

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**MANEJO TERAPÉUTICO EN MUJERES EN EDAD REPRODUCTIVA CON  
SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO A NIVEL MUNDIAL**

**MONOGRAFÍA**

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de la  
Universidad de San Carlos de Guatemala

**Andrea María Isabel Larrazábal Ramírez**  
**Médico y Cirujano**

Guatemala, septiembre 2022



**COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN  
-COTRAG-**



El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG-, **de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, hacen constar que la estudiante:

1. ANDREA MARÍA ISABEL LARRAZÁBAL RAMÍREZ 201110199 2226068860101

Cumplió con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación, en modalidad de monografía titulada:

**MANEJO TERAPÉUTICO EN MUJERES EN EDAD REPRODUCTIVA  
CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO A NIVEL MUNDIAL**

Trabajo asesorado por el Dr. Hugo Leonel Chacón Alvarez y revisado por el Dr. Johnnathan Emanuel Molina, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

**ORDEN DE IMPRESIÓN**

En la Ciudad de Guatemala, el cuatro de octubre del año dos mil veintidós

  
Dra. Magda Francisca Velásquez Tóhom  
**Coordinadora**



  
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva. PhD  
**Decano**



La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la **Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, HACE CONSTAR que la estudiante:

1. ANDREA MARÍA ISABEL LARRAZÁBAL RAMÍREZ 201110199 2226068860101

Presentó el trabajo de graduación en modalidad de monografía, titulada:

**MANEJO TERAPÉUTICO EN MUJERES EN EDAD REPRODUCTIVA  
CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO A NIVEL MUNDIAL**

El cuál ha sido revisado y aprobado por la **Dra. María Estela del Rosario Vásquez Alfaro**, profesora de la COTRAG y, al establecer que cumple con los requisitos solicitados, se le **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el cuatro de octubre del año dos mil veintidós.

**“ID Y ENSEÑAD A TODOS”**



USAC  
TRICENTENARIA  
COORDINACIÓN DE TRABAJOS  
DE GRADUACIÓN  
-COTRAG-

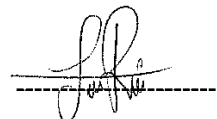
Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom  
Coordinadora

Guatemala, 4 de octubre del 2022

Doctora  
**Magda Francisca Velásquez Tohom**  
**Coordinadora de la COTRAG**  
Presente

Le informo que yo:

1. ANDREA MARÍA ISABEL LARRAZÁBAL RAMÍREZ



Presenté el trabajo de graduación titulado:

**MANEJO TERAPÉUTICO EN MUJERES EN EDAD REPRODUCTIVA  
CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO A NIVEL MUNDIAL**

Del cual el asesor y el revisor se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

**FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES**

**Asesor:**

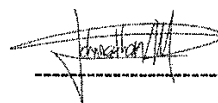
Dr. Hugo Leonel Chacón Alvarez



Dr. Hugo Leonel Chacón A.  
Msc. Ginecología y Obstetricia  
Colegiado: 17,870

**Revisor:**

Dr. Johnathan Emanuel Molina  
Registro de personal: 20140862



Dr. Johnathan E. Molina  
MÉDICO Y CIRUJANO  
17,859



## **RESPONSABILIDAD DEL TRABAJO**

### **DE GRADUACIÓN**

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresadas en el contenido del trabajo de graduación.

Su aprobación en ningún momento o de manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación - COTRAG-, la Facultad de Ciencias Médicas y para la Universidad de San Carlos de Guatemala -USAC-.

Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad, de la Universidad y otras instancias competentes involucradas.

## DEDICATORIA

A mi querida madre y hermanos, quienes con su amor, paciencia y esfuerzo me han permitido llegar a cumplir hoy un sueño más,

Y especialmente,

A mi esposo, quien me apoyó incondicionalmente en este trayecto.

Andrea María Isabel Larrazábal Ramírez

## **AGRADECIMIENTO**

Quisiera agradecer a mi asesor Dr. Hugo Leonel Chacón y al revisor, Dr. Johnnathan Molina, así como a la Dra. Estela Vásquez, revisora de parte de la Coordinación de Trabajos de Graduación, ya que sin su apoyo e instrucción no hubiera sido posible este trabajo.

Agradezco a mi casa de estudios, Universidad de San Carlos de Guatemala y a todos los profesores que me educaron, ya que, a pesar de las deficiencias del sistema de salud, forman estudiantes de éxito.

Y, por último, quiero agradecer a mis seres queridos quienes estuvieron apoyando mis metas ya que sin ustedes no hubiera sido posible este logro.

Andrea María Isabel Larrazábal Ramírez

# ÍNDICE

<b>Introducción.....</b>	<b>i</b>
<b>Objetivos.....</b>	<b>v</b>
<b>Métodos y técnicas .....</b>	<b>vi</b>
<b>Contenido temático</b>	
<b>Capítulo I</b> Presentación clínica del Síndrome de Ovario Poliquístico en mujeres en edad reproductiva a nivel mundial .....	1
<b>Capítulo II</b> Estrategia terapéutica endócrina en mujeres en edad reproductiva con Síndrome de Ovario Poliquístico a nivel mundial .....	21
<b>Capítulo III</b> Estrategia terapéutica metabólica en mujeres en edad reproductiva con Síndrome de Ovario Poliquístico a nivel mundial .....	33
<b>Capítulo IV</b> Estrategia terapéutica reproductiva en mujeres en edad reproductiva con Síndrome de Ovario Poliquístico a nivel mundial .....	47
<b>Capítulo V</b> Análisis.....	57
<b>Conclusiones.....</b>	<b>66</b>
<b>Recomendaciones.....</b>	<b>68</b>
<b>Referencias bibliográficas .....</b>	<b>69</b>
<b>Anexos .....</b>	<b>81</b>



## PRÓLOGO

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) para ginecología y obstetricia representa un desafío debido a que muchas pacientes ya han sido sometidas a bastos tratamientos, los cuales funcionan parcialmente, tomando en cuenta que cada paciente puede presentar manifestaciones clínicas distintas, pero a la vez, todas presentan el común denominador de la alteración del marcapasos hormonal biológico. Por ello, sin importar que se trate de una alteración sutil o de un trastorno que involucre el entorno completo de la paciente, merece ser evaluado, estudiado y tratado de la mejor manera posible.

Luego de más de 80 años de haber sido descrita la patología por Stein y Leventhal, sigue siendo un problema con alta incidencia debido a los pobres hábitos saludables en los estilos de vida de las pacientes y que representan consecuencias, tanto a nivel metabólico como endócrino y reproductivo. De ahí que considero oportuno el abordaje de la presente monografía titulada Manejo terapéutico en mujeres en edad reproductiva con SOP a nivel mundial, en donde la autora ofrece al lector una amplia recopilación de datos específicamente sobre el manejo del SOP, sin descuidar partes clave como la definición, fisiopatología y aspectos clínicos que presenta una paciente con este síndrome, como es expuesto en el capítulo 1.

En el capítulo 2 se define la terapia ligada al aspecto endocrinológico de la paciente en especial lo referente al hiperandrogenismo. Así mismo, en los capítulos 3 y 4, respectivamente, se presenta de forma amplia el tratamiento farmacológico y el no farmacológico para los trastornos metabólicos y reproductivos. El capítulo final incluye el análisis citando los múltiples artículos de mayor relevancia y representatividad para el manejo desde el punto de vista ginecológico de estas pacientes.

Por último, cabe mencionar que la presente monografía logra dividir de forma concisa y ordenada y fácil de comprender el trastorno del SOP y sus diferentes enfoques de tratamiento, tanto en la paciente que desea un embarazo como en la que no tiene deseo gestacional.

Dr. Hugo Leonel Chacón A.

