efectos adversos reportados. De igual forma, algunas opciones poco conocidas como los inhibidores de la aromatasas, la bromocriptina e incluso los propios agonistas de los receptores GLP-1 pueden tener un efecto considerable en el tratamiento del fenotipo hiperandrogénico, ofreciendo una propuesta alterna a la terapia convencional con antiandrógenos como la espironolactona, que pueden conllevar complicaciones potencialmente graves (hiperkalemia). Habitualmente la mejora del estado metabólico mediante cambios del estilo de vida o tratamiento farmacológico de la resistencia a la insulina conduce a la remisión de los períodos anovulatorios; sin embargo, se puede implementar el citrato de clomifeno o los antagonistas GNRH con la finalidad de incrementar la probabilidad de embarazo en mujeres con deseo de paridad, mientras que los anticonceptivos orales combinados siguen figurando como la mejor opción para aquellas pacientes que no contemplan concebir.

Con respecto a las opciones quirúrgicas, existe evidencia que respalda al drilling ovárico como una herramienta efectiva y duradera para controlar el SOP, sin embargo, debido a un tema

de factibilidad, aún se sigue prefiriendo agotar los recursos no invasivos antes de recurrir a esta práctica. Algo similar ocurre en torno a la cirugía bariátrica; si bien los resultados de su aplicación son innegables, las modificaciones del estilo de vida son fundamentales para mantener los cambios metabólicos a largo plazo y reducir la tasa de recidivas.

Finalmente, aunque las terapias experimentales emergentes sean innovadoras y prometedoras, existe aún un extenso camino de investigación y discernimiento de resultados por delante para acoplar técnicas como la estimulación vagal o la terapia con células madre a la práctica médica cotidiana.

Referencias Bibliográficas

1. Capozzi A, Scambia G, Lello S. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and adolescence: How can we manage it? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* [Internet]. 2020 Jul 1;250:235–40. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301211520302001>
2. Zhao H, Zhang J, Cheng X, Nie X, He B. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome across various tissues: an updated review of pathogenesis, evaluation, and treatment. *J Ovarian Res* [Internet]. 2023 Jan 11;16(1):9. Available from: <https://ovarianresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13048-022-01091-0>
3. Hoeger KM, Dokras A, Piltonen T. Update on PCOS: Consequences, Challenges, and Guiding Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2021 Mar 8;106(3):e1071–83. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/106/3/e1071/5992309>
4. Teede HJ, Tay CT, Joham AE. Polycystic ovary syndrome: an intrinsic risk factor for diabetes compounded by obesity. *Fertil Steril* [Internet]. 2021 Jun 1;115(6):1449–50. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028221002296>
5. Hu L, Ma L, Xia X, Ying T, Zhou M, Zou S, et al. Efficacy of Bariatric Surgery in the Treatment of Women With Obesity and Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2022 Jul 14;107(8):e3217–29. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/107/8/e3217/6584786>
6. Sadeghi HM, Adeli I, Calina D, Docea AO, Mousavi T, Daniali M, et al. Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug

- Repurposing. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Jan 6;23(2):583. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/2/583>
7. Tsai YR, Liao YN, Kang HY. Current Advances in Cellular Approaches for Pathophysiology and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. *Cells* [Internet]. 2023 Aug 31;12(17):2189. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/12/17/2189>
 8. Notaro ALG, Neto FTL. The use of metformin in women with polycystic ovary syndrome: an updated review. *J Assist Reprod Genet* [Internet]. 2022 Mar 14;39(3):573–9. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s10815-022-02429-9>
 9. Islam H, Masud J, Islam YN, Haque FKM. An update on polycystic ovary syndrome: A review of the current state of knowledge in diagnosis, genetic etiology, and emerging treatment options. *Women's Health* [Internet]. 2022 Jan 16;18:174550572211179. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/17455057221117966>
 10. Armanini D, Boscaro M, Bordin L, Sabbadin C. Controversies in the Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of PCOS: Focus on Insulin Resistance, Inflammation, and Hyperandrogenism. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Apr 8;23(8):4110. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/8/4110>
 11. Collée J, Mawet M, Tebache L, Nisolle M, Brichant G. Polycystic ovarian syndrome and infertility: overview and insights of the putative treatments. *Gynecological Endocrinology* [Internet]. 2021 Oct 3;37(10):869–74. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09513590.2021.1958310>
 12. Al Wattar BH, Fisher M, Bevington L, Talaulikar V, Davies M, Conway G, et al. Clinical Practice Guidelines on the Diagnosis and Management of Polycystic Ovary Syndrome: A