## INTRODUCCIÓN

El SOP también conocido con el epónimo Síndrome de *Stein-Leventhal* fue descubierto en 1935, es un desorden endocrino con implicaciones reproductivas, metabólicas y fisiológicas para las mujeres afectadas, la cual se define de acuerdo con tres grupos de criterios diagnósticos establecidos por: *National Institutes of Health's* (NIH) en 1990, *European Society of Human Reproduction and Embryology and the American Society for Reproductive Medicine* (ESHRE/ASRM) en 2003 conocidos como los criterios de Rotterdam, y *the Androgen Excess Society & Polycystic Ovarian Syndrome Society* (AES-PCOS) en 2006;<sup>1</sup> no obstante, cada grupo se caracteriza por oligo-ovulación, hiperandrogenismo clínico o bioquímico y presencia de ovarios de morfología poliquística, por lo cual la incidencia y prevalencia varía de acuerdo con el criterio diagnóstico utilizado y la localización geográfica para determinar la presencia o ausencia de SOP.<sup>2</sup>

Respecto de las manifestaciones clínicas de dicho síndrome, existe una considerable variación interindividual en la presentación y, por lo general, se inicia con alteraciones hormonales y reproductivas asociadas frecuentemente con irregularidad menstrual, sobrepeso u obesidad e hiperandrogenismo y en lo que respecta al último el hirsutismo es la manifestación más clásica y en cuanto a otras manifestaciones la virilización, acné, alopecia y acantosis nigricans pueden presentarse; sin embargo, el cuadro clínico cambia durante la edad reproductiva en la que predominan alteraciones reproductivas como irregularidad menstrual, hiperplasia endometrial e infertilidad, mientras se acentúan las alteraciones metabólicas tales como diabetes tipo II, síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares;<sup>1</sup> junto con las manifestaciones anteriormente mencionadas, se debe tomar en cuenta el aspecto psicológico y calidad de vida (ansiedad, depresión, autoimagen y apnea de sueño).<sup>3</sup>

Según la proporción con la que se presenta este síndrome en la población a estudio, el artículo publicado por la Universidad de Oxford *Measuring the global disease burden of polycystic ovary syndrome in 194 countries: Global Burden of Disease Study 2017*, Liu J, proveyó una estimación sobre la incidencia de SOP en mujeres en edad reproductiva a nivel mundial, regional y nacional utilizando datos recopilados de 194 países y territorios entre los años 2007 a 2017 y obtuvo como resultado un aumento en la incidencia de 1.45% desde 2007 a 2017;<sup>4</sup> de modo similar el estudio publicado por Bozdag G, *The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis* realizó una revisión sistemática y un

metaanálisis de estudios publicados hasta 2015 para reportar información sobre la prevalencia global de acuerdo a las características fenotípicas del SOP acorde a los tres criterios diagnósticos y halló una prevalencia global del SOP que oscila entre el 6 % y el 10 % según los criterios utilizados (Criterio NIH en 6%, Criterio de Rotterdam en 10% y Criterio AES en 10%).<sup>5</sup>

Además, el estudio conducido por Ding T, *The prevalence of polycystic ovary syndrome in reproductive-aged women of different ethnicity: a systematic review and meta-analysis*, investigó la prevalencia del SOP en mujeres en edad reproductiva mediante el uso de estudios provenientes de diferentes continentes para distintos grupos étnicos y por medio de una revisión sistemática realizó una búsqueda hasta enero de 2017 obtuvo que la prevalencia más baja se encontró en mujeres chinas utilizando el criterio de Rotterdam 5.6%, para las caucásicas utilizando el criterio NIH: 5.5%, Oriente Medio utilizando el criterio NIH 6.1%; Rotterdam 16.0%; AES 12.6% y mujeres negras con criterio NIH 6.1% reportando una variación en la prevalencia del SOP, según diferentes criterios diagnósticos y entre grupos étnicos.<sup>6</sup>

Así como también en la revisión de Wolf W, *Geographical Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome as Determined by Region and Race/Ethnicity* buscó determinar la prevalencia del SOP en mujeres en edad reproductiva según la ubicación geográfica, raza y etnicidad mediante una revisión sistemática es así como se obtuvo una mayor prevalencia de SOP en mujeres caucásicas en el sur de Estados Unidos con un 47.5%, Australia 8.7%, Grecia 6.77%, España 6.5%, Asia 6.3%, Latinoamérica 6.6% y también se reportó que las mujeres hispanas y asiáticas tendían a tener una prevalencia mayor de alteraciones endocrinas en comparación con Europa y Estados Unidos, con una mayor prevalencia de alteraciones metabólicas.<sup>7</sup>

Con base en el alto grado de variabilidad y complejidad del síndrome, la intervención de primera línea es una intervención no farmacológica potenciando el tratamiento farmacológico;<sup>8</sup> debido a esto se debe prestar más atención al fenotipo metabólico en mujeres con sobrepeso y obesas ya que tienden a presentar resistencia a la insulina recomendando en ellas un enfoque no farmacológico; por lo que es recomendable introducir en estas pacientes con SOP cambios en el estilo de vida como la dieta, ejercicio para la pérdida de peso mejorando así la homeostasis metabólica, función endocrina y la disfunción reproductiva; sin embargo, la mayoría de las pacientes con obesidad no logra una pérdida de peso sustancial a través de la modificación en el estilo de vida por lo que se recurre al tratamiento farmacológico.<sup>9</sup>

El tratamiento farmacológico depende de la circunstancia individual y con el uso de la anticoncepción hormonal, antiandrógenos, biguanidas, estatinas y otros sensibilizadores de insulina se pueden mejorar secundariamente algunos de los síntomas del SOP, y si se desea un embarazo, el tratamiento para infertilidad utilizado son los receptores antagonistas de estrógeno y los inhibidores de aromatasa.<sup>9</sup>

Por lo anteriormente expuesto, se decide realizar el presente trabajo de investigación en modalidad de monografía de tipo compilatoria que responde la pregunta ¿Cuál es el manejo terapéutico en mujeres en edad reproductiva con SOP a nivel mundial?, por lo que se realizó una revisión de literatura médica donde se incluyó estudios descriptivos y analíticos, artículos de revisión, reportes de caso, estudios de casos y controles, estudios de cohorte, guías de práctica clínica, libros de texto y tesis elaborados entre los años 2010 a 2021 los cuales se incluyó mujeres en edad reproductiva con SOP.

Dentro la estructura de esta monografía se desarrollaron cinco capítulos, basados en la literatura revisada y recopilada, entre los que se encuentran la caracterización de la presentación clínica, las estrategias terapéuticas endocrinas, estrategias terapéuticas metabólicas y estrategias terapéuticas del SOP en la población objeto de estudio; posteriormente, se efectuó un análisis de la información recopilada con el apoyo de una matriz en donde se categorizó la información, logrando así una lista de bibliografías acorde con el tema, con datos necesarios para llevar a cabo un análisis que interpretó la información recopilada y logre así responder a las preguntas y alcanzar los objetivos planteados en la monografía.

En conclusión, debido a las inconsistencias entre cada criterio diagnóstico se debe considerar la complejidad del síndrome al abordar a una paciente con SOP ya que el fenotipo tiende a predecir la respuesta al tratamiento, por lo que es necesario considerar un seguimiento del síndrome en estas mujeres durante su vida dentro del manejo terapéutico;<sup>9</sup> y de acuerdo con las tres dimensiones en que se perpetúa se desarrollan las estrategias endocrina, metabólica y reproductiva las cuales se basan principalmente en un cambio de estilo de vida, el cual incluye ejercicio, dieta y terapia cognitivo conductual junto a la implementación del tratamiento farmacológico logrando una mejora en la dimensión endocrina, metabólica y reproductiva, y al mismo tiempo, se utilizan otras coadyuvantes como los métodos cosméticos y la acupuntura.<sup>10</sup>

Debe señalarse que el tratamiento farmacológico en mujeres que no desean el embarazo con disfunción reproductiva, endocrina y metabólica suele combinarse según las necesidades de la paciente con anticoncepción oral, antiandrógenos y metformina; sin embargo, en otros casos se puede optar por un enfoque más agresivo con los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1, metformina o estatinas; y por otro lado, las mujeres que deseen el embarazo deben utilizar como primera opción el letrozol y clomifeno; por lo que finalmente, con la información compilada en esta investigación, se logra describir información actualizada sobre el manejo terapéutico en mujeres en edad reproductiva que padecen del SOP a nivel mundial.

# OBJETIVOS

## Objetivo general

Describir el manejo terapéutico en mujeres en edad reproductiva con Síndrome de Ovario Poliquístico a nivel mundial.

## Objetivos específicos

- Caracterizar la presentación clínica del Síndrome de Ovario Poliquístico en mujeres en edad reproductiva a nivel mundial.
- Argumentar las estrategias terapéuticas endocrinas del Síndrome de Ovario Poliquístico en mujeres en edad reproductiva a nivel mundial.
- Exponer las estrategias terapéuticas metabólicas del Síndrome de Ovario Poliquístico en mujeres en edad reproductiva a nivel mundial.
- Detallar las estrategias terapéuticas reproductivas del Síndrome de Ovario Poliquístico en mujeres en edad reproductiva a nivel mundial.

## MÉTODOS Y TÉCNICAS

El trabajo que se realizó fue una monografía de compilación, para lo cual se utilizó principalmente los *Medical Subject Headings* (MeSH) y secundariamente los Descriptores de las Ciencias de la Salud (DeCS); por otro lado, se utilizó como motores de búsqueda Google académico versión beta y Scirus los cuales proporcionaron artículos científicos sobre el tema por investigar y bases de datos como: Cochrane, PubMed, SciELO, HINARI, EBSCO, UptoDate y Medline, así como también el uso de operadores lógicos; y cabe destacar el acceso a los recursos de la Biblioteca y Centro de documentación “Dr. Julio de León Méndez” de la Facultad de Ciencias Médicas. (Ver Anexo 1)

Los criterios de selección que se tomó en cuenta fueron: idioma de búsqueda español e inglés y, en cuanto a la selección de material, se clasificó todos los estudios realizados entre 2010 a 2021 en los cuales se incluyen mujeres en edad reproductiva con SOP, se eligió diferentes diseños dentro de la literatura compilada, los diseños de los estudios elegidos fueron: ensayos clínicos con asignación aleatoria, revisiones sistemáticas, metaanálisis, encuestas, estudio transversal descriptivo, libros de texto, tesis, revisiones bibliográficas, y por otro lado, la información obtenida se organizó con asistencia del gestor bibliográfico de Mendeley. (Ver Anexo 2)

Posteriormente, se estableció el título, se llevó a cabo el análisis de la información en donde se seleccionaron las fuentes de información y depuraron los artículos no relevantes al tema central, en el que se siguió un orden lógico conforme las secciones de cada capítulo y de acuerdo con la matriz (Ver anexo 2); en donde se categorizó la información de la bibliografía compilada, se seleccionó las que cumplían con los descriptores y se logró enlistar bibliografías adecuadas al tema elegido y por consiguiente se obtuvo los datos necesarios para realizar un análisis que interpretó, comparó, confrontó similitudes y diferencias de la información y se logró responder a las preguntas de investigación y alcanzar los objetivos planteados en la actual monografía.

# **CAPÍTULO I PRESENTACIÓN CLÍNICA DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO EN MUJERES EN EDAD REPRODUCTIVA A NIVEL MUNDIAL**

## **SUMARIO**

- **Definición**
- **Fisiopatología**
- **Presentación clínica**
- **Presentación clínica endocrina**
- **Presentación clínica metabólica**
- **Presentación clínica reproductiva**
- **Examen físico**
- **Evaluación androgénica**
- **Evaluación metabólica**
- **Evaluación reproductiva**
- **Estudios complementarios**
- **Ecografía**
- **Exámenes de laboratorio**

En el presente capítulo se caracteriza la presentación clínica del SOP que afecta a las mujeres en edad reproductiva a nivel mundial por lo cual se aborda su definición, ya que a través de los años se ha modificado para obtener criterios certeros para su diagnóstico; la fisiología normal y luego la fisiopatología del síndrome; además, de acuerdo con las tres dimensiones en que se perpetúa (endocrina, metabólica y reproductiva) se describe la presentación clínica del síndrome junto a la evaluación específica de cada dimensión con la mención de estudios relacionados a su incidencia, prevalencia y etnicidad; y por último se mencionan en general los estudios complementarios necesarios para la confirmación del diagnóstico.



## 1.1. Definición

El SOP se denomina también hiperandrogenismo ovárico funcional, anovulación crónica hiperandrogénica o con el epónimo Síndrome de *Stein-Leventhal* es un desorden endocrino que tiene implicaciones reproductivas, metabólicas y fisiológicas para las mujeres afectadas; además se caracteriza por ovarios poliquísticos, anovulación crónica e hiperandrogenismo los cuales provocan irregularidad menstrual, hirsutismo, acné e infertilidad con confirmación al examen físico, estudios bioquímicos<sup>2</sup> y la estructura ovárica en mujeres con SOP gracias al progreso ultrasonográfico.<sup>1</sup>

El primer intento formal de consolidar una definición clínica de SOP fue hasta 1990 en una conferencia patrocinada por NIH en donde se proponen los Criterios NIH definiendo el SOP como la presencia de hiperandrogenismo clínico o bioquímico asociado a oligoanovulación en ausencia de enfermedad adrenal o hipofisiaria que curse con irregularidades menstruales o exceso de andrógenos;<sup>11</sup> sin embargo, tras diversos estudios se observó una variabilidad clínica del síndrome y fue necesario realizar modificaciones al criterio diagnóstico.

Por consiguiente, en el 2003 se lleva a cabo una conferencia en Rotterdam por la ESHRE/ASRM<sup>12</sup> estableciendo los Criterios de Rotterdam destinados en ampliar la expresión fenotípica e incorporar el aspecto morfológico de los ovarios determinando que la presencia de 2 a 3 de los criterios son necesarios para su diagnóstico:<sup>13</sup> a) oligoanovulación b) hiperandrogenismo confirmado en la clínica y bioquímicamente y c) quistes ováricos confirmados en ultrasonido siendo principalmente un síndrome de disfunción ovárica por lo que es necesaria la exclusión de otras etiologías con exceso de andrógenos o infertilidad anovulatoria.<sup>12</sup>

Debido a que la mayoría de la sociedad médica acordó que el síndrome existe como espectro, se encontró la dificultad de reconciliar la ausencia de hiperandrogenismo en el diagnóstico, por lo que en 2006 la AES-PCOS realizó una revisión sobre la expresión fenotípica del SOP en donde se describieron los cuatro fenotipos principales: a) Fenotipo A: por ecografía, numerosos ovarios poliquísticos, oligoanovulación e hiperandrogenismo; b) Fenotipo B: por ultrasonido, apariencia normal de ovarios, oligoanovulación e hiperandrogenismo; c) Fenotipo C: por ecografía, ovarios poliquísticos con menstruaciones de rutina normales e hiperandrogenismo; y d) Fenotipo D: por ecografía, ovarios poliquísticos, oligoanovulación, sin hiperandrogenismo.<sup>14</sup>

## 1.2. Fisiopatología

La fisiopatología del SOP se caracteriza por un exceso de andrógenos ováricos o, en algunos casos, andrógenos suprarrenales, el cual es un punto clave que se observa en la mayoría de las pacientes con SOP con una circulación elevada de testosterona libre perpetuando las hormonas aberrantes que contribuyen a la fisiopatología del síndrome.<sup>15</sup>

Previo a la explicación patológica, cabe explicar la fisiología, en donde el ovario y la corteza suprarrenal secretan androstenediona en cantidades mayores que testosterona (50% circulante derivándose del metabolismo periférico de la androstenediona);<sup>16</sup> es así como la producción ovárica de andrógenos es por la capa interna de la teca del folículo ovárico,<sup>17</sup> mientras que en la zona fasciculada de la corteza suprarrenal se sintetizan andrógenos suprarrenales y las enzimas utilizadas en la formación de androstenediona del sustrato inicial (el colesterol) son similares en ambas glándulas bajo el control endocrino de la hormona luteinizante (HL) en el ovario y la hormona adrenocorticotrófica (o corticotropina) en las glándulas suprarrenales.<sup>18</sup>

El paso inicial, respecto de la síntesis de las hormonas esteroideas es la conversión del colesterol a pregnolona mediante el transporte al interior de la mitocondria en las células de la teca para ser convertido por la acción de la enzima citocromo *P450scc*; posteriormente, bajo la acción de la enzima citocromo *P-450c17*, se sintetiza la androstenediona, que es convertida por la *17b-hidroxisteroide-deshidrogenasa* (17B-HSD) en testosterona, o es aromatizada por la enzima aromatasa en las células de la granulosa o en tejidos periféricos (hígado, piel y grasa) para formar estroma.<sup>19</sup>

La aromatización de la androstenediona depende de la acción de la hormona folículo estimulante (HFE) en las células de la granulosa y cuando las concentraciones de la HL son mayores que las de HFE con una tendencia celular hacia la síntesis androgénica suprimiendo la ovulación; por otro lado, se tiene a la hormona liberadora de gonadotropinas, producida por el hipotálamo secretada a la circulación portal de la hipófisis la cual consiste en regular la producción de HL y HFE por la adenohipófisis variando en su liberación a lo largo del ciclo menstrual o durante el día en mujeres normales, estimulando la secreción de hormonas sexuales: estradiol y progesterona desde el ovario; y con la modulación de la respuesta esteroideogénica a las

hormonas tróficas (HL en el ovario y corticotropina en la corteza suprarrenal) con péptidos que incluyen insulina y factores de crecimiento similares a la insulina.<sup>20</sup>

Al establecerse el diagnóstico del SOP que involucra en su mayoría a mujeres en edad reproductiva, se presenta un círculo vicioso que se perpetúa e involucra tres dimensiones: alteración neuroendocrina, alteración metabólica y disfunción ovárica que interactúan entre sí a lo largo de la vida de la mujer;<sup>21</sup> por lo que se debe considerar la naturaleza de la disfunción intrínseca fuertemente influenciada por la genética (hereditaria o variantes genéticas) en donde algunas mujeres tienen un mayor riesgo a desarrollar SOP por los genes predominantes de disfunción ovárica junto la influencia de eventos intrauterinos como hiperandrogenismo, diabetes gestacional y sobrepeso materno durante el embarazo, factores neuroendocrinos (síndrome metabólico o diabetes);<sup>16</sup> y la disfunción extrínseca como los factores ambientales, sustancias químicas y estilo de vida destacando entre ellos la obesidad contribuyendo a su desarrollo.<sup>17</sup>