- Systematic Review and Quality Assessment Study. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2021 Jul 13;106(8):2436–46. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/106/8/2436/6220318>
13. Paoli A, Mancin L, Giacona MC, Bianco A, Caprio M. Effects of a ketogenic diet in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Transl Med* [Internet]. 2020 Dec 27;18(1):104. Available from: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-020-02277-0>
 14. Rashid R, Mir SA, Kareem O, Ali T, Ara R, Malik A, et al. Polycystic ovarian syndrome-current pharmacotherapy and clinical implications. *Taiwan J Obstet Gynecol* [Internet]. 2022 Jan 1;61(1):40–50. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1028455921003132>
 15. Zhao H, Xing C, Zhang J, He B. Comparative efficacy of oral insulin sensitizers metformin, thiazolidinediones, inositol, and berberine in improving endocrine and metabolic profiles in women with PCOS: a network meta-analysis. *Reprod Health* [Internet]. 2021 Dec 18;18(1):171. Available from: <https://reproductive-health-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12978-021-01207-7>
 16. Manique MES, Ferreira AMAP. Polycystic Ovary Syndrome in Adolescence: Challenges in Diagnosis and Management. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / RBGO Gynecology and Obstetrics* [Internet]. 2022 Apr 27;44(04):425–33. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0042-1742292>
 17. Siddiqui S, Mateen S, Ahmad R, Moin S. A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS). *J Assist Reprod Genet* [Internet].

2022 Nov 3;39(11):2439–73. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s10815-022-02625-7>

18. Merviel P, James P, Bouée S, Le Guillou M, Rince C, Nachtergaele C, et al. Impact of myo-inositol treatment in women with polycystic ovary syndrome in assisted reproductive technologies. *Reprod Health* [Internet]. 2021 Dec 19;18(1):13. Available from: <https://reproductive-health-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12978-021-01073-3>
19. Azizi Kutenaei M, Hosseini Teshnizi S, Ghaemmaghani P, N Roozbeh F. The effects of myo-inositol vs. metformin on the ovarian function in the polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jun 18];25(7):3105–15.
20. Phaladze L, Russo M, Unfer V, Nordio M, Basciani S, Khomasuridze A. Treatment of lean PCOS teenagers: a follow-up comparison between Myo-Inositol and oral contraceptives. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021 Dec;25(23):7476–85.
21. Kiani AK, Donato K, Dhuli K, Stuppia L, Bertelli M. Dietary supplements for polycystic ovary syndrome. *J Prev Med Hyg*. 2022 Jun 1;63(2):E206–13.
22. Iervolino M, Lepore E, Forte G, Laganà AS, Buzzaccarini G, Unfer V. Natural Molecules in the Management of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): An Analytical Review. *Nutrients* [Internet]. 2021 May 15;13(5):1677. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/5/1677>

23. Chen T, Jia F, Yu Y, Zhang W, Wang C, Zhu S, et al. Potential Role of Quercetin in Polycystic Ovary Syndrome and Its Complications: A Review. *Molecules* [Internet]. 2022 Jul 13;27(14):4476. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/27/14/4476>
24. Chen M, He C, Zhu K, Chen Z, Meng Z, Jiang X, et al. Resveratrol ameliorates polycystic ovary syndrome via transzonal projections within oocyte-granulosa cell communication. *Theranostics* [Internet]. 2022;12(2):782–95. Available from: <https://www.thno.org/v12p0782.htm>
25. Sun Y, Gao S, Ye C, Zhao W. Gut microbiota dysbiosis in polycystic ovary syndrome: Mechanisms of progression and clinical applications. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2023 Feb 24;13. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2023.1142041/full>
26. Cena H, Chiovato L, Nappi RE. Obesity, Polycystic Ovary Syndrome, and Infertility: A New Avenue for GLP-1 Receptor Agonists. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2020 Aug 1;105(8):e2695–709. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/105/8/e2695/5842158>
27. Papaetis G, Kyriacou A. GLP-1 receptor agonists, polycystic ovary syndrome and reproductive dysfunction: Current research and future horizons. *Advances in Clinical and Experimental Medicine* [Internet]. 2022 Aug 11;31(11):1265–74. Available from: <https://advances.umw.edu.pl/en/article/2022/31/11/1265/>
28. Sandhu JK, Waqar A, Jain A, Joseph C, Srivastava K, Ochuba O, et al. Oxidative Stress in Polycystic Ovarian Syndrome and the Effect of Antioxidant N-Acetylcysteine on Ovulation and Pregnancy Rate. *Cureus* [Internet]. 2021 Sep 11; Available from:

<https://www.cureus.com/articles/68258-oxidative-stress-in-polycystic-ovarian-syndrome-and-the-effect-of-antioxidant-n-acetylcysteine-on-ovulation-and-pregnancy-rate>

29. Zhang S, He H, Wang Y, Wang X, Liu X. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation as a potential novel treatment for polycystic ovary syndrome. *Sci Rep* [Internet]. 2023 May 12;13(1):7721. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-023-34746-z>
30. Hadidi M, Karimabadi K, Ghanbari E, Rezakhani L, Khazaei M. Stem cells and exosomes: as biological agents in the diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2023 Oct 17;14. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2023.1269266/full>