El SOP en mujeres en edad reproductiva se caracteriza por el exceso de los andrógenos principalmente intraováricos y en menor cantidad adrenal, con interacciones distorsionadas entre los factores endocrinos, paracrinós y autocrinos asumiendo una desregulación en el sistema neuroendocrino resultando en un desequilibrio del eje hipotálamo-pituitario-ovárico sin un estricto control neuroendocrino de retroalimentación negativa que conduce a un nivel excedente de gonadotropina promoviendo la producción de HL sobre HFE, lo que resulta en un marcado aumento hormonal en la relación HL:HFE en el síndrome; a este defecto se le llama hiperandrogenismo primario funcional ovárico (HOF).<sup>17</sup>

El HOF se caracteriza por una foliculogénesis deteriorada y una hiperactividad generalizada en la esteroidogénesis ovárica interrumpiendo la síntesis normal de andrógenos la cual promueve el desarrollo de los folículos primordiales con sobrevivencia prolongada y el aumento de los folículos antrales en etapa temprana atrasando el desarrollo del folículo dominante;<sup>17</sup> además, estimula la luteinización prematura en la teca, el estroma y la hiperplasia cortical lo cual conduce a anovulación y, por ende, la presencia de ovarios poliquísticos y en algunos casos el HOF subyace en la mayoría de las pacientes caracterizado por una respuesta aumentada de *17-hidroxiprogesterona* a la estimulación por las gonadotropinas en ausencia de un evidente bloqueo de la esteroidogénesis.<sup>22</sup>

El hiperandrogenismo adrenal funcional (HAF) coexiste con el HOF y se manifiesta por un incremento de *sulfato de dehidroepiandrosterona* (S-DHEA) siendo el esteroide más abundante en la circulación que funciona como precursor de otras hormonas la cual parece ser una variante genética de *11 beta hidroxisteroide deshidrogenasa* en las pacientes de peso normal con SOP, caracterizándose por una respuesta aumentada e hipersensibilidad a la estimulación con corticotropina asociado a las niñas con pubarquia prematura.<sup>23</sup>

La estimulación con corticotropina se caracteriza por una respuesta aumentada de andrógenos débiles y sus precursores los cuales pueden viajar a los ovarios para convertirse en andrógenos metabólicamente más activos, en particular la *dehidroepiandrosterona* y la *17-dihidroxipregnenolona* sin evidencia de bloqueo enzimático, lo cual concuerda con las pacientes portadoras de hiperplasia suprarrenal congénita con el desarrollo de ovarios poliquísticos; por otro lado, la actividad de la enzima *5α reductasa* periférica aumenta por la actividad compensatoria de la secreción de corticotropina catalizando la conversión de testosterona en *dihidrotesterona* (DHT) y en el vello corporal estimula la producción de sebo junto a la diferenciación del folículo piloso y la prolongación de la fase anágena resultando en vellos más largos y gruesos siendo necesario mencionar que una minoría de los pacientes con SOP sin HFO padecen HFA y en la mayoría de ellas se atribuye a un tejido adiposo excesivo.<sup>23</sup>

Además, en una mujer sana estos andrógenos se convertirían en estrógenos y se trasladarían a las células de la granulosa pero en una mujer con SOP existe un desbalance genético y en los receptores androgénicos reflejando un aumento en la esteroidogénesis ovárica;<sup>20</sup> así como también, los moduladores intraováricos como los factores de crecimiento tipo insulinoide 2 y 4, los cuales aumentan la secreción del líquido intrafolicular y disminuyen la respuesta hacia el estímulo de la HFE en las células de la granulosa siendo necesario involucrar el papel de la hiperinsulinemia ya que inhiben la respuesta ovárica hacia el estímulo de la HFE.<sup>21</sup>

La insulina es principalmente la hormona responsable de la lipogénesis y homeostasis de la glucosa, mediada principalmente por receptores de insulina los cuales se encuentran en numerosos tejidos del eje hipotálamo-hipofisiario-ovárico; con relación a la lipogénesis, el tejido adiposo expresa enzimas que activan e inactivan precursores de andrógenos clasificándose en tejido adiposo blanco y pardo;<sup>16</sup> con respecto al tejido adiposo blanco, este tiende a distribuirse en las mujeres predominantemente en el tejido adiposo subcutáneo (región glútea y femoral), sin embargo, este patrón se ve afectado en mujeres con hiperandrogenismo y SOP favoreciendo la

hipertrofia del tejido adiposo en los depósitos viscerales<sup>16</sup> dejándolos susceptibles a inflamación, infiltración de macrófagos y procesos apoptóticos que pueden alterar la sensibilidad a la insulina.<sup>24</sup>

Acerca del tejido adiposo pardo, se encuentra activo metabólicamente, localizado en áreas específicas del cuerpo y su función principal es proteger los órganos importantes de hipotermia por medio de la presencia de los niveles de *proteína desacopladora 1 (UCP-1)* dentro de las mitocondrias necesarios en la termogénesis, y en las mujeres con hiperandrogenismo se reducen los niveles de *UCP-1* y leptina por lo que la termogénesis se encuentra reducida exacerbando los efectos metabólicos;<sup>24</sup> cabe mencionar, que la resistencia a la insulina (RI) disminuye la supresión de lipólisis resultando en un aumento de los ácidos grasos libres y los triglicéridos séricos, lo que conduce a un aumento de la novolipogénesis hepática (esteatosis hepática que puede convertirse en enfermedad del hígado graso no alcohólico) e hiperlipidemia ya que se excede la capacidad del tejido adiposo para almacenar lípidos.<sup>19</sup>

Las pacientes con mutaciones en el gen del receptor de insulina incluyen RI, hiperinsulinemia compensatoria con correlación al grado de hiperandrogenismo,<sup>18</sup> por lo tanto, se reduce la síntesis hepática de la globulina transportadora de esteroides sexuales (GTES) aumentando las concentraciones de testosterona circulante biodisponibles.<sup>16</sup>

Es así como la paradoja de señalización de resistencia a la insulina en el SOP se presenta en el hígado, el músculo esquelético y el tejido adiposo, mientras que en los tejidos productores de esteroides y la hipófisis se conserva la sensibilidad a la insulina por medio del efecto estimulante en el complejo *CYP17 alfa* y con la insulina actuando de manera sinérgica con la HL la cual aumenta la producción de andrógenos por la células de la teca; sin embargo, algunas pacientes presentan hiperandrogenismo con SOP asociado a obesidad muestran niveles de HL basales o estimulados no elevados, lo que prueba aún más la variedad de las presentaciones y fisiopatología del síndrome.<sup>25</sup>

En la minoría de los casos el SOP puede manifestarse sin resistencia insulínica, pero la RI y la hiperinsulinemia compensatoria son elementos característicos del SOP independiente del grado de obesidad y la magnitud de las concentraciones androgénicas, convirtiéndose en un factor agravante ya que la fosforilación de la serina (en receptor de la insulina) se encuentra alterado y como resultado se encuentran concentraciones altas de insulina con la inhibición de la

respuesta ovárica hacia el estímulo de la HL es por ello que las mujeres con SOP presentan un riesgo aumentado de intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo II (DM II) sugiriendo que debe coexistir una disfunción de la célula  $\beta$ -pancreática<sup>16</sup> con una exacerbación del aumento del Índice de Masa Corporal (IMC).<sup>17</sup>

En la actualidad se considera que la hiperinsulinemia es causa de la pérdida temprana de la gestación, ya que disminuye la secreción de *glycodelina* (proteína sintetizada por las glándulas endometriales) la cual desempeña un papel importante en la protección del embrión en contra la respuesta inmunológica materna durante el periodo de implantación y del factor de crecimiento semejante a insulina tipo 1 en el endometrio el cual ejerce acción paracrina relacionada con la adhesión del producto al endometrio; y también se cree que la alteración del eje HPO, la producción de HFE y HL predisponen a la mujer a abortos y pérdidas recurrentes de la gestación.<sup>26</sup>

Los marcadores de inflamación como la *prueba de proteína C reactiva (PCR)*, *ferritina*, *factor de necrosis tumoral- $\alpha$  leucocitario (TNF- $\alpha$  leucocitario)*, *interleucina-6 (IL-6)*, *interleucina-18 (IL-18)* se correlacionan con el SOP y otros contribuyentes incluyen niveles elevados de *inhibidor del activador del plasminógeno-1* y ácidos grasos libres lo que influye en el exceso de fosforilación de residuos de serina y conduce a un aumento de RI; de modo accesorio, se describen temas emergentes que incluyen la correlación patogénica entre los marcadores de sobrecarga de hierro con SOP provocando una reducción de citocinas antiinflamatorias y moléculas antioxidantes resultando en un estado de respuesta inflamatoria crónica.<sup>24</sup>

Cabe mencionar dentro de la disfunción metabólica, los productos finales de glicación avanzada son producto de la modificación no enzimática de proteínas, lípidos y los ácidos nucleicos por la glucosa resultando en moléculas proinflamatorias que pueden desempeñar un papel en el desarrollo folicular anormal con niveles séricos elevados en mujeres con el síndrome, acumulándose en las capas de la teca y de la granulosa del ovario y como resultado se detiene el crecimiento folicular.<sup>22</sup>

En el sentido de la inflamación, los antioxidantes tienen una posible relación con el SOP y mujeres con deficiencia de estos ya que pueden ser factores que contribuyen a RI, obesidad, síndrome metabólico y disfunción ovulatoria; es así como la vitamina D y otros antioxidantes disminuyen los productos finales de glicación avanzada circulantes e inhiben el efecto inflamatorio

perjudicial.<sup>22,24</sup>

### 1.3. Presentación clínica

El cuadro clínico del SOP y su desarrollo completo varía de acuerdo con la edad de la paciente generalmente en el periodo perimenárquico y durante la etapa reproductiva las mujeres consultan regularmente por trastornos menstruales, manifestaciones clínicas de hiperandrogenismo e infertilidad;<sup>27</sup> y aun cuando se utilizan los criterios diagnósticos para SOP, existen estudios que mencionan una variación significativa en la prevalencia debido a las diferencias en las poblaciones de estudio, las limitaciones dentro del muestreo y los protocolos aplicados junto la falta de definiciones estandarizadas para los fenotipos.<sup>13</sup>

En relación a la proporción con que se presenta este síndrome en la población femenina, el artículo publicado por la Universidad de Oxford *Measuring the global disease burden of polycystic ovary syndrome in 194 countries: Global Burden of Disease Study 2017*, Liu J, proporcionó una estimación de la incidencia de SOP en mujeres en edad reproductiva de 17 a 45 años a nivel mundial, regional y nacional utilizando datos recopilados de 194 países y territorios entre los años 2007 a 2017 el cual reportó un aumento del 1.45% del año 2007 a 2017;<sup>4</sup> de igual forma, el estudio publicado por Bozdag G, *The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis* realizó una revisión sistemática y un metaanálisis de estudios publicados sobre el SOP hasta 2015 y de acuerdo a los tres criterios diagnósticos halló una prevalencia global en: según NIH con un 6%, los Criterios de Rotterdam en 10% y el criterio AES con una prevalencia global de 10%;<sup>5</sup>

Además, el estudio que condujo Ding T, titulado: *The prevalence of polycystic ovary syndrome in reproductive-aged women of different ethnicity: a systematic review and meta-analysis*, investigó la prevalencia del SOP en estudios provenientes de diferentes continentes para distintos grupos étnicos por medio de una revisión sistemática por medio de una búsqueda hasta enero de 2017, y encontró que la prevalencia más baja de 5.6% en las mujeres chinas utilizando el Criterio de Rotterdam, para las mujeres caucásicas en un 5.5% y utilizó el Criterio NIH, en el Oriente Medio se reportó la prevalencia con los tres criterios: el Criterio NIH con 6.1%, Rotterdam con 16.0% y AES con 12.6%; y con las mujeres afroamericanas se reportó una prevalencia de 7.4% con el Criterio NIH;<sup>6</sup> por lo tanto se es necesario caracterizar la presentación

clínica y bioquímica del síndrome según la disfunción que presenta la paciente tomando en cuenta aspectos que cambian a lo largo de su vida.

También, el estudio realizado en Europa por Ding T, denominado: *Diagnosis and management of polycystic ovary syndrome in the UK (2004–2014): a retrospective cohort study* estimó la incidencia y prevalencia del SOP en mujeres en edad reproductiva en la atención primaria del Reino Unido entre 2004 a 2014 mediante un estudio de cohorte retrospectivo y obtuvo un aumento del 1.6% desde 2004 a 2014 como incidencia regional con la incidencia más alta observada entre las mujeres de 20 a 24 años relacionándose con una mayor frecuencia de consulta por otras comorbilidades.<sup>28</sup>

### **1.3.1. Presentación clínica endocrina**

Dentro de las características endocrino-reproductivas es de importancia describir el hiperandrogenismo, el cual puede manifestarse con: hirsutismo, manifestaciones de virilización, acné, alopecia y acantosis nigricans; para empezar, el hirsutismo se define como la presencia de vello terminal en la cara y/o el cuerpo con un patrón masculino siendo el síntoma más común el cual se encuentra en alrededor del 60 % de las mujeres con SOP y varía ampliamente según la etnia.<sup>29,30</sup>

En cuanto a otras manifestaciones como virilización, la aparición de la hipertrofia clitoriana, la amenorrea prolongada, el aumento de la musculatura, la atrofia de los senos y el hirsutismo severo obliga a descartar la presencia de hiperplasia adrenal, hipercosis o tumores ováricos o adrenales; por otro lado, el acné es un desorden inflamatorio del folículo piloso con la queratinización folicular anormal junto la colonización bacteriana (*Propionibacterium acnes*) con un incremento de la secreción sebácea seguido de la inflamación de los comedones formando pápulas-pústulas y nódulos, con datos que registran que los andrógenos pueden exacerbar el proceso y el 50% de las mujeres con acné no tienen evidencia de hiperandrogenismo.<sup>29</sup>

Ahora bien, en cuanto a la alopecia, se describe como un patrón progresivo de pérdida o adelgazamiento de pelo terminal en el cuero cabelludo, usualmente en el vértice con mantenimiento de la línea frontal del cabello asociado a dermatitis seborreica con un



infra diagnóstico en mujeres afectadas;<sup>30</sup> y respecto la acantosis nigricans, se define como una hiperplasia hiperpigmentada de la piel en pliegues cutáneos como las axilas, cuello, submamarios, periumbilicales, región inguinal y periné correlacionándose significativamente con RI e hiperinsulinemia compensatoria, por lo que su ausencia no descarta la existencia de RI y el encontrarla identifica dentro de las diversas etnias a los subgrupos con mayor severidad del trastorno que cursan con los niveles más elevados de insulina.<sup>31</sup>

### **1.3.2 Presentación clínica metabólica**

El origen del SOP se ha sugerido que subyace durante la gestación en la vida intrauterina en el que se programan los ejes metabólicos y endocrinos (en especial el metabolismo de los carbohidratos y la secreción adrenal) con una posibilidad de influenciar en una mayor incidencia pubarquia prematura y confundirse con el síndrome; además, la obesidad puede encontrarse en las pacientes observándose adiposidad abdominal (predominantemente visceral), aspecto cushingoideo (obesidad central, dorso de búfalo y aumento de la grasa supraclavicular semejante a lo que se observa en el Síndrome de Cushing, pero sin atrofia muscular) o acromegaloideo (aumento del grosor de los rasgos faciales por efecto trófico de la insulina, pero sin prognatismo); y en las pacientes con RI se presenta como una pigmentación verrucosa de color pardo oscuro llamado acantosis nigricans en las zonas de pliegues<sup>1</sup> en comparación con las que no lo padecen; por lo tanto, la combinación del exceso de peso y SOP afecta de gran manera la salud cardiovascular y el perfil metabólico exhibiendo el fenotipo clásico o fenotipo A y B los cuales se caracterizan por mayor IMC, adiposidad central, resistencia a la insulina y prevalencia de síndrome metabólico; por otro lado, las mujeres con los fenotipos C y D con un IMC en niveles variables y una presentación leve de los parámetros tomados en cuenta.<sup>9</sup>

Respecto con la obesidad central, aumenta progresivamente con el tiempo entre los 20 a 25 años y los 40 a 45 años de edad predisponiendo a la paciente en edad reproductiva a una disfunción metabólica, reproductiva e inclusive infertilidad incluyendo abortos espontáneos, preeclampsia, diabetes gestacional, morbilidad perinatal y macrosomía fetal; cabe mencionar que la salud psicológica se ve afectada por estos

presentando ansiedad, depresión, calidad de vida disminuido, satisfacción sexual disminuida y autoestima baja.<sup>8</sup>

### **1.3.3 Presentación clínica reproductiva**

Acerca de la disfunción menstrual, dentro las características endocrino-reproductivas, el reporte de *the Androgen Excess Society & PCOS Society* (AES/ PCOS) y la nueva clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), los ciclos anovulatorios a menudo se manifiestan con oligomenorrea, amenorrea secundaria o sangrado uterino anormal, en particular un 85% a 90% de las mujeres tienen evidencia clínica de irregularidades menstruales<sup>32</sup> y un 30% a 40% de las mujeres con amenorrea pueden tener SOP; no obstante, un 20% a 30% de las mujeres con SOP pueden tener historia de ciclos menstruales regulares sin exclusión anovulatoria, debido a esto se sugiere confirmar la presencia o ausencia de ovulación con dosajes de progesterona durante la fase lútea tardía y en dos ciclos menstruales consecutivos en pacientes con SOP.<sup>33</sup>

Respecto al ciclo menstrual es necesario explicar que la frecuencia normal es de 24 a 38 días y si el intervalo es mayor a 38 días (1 a 2 episodios en un período de 90 días) la terminología actual es sangrado menstrual infrecuente u oligomenorrea, ahora en ausencia de sangrado menstrual en un período de 90 días se utiliza el término amenorrea; en cuanto a los ciclos frecuentes o polimenorrea, generalmente con un intervalo de menos de 24 días y más de 4 episodios durante un período de 90 días; y por otra parte, se tiene el sangrado menstrual abundante o hipermenorrea, el cual puede ocurrir en una minoría de los casos siendo poco común en pacientes con SOP, pero cuando están presentes, pueden inducir anemia por deficiencia de hierro.<sup>33</sup>

Ahora bien, un 90% de mujeres que se atienden en clínicas de fertilidad con anovulación padecen de SOP la cual representa ser la causa más común de anovulación e infertilidad reconociendo que un alto porcentaje de los casos presentan exceso de peso, por ende, predispone a un mayor porcentaje de abortos, diabetes gestacional y preeclampsia;<sup>34</sup> ahora bien, resulta claro que el cuadro clínico cambia durante la edad reproductiva, en la que predominan alteraciones reproductivas causadas por la

anovulación constante produce una estimulación mitogénica del tejido endometrial atribuido a la actividad estrogénica conduciendo a hiperplasia endometrial y posiblemente carcinoma endometrial, mientras se acentúan las alteraciones metabólicas en mujeres con SOP como DM tipo II, síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares.<sup>35</sup>

En efecto, en la revisión de Wolf W, titulada: *Geographical Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome as Determined by Region and Race/Ethnicity* determinó la prevalencia del SOP según la ubicación geográfica, la raza y etnicidad, la cual mostró una mayor prevalencia de SOP en mujeres caucásicas en el sur de Estados Unidos con un 47.5%, Australia 8.7%, Grecia 6.77%, España 6.5%, Asia 6.3%, Latinoamérica 6.6%; además, reportó que las mujeres hispanas y asiáticas tendían a tener una prevalencia mayor de alteraciones endocrinas en comparación a Europa y reportó a Estados Unidos con una mayor prevalencia de alteraciones metabólicas.<sup>7</sup>

Junto con las manifestaciones anteriormente mencionadas, condiciones en el aspecto psicológico y calidad de vida<sup>36</sup> son importantes ya que las mujeres con SOP son más propensas a condiciones como depresión, ansiedad, baja autoestima, imagen corporal negativa y la disfunción psicosexual, apnea de sueño y desórdenes alimenticios;<sup>37</sup> es así como la identidad femenina, la imagen corporal, hiperandrogenismo, infertilidad y comorbilidades comprometen la calidad de vida con un impacto adverso en el bienestar psicológico reduciendo la motivación y la capacidad de mantener e implementar cambios exitosos en el estilo de vida; por lo que se encuentra necesario explorarlos como parte de la evaluación y el manejo del SOP.<sup>9</sup>

#### **1.4. Examen físico**

El desarrollo completo del cuadro clínico del SOP cambia a lo largo de vida de la mujer por lo que se debe tomar en cuenta la historia completa de la paciente, incluyendo los antecedentes familiares detallados con la inclusión de trastornos menstruales, deficiencias de enzimas adrenales, hirsutismo, infertilidad, obesidad o síndrome metabólico y diabetes;<sup>38</sup> y por otro lado interrogar sobre la duración, evolución y progresión de los síntomas como la presencia acné, manchas cutáneas pigmentadas, estrías, alopecia e hirsutismo, el historial menstrual y reproductivo (abortos y/o gestas), cambios en su voz, abdomen, senos, piel o masa muscular y

si se han intentado medidas de depilación; también debe incluir una revisión de medicamentos y suplementos que el paciente consuma junto vicios;<sup>39</sup> cabe resaltar que, dentro del examen físico, para reducir la variabilidad de los resultados, se toma en cuenta una evaluación metabólica, evaluación androgénica, morfología ovárica y anovulación los cuales se describirán a continuación.

#### **1.4.1. Evaluación metabólica**

Existe un reconocimiento general de que las mujeres con SOP que se presentan para atención médica suelen presentar obesidad en comparación de aquellas pacientes que no lo padecen; además, es necesario agregar que la obesidad afecta la disfunción ovulatoria, los ciclos menstruales, fertilidad e infertilidad, aumento de enfermedades durante la gestación como el aumento de abortos espontáneos, diabetes gestacional, preeclampsia, morbilidad perinatal, macrosomía fetal y un mayor potencial de transmisión transgeneracional de obesidad; cabe resaltar que la obesidad central aumenta progresivamente con el tiempo con un incremento de la relación cintura-cadera entre los 20 a 25 años y los 40 a 45 años.<sup>8</sup>

De este modo el SOP se correlaciona al síndrome metabólico, DM tipo II y dislipidemia aterogénica (DA) ya que comparten una relación bidireccional y estas condiciones producen un profundo efecto sobre la fertilidad, la biología reproductiva y las complicaciones metabólicas,<sup>40</sup> por lo que en el artículo realizado por Hoeger K, titulado: *Update on PCOS: Consequences, Challenges, and Guiding Treatment* buscó resumir los hallazgos importantes para el diagnóstico y tratamiento del SOP y mencionó la obesidad aumenta en las poblaciones con este síndrome y que las diferencias estadísticas entre países se deba a factores ambientales y de estilo de vida, por lo que reportó que las tasas de obesidad varían entre 50% a 80% y que una porción reducida de mujeres con un IMC superior a 35 kilogramos sobre metro cuadrado (kg/m<sup>2</sup>) tienden a tener un mayor diagnóstico de SOP.<sup>41</sup>

En el artículo por Diamanti-Kandarakis E, denominado: *Phenotypes and Enviromental Factors: Their Influence in PCOS*, buscó establecer si los determinantes ambientales modulaban la severidad clínica del síndrome en mujeres y reportó que las

tasas notificadas de obesidad en el SOP varían ampliamente entre el 30% y el 80% con valores de IMC promedio de 33.9 a 35.5 kg/m<sup>2</sup> según el origen étnico, los criterios diagnósticos del SOP y los criterios de reclutamiento de la población en cada estudio.<sup>36</sup>

Es así como en la obesidad tipo androide, la evaluación metabólica involucra la composición corporal que incluye el IMC y el índice cintura/cadera (ICC)<sup>42</sup> los cuales son marcadores sustitutos de la obesidad (especialmente visceral);<sup>43</sup> tomando en cuenta que la RI en el SOP es independiente del IMC y de la distribución de la grasa corporal, se deben realizar exámenes como la prueba de tolerancia oral a la glucosa, insulinemia/glucemia en ayunas y un *screening* de enfermedad cardiovascular que incluya controles de presión arterial y perfil lipídico, inclusive, en pacientes sin obesidad o sobrepeso.<sup>25,44</sup>

#### **1.4.2. Evaluación androgénica**

La evaluación androgénica incluye: el acné, el cual puede presentarse como comedones, pápulas eritematosas, pústulas, nódulos o quistes en el rostro, cuello, tórax superior, parte superior de espalda y parte superior de los brazos; además la presencia de manchas cutáneas pigmentadas, abultadas, verrugosas y aterciopeladas en los pliegues intramamarios, nuca y fosa antecubital se puede clasificar como ausente o no detectable en una inspección minuciosa (0 puntos), presente o claramente presente en una inspección visual cercana, no visible para el observador casual o extensión no medible (1 punto), leve o limitada a la base del cráneo, por lo general no se extiende a los márgenes laterales del cuello (2 puntos), moderado que se extiende a los márgenes laterales del cuello pero no es visible anteriormente (3 puntos), grave siendo visible anteriormente (4 puntos) y severo circunferencial (5 puntos); y puede ser que el acné persista después de la adolescencia o se exacerbe a mediados de los 20 o 30 años.<sup>39</sup>

La alopecia femenina androgénica tiene dos patrones, el Patrón de Ludwig con una expansión centrífuga en cuero cabelludo medio con preservación de la línea frontal del cabello junto con una recesión bitemporal con el cabello más delgado, corto y menos denso sin pérdida de cabello en el vértice o Patrón de Hamilton en comparación con los hombres.<sup>43</sup>

El grado de hirsutismo se determina mediante la utilización de la puntuación de *Ferriman-Gallwey*<sup>44</sup> calificando de 0 (ausencia de vello), 1 (presencia mínima de vello), 2 (más que vellos terminales mínimos), 3 (vellos no muy largos) y 4 (crecimiento extenso de vello) tomando en cuenta el vello en 9 áreas del cuerpo, tales como, labio superior, mentón, áreas periareolar e intermamaria, tórax superior, parte superior e inferior de la espalda, parte superior e inferior del abdomen, región suprapúbica, miembros superiores e inferiores.<sup>45</sup>

Es así como la puntuación de cada área se suma para obtener una puntuación final utilizada para el diagnóstico; una puntuación menor a 8 es considerada normal, de 8 a 15 es indicativa de hirsutismo leve, para puntuaciones de 16 a 25 es hirsutismo moderado y mayor de 25 es considerado hirsutismo severo, por lo que se debe considerar la etnicidad de las pacientes evaluadas, es normal un puntaje menor de 8 en mujeres caucásicas o afroamericanas, menor a 9 en mujeres del mediterráneo, hispanas y del medio oriente junto a las mujeres asiáticas con un puntaje menor a 2;<sup>45</sup> es así como es de importancia considerar que algunas pacientes presentan signos de aumento de masa muscular, pérdida de contorno femenino, voz grave, atrofia mamaria o clitoromegalia y también en una paciente con obesidad y/o hiperandrogenismo no debe omitirse la inspección de la región posterior del cuello impulsando la búsqueda de otras causas del hiperandrogenismo.<sup>30</sup>

Ahora bien en el 2020, el estudio denominado: *Study of cutaneous manifestations of polycystic ovarian syndrome* por Kaur S, buscó determinar la prevalencia y frecuencia de las diferentes manifestaciones cutáneas en pacientes con SOP estudiando a 100 pacientes entre enero 2018 a diciembre 2019 en el que se reportó el hirsutismo (85%) fue el hallazgo más frecuente seguido del acné (73%), seborrea (50%), alopecia androgenética (36%), acantosis nigricans (29%) y acrocordones (9%);<sup>46</sup> por otro lado, en 2016 el estudio titulado: *Cutaneous Findings and Systemic Associations in Women With Polycystic Ovary Syndrome* por Schmidt T, buscó identificar las características cutáneas y sistémicas del SOP que ayuden entre 401 mujeres a distinguir entre las que cumplen y no cumplen los criterios de diagnóstico con datos entre los años 2006 a 2012 en el que se reportó un porcentaje elevado de acné (61.2%), hirsutismo (53.3%), acantosis nigricans (36.9%), acantosis nigricans (36.9%) y alopecia androgenética (22.4%).<sup>47</sup>

### 1.4.3. Evaluación reproductiva

De Leo V et al.,<sup>29</sup> menciona que alrededor del 85% de los ciclos son anovulatorios durante el primer año después de la menarquia, el 59% durante el tercer año y el 25% en el sexto año; debido a esta variación normal en mujeres, la duración del ciclo menstrual se debe evaluar; cabe mencionar que tras concluir esta etapa la mujer puede presentar oligo-amenorrea, amenorrea secundaria y/o sangrado uterino anormal lo cual sugiere hiperandrogenismo, sin embargo, la disfunción ovárica puede ocurrir con ciclos menstruales regulares y cuando se es necesario confirmarlo se opta por realizar una evaluación hormonal.<sup>8</sup>

En cuanto la prevalencia de los aspectos reproductivos, el estudio por Bozdag G, denominado: *The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis* realizó una revisión sistemática y un metaanálisis de estudios publicados hasta 2015 para reportar información sobre la prevalencia global de acuerdo con las características fenotípicas del SOP y halló una prevalencia de oligo-anovulación de 13% entre los 14 estudios que lo reportaron.<sup>5</sup>

Por otro lado, el estudio por Teede H, denominado: *Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan*, buscó proveer una guía comprensiva que apoye con el diagnóstico del SOP mediante una revisión sobre las manifestaciones psicológicas, reproductivas y metabólicas que afectan la vida de la mujer; es así como reportó, relacionado a la infertilidad anovulatoria, que representa del 90% al 95% de las mujeres que asisten a clínicas de infertilidad padecen de anovulación, sin embargo, el 60 % de las mujeres con SOP son fértiles (capacidad de concebir en 12 meses), aunque el tiempo para concebir suele aumentar y en aquellas con el síndrome e infertilidad el 90% tiene sobrepeso.<sup>35</sup>

## 1.5 Estudios complementarios

### 1.5.1. Ecografía

Con la llegada de las nuevas técnicas ecográficas de alta resolución preferentemente por vía transvaginal, la evaluación de la morfología ovárica puede ser corroborada de forma no invasiva y en pacientes que no han tenido relaciones sexuales, la vía idónea es la transabdominal, la frecuencia de los transductores puede oscilar entre 2.5 a 3 megahertz (MHz) para pacientes obesas y hasta 5 o más MHz en los casos de las pacientes muy delgadas, y en caso de ser posible realizar el examen por vía transvaginal.<sup>48</sup>

El ovario poliquístico se define como un ovario que contiene 12 o más folículos o bien con 25 o más folículos, usando la nueva tecnología de ultrasonido, que miden de 2 a 9 milímetros de diámetro o un ovario que tiene un volumen de más de 10 mililitros en la ecografía y con un solo ovario que cumpla con una o ambas definiciones es suficiente para el diagnóstico del SOP.<sup>49</sup>

Sin embargo, la ecografía ovárica no es necesaria a menos que se necesiten imágenes para descartar un tumor o que la paciente haya cumplido solo con uno de los otros criterios anteriormente descritos para SOP y siempre que los ovarios poliquísticos cumplan con los parámetros anteriores se pueden encontrar en hasta el 62% de las pacientes con ovulación normal,<sup>49</sup> también es importante que la paciente no esté en tratamiento con anticonceptivos debido a que presentaría una disminución del volumen, el número y el tamaño ovárico por lo que se deberá de repetir nuevamente el estudio en el próximo ciclo (tercer y cuarto día del ciclo); cabe mencionar que la prevalencia disminuye a medida que las pacientes aumentan en edad debido a esto el diagnóstico ecográfico es esencial para la valoración inicial en la búsqueda de hiperplasia endometrial.<sup>50</sup>

Según la clasificación de los fenotipos cabe mencionar que el A y B representan el SOP clásico con una disfunción menstrual significativa, secreción de insulina aumentada, aumento de la RI, un riesgo elevado a padecer síndrome metabólico, una alta incidencia de obesidad y DA con una mayor prevalencia a un mayor riesgo de esteatosis



hepática en el SOP clásico en comparación con los otros fenotipos; el fenotipo C o denominado SOP ovulatorio presenta los niveles elevados de insulina sérica, lípidos aterogénicos y andrógenos junto con puntuaciones altas de hirsutismo, también el síndrome metabólico es común en comparación a otros fenotipos; el fenotipo D o no hiperandrogénico incluye niveles de andrógenos normales con presencia de períodos menstruales regulares e irregularidades intermitentes, así como también otros niveles endocrinos ligeramente elevados, disfunción metabólica más baja y una relación HL/HFE más baja en comparación con las personas con SOP clásico.<sup>14,51</sup>

### **1.5.2. Exámenes de laboratorio**

Debido a que el hiperandrogenismo afecta entre 60% a 100% de las mujeres con SOP, las características clínicas pueden ser subjetivas al examinador y pueden variar según el origen étnico, la etapa de la vida en que se encuentra la mujer, entre otros factores como el sobrepeso y obesidad; así pues, se debe tomar en cuenta que la evaluación del hiperandrogenismo bioquímico se ve obstaculizada por la falta de claridad sobre qué andrógenos se deben medir y cuando los signos clínicos de hiperandrogenismo no son claros o ausentes.<sup>8</sup>

Las pruebas para el diagnóstico del SOP son el cálculo de niveles de testosterona biodisponible, testosterona libre, sulfato de dehidroepiandrosterona, globulina fijadora de hormonas sexuales, prolactina, hormona estimulante de la tiroides, tiroxina libre, HL, HFE y estradiol utilizándose para evaluar el hiperandrogenismo bioquímico; es así como la espectrometría de masas por cromatografía líquida e inmunoensayos se utilizan para una evaluación más precisa (en especial de la testosterona libre o total).<sup>8</sup>

La androstenediona y sulfato de dehidroepiandrosterona tienen un papel más limitado si la testosterona total o libre no está elevada aumentando la probabilidad de detectar la hiperandrogenemia, aunque podría decirse que son más útiles para excluir otras causas de hiperandrogenismo como tumores suprarrenales secretores de andrógenos o la hiperplasia suprarrenal congénita no clásica; de igual manera, la hiperandrogenemia se asocia a niveles alterados en el perfil lipídico, insulina, hemoglobina glicosilada y glucosa en ayunas en plasma siendo de importancia medirlos durante el

análisis sérico; ya que con la ayuda de ciertos resultados se pueden obtener el riesgo a desarrollar ciertas enfermedades a lo largo de la vida de la paciente tal como el modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina el cual utiliza la glucosa e insulina en ayunas.<sup>8</sup>

También, es importante mencionar que no es recomendable la realización de los exámenes (dentro del perfil reproductivo) en mujeres que toman anticonceptivos hormonales, debido a los efectos sobre la globulina transportadora de hormonas sexuales y la alteración de la producción de andrógenos dependientes de gonadotrofinas; por otro lado, si se es necesario realizar el examen en éstas mujeres, se recomienda la suspensión del fármaco durante tres meses o más antes de la medición, y se necesita el manejo de la anticoncepción con una alternativa no hormonal durante este tiempo.<sup>8</sup>

La interpretación de los niveles de andrógenos debe guiarse por los rangos de referencia del laboratorio reconociendo que los rangos para diferentes métodos y laboratorios varían ampliamente;<sup>8</sup> es así como en el estudio realizado en el 2010, denominado: *Specific dermatologic features of the polycystic ovary syndrome and its association with biochemical markers of the metabolic syndrome and hyperandrogenism* por Özdemir S, investigó las anomalías bioquímicas y metabólicas en relación con las características cutáneas del SOP en 115 mujeres entre 15 a 41 años en el que se reportó con la realización de exámenes serológicos que el acné puede ser dependiente o independiente de andrógenos y pueden ocurrir simultáneamente; además, se encontró una asociación entre el hirsutismo y algunas anomalías bioquímicas y metabólicas con los resultados de testosterona total, glucosa en ayunas y colesterol total.<sup>52</sup>

Cabe mencionar que el estudio denominado: *Changes in clinical and biochemical characteristics of polycystic ovary syndrome with advancing age* por de Madeiros SF en el año 2020, buscó verificar si el envejecimiento puede modificar las características clínicas y bioquímicas de mujeres con SOP en 796 mujeres con SOP y mujeres sin el síndrome durante su edad reproductiva, y obtuvo que las anomalías en el perfil lipídico y niveles glicémicos son más graves en las descendientes africanas y cabe destacar que los niveles de sulfato de dehidroepiandrosterona tienden a ser más altas en mujeres caucásicas que en mujeres africanas y suelen disminuir en el proceso de envejecimiento; además, tanto los andrógenos ováricos como los suprarrenales tendieron a disminuir con el tiempo, sin

embargo, en sujetos con SOP, las concentraciones de andrógenos se mantuvieron más altas en todos los estratos de edad probando que el hiperandrogenismo bioquímico se convierte en un parámetro débil para diagnosticar a mujeres después de los 30 años; por último en cuanto a la resistencia insulínica, se informó que tiende a disminuir o mantenerse estable.<sup>53</sup>

El SOP es un padecimiento que presenta alteraciones endocrinas, metabólicas y reproductivas por lo cual se debe comprender su base fisiopatológica para luego realizar una historia clínica adecuada y reconocer las características del síndrome durante el examen físico de la paciente como la presencia clínica y bioquímica de hiperandrogenismo, disfunción ovárica y/o quistes ováricos confirmados en ultrasonido junto la exclusión de otros excesos androgénicos o trastornos ovulatorios por medio de la realización de estudios complementarios.

## **CAPÍTULO II ESTRATEGIA TERAPÉUTICA ENDÓCRINA EN MUJERES EN EDAD REPRODUCTIVA A NIVEL MUNDIAL**

### **SUMARIO**

- **Tratamiento no farmacológico**
- **Terapia cognitivo conductual**
- **Métodos depilatorios**
- **Suplementación**
- **Tratamiento farmacológico**
- **Anticoncepción hormonal**
- **Terapia no hormonal**
- **Eflortina**
- **Finastride**
- **Flutamida**
- **Acetato de ciprosterona**
- **Espironolactona**
- **Metformina**

En el presente capítulo se argumenta la estrategia terapéutica para el SOP desde un enfoque endocrino, en la que se conocen dos alternativas terapéuticas: no farmacológica centrándose en la terapia cognitivo conductual, métodos depilatorios y suplementación centrándose en la mejora en la calidad de vida con estudios que respaldan su uso en pacientes que padecen el síndrome; y farmacológica, enfocándose en terapias medicamentosas como la anticoncepción hormonal y terapias no hormonales como la eflortina, finastride, flutamida, acetato de ciprosterona, espironolactona y metformina que tienen como objetivo la disminución de rasgos hiperandrogénicos, prevención de hiperplasia endometrial y carcinoma.

## 2.1. Tratamiento no farmacológico

De acuerdo con las tres pautas de práctica o consensos comparados en el artículo de Wang F, denominado: *American, European, and Chinese practice guidelines or consensuses of polycystic ovary syndrome: a comparative analysis* mencionó que las modificaciones del estilo de vida son el tratamiento de primera línea en el SOP<sup>54</sup> y según las guías internacionales por Teede H et al.,<sup>8</sup> el cambio de estilo de vida incluye ejercicio, dieta y terapia cognitivo conductual por lo que es de importancia apoyar a las pacientes a través grupos de apoyo locales de SOP.

### 2.1.1. Terapia cognitivo conductual

La terapia cognitivo conductual (TCC) se basa en principios psicológicos la cual enfatiza las formas de pensar y sentir (cognitivo) o patrones de comportamiento (conductual) dañinos aprendidos a lo largo de la vida centrándose en problemas y dificultades del presente, en lugar de centrarse en las causas de angustia o síntomas del pasado, desglosándolo en pensamientos, emociones, sensaciones físicas y comportamiento buscando aliviar su estado anímico por medio de estrategias que involucren el cambio de los patrones de pensamiento (reconocer la distorsión del pensamiento, entenderlo, resolverlo) y esfuerzos para cambiar los patrones de comportamiento (enfrentar miedos, relajar mente y cuerpo).<sup>55</sup>

La duración del tratamiento con TCC puede durar entre 4 semanas a 6 semanas dependiendo del apego del paciente en el curso de varias sesiones individuales o grupales tratando una variedad de problemas que incluyen depresión, trastornos de ansiedad, problemas de consumo de alcohol y drogas, problemas maritales, trastornos alimentarios y enfermedades mentales graves lo cual conduce a una mejora significativa en el funcionamiento social<sup>56</sup> y se ha considerado aumentar el apoyo, compromiso, retención, adherencia y el mantenimiento de un estilo de vida saludable para así mejorar los resultados de salud en mujeres con SOP.<sup>8</sup>

Respecto de la efectividad de la TCC, el estudio denominado: *Cognitive-behavioral therapy syndrome: a pilot randomized life in women with polycystic ovary improves weight loss and quality of clinical trial* por Cooney L, en Pensilvania, comparó los efectos de la

terapia cognitivo-conductual (TCC) combinada con la modificación del estilo de vida (MEV) frente a la MEV sola por medio de un ensayo clínico aleatorizado piloto de 16 semanas con pacientes con diagnósticos de SOP y depresión, el cual obtuvo como resultado que en el grupo TCC más MEV tuvo una pérdida de peso de 3.2kg en comparación con MEV sola con 1.8kg, y también en 8 semanas la testosterona total y libre disminuyeron; por otro lado, los niveles psicológicos evaluados como la depresión, ansiedad y calidad de vida no tuvieron una diferencia significativa entre ambos grupos, sin embargo, se logró una mejor calidad de vida en general tras llevar un control psicológico.<sup>57</sup>

Por otro lado en Holanda, el estudio denominado: *Long-term effects of a three-component lifestyle intervention on emotional well-being in women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A secondary analysis of a randomized controlled trial* por Jiskoot G, examinó el efecto de la MEV junto la TCC en pacientes con SOP en edad reproductiva por medio de un estudio aleatorio longitudinal controlado por un periodo de 12 meses con una retroalimentación adicional a través de mensajes de texto y resultó que en el programa con mensajes de texto, las puntuaciones de depresión disminuyeron significativamente, así como también las puntuaciones de autoestima y pérdida de peso aumentaron en comparación con el control sin retroalimentación adicional.<sup>58</sup>

Cabe mencionar que, en Irán, Abdollahi L, realizó el estudio titulado: *Effectiveness of cognitive-behavioral therapy (CBT) in improving the quality of life and psychological fatigue in women with polycystic ovarian syndrome: a randomized controlled clinical trial* que buscó determinar los efectos de la TCC en la calidad de vida de las pacientes con SOP mediante un ensayo clínico controlado aleatorizado en el que, tras recibir las intervenciones de TCC de 8 sesiones semanales se obtuvo una reducción de fatiga y mejora de calidad de vida en mujeres con SOP.<sup>59</sup>

### **2.1.2.Métodos depilatorios**

El método depilatorio más utilizado es el mecánico, el cual se recomienda combinar con el tratamiento farmacológico para mejores resultados, dentro de este existen métodos temporales y permanentes de depilación por lo que el tratamiento debe definirse de acuerdo con la gravedad del hirsutismo utilizando la escala de *Ferriman-Gallwey*.<sup>60</sup>

El método depilatorio temporal involucra la epilación ya que no involucra ningún riesgo para la paciente, sin embargo, no se tiene problema significativo con el hecho de afeitarse los brazos, piernas o ingles utilizando como tratamiento el afeitado con rasuradora, depilación con pinzas, depilación con cera o con hilos los cuales pueden causar dolor, dermatitis, foliculitis o hiperpigmentación siendo particularmente utilizados para lugares localizados con crecimiento de vello y en vista a que las mujeres jóvenes son más resistentes al afeitado en rostro se recomiendan con el uso de tratamiento farmacológico o los métodos de depilación permanente.<sup>61</sup>

Para continuar con los métodos de depilación, el método permanente cumple con la destrucción permanente de los folículos que producen los vellos indeseados en un lugar extenso o localizado involucrando electrólisis, termólisis y terapia láser;<sup>62</sup> es necesario explicar que la electrólisis emplea una corriente eléctrica aplicada a un alambre fino insertado en el folículo piloso destruyéndose por un aumento local del pH folicular lo cual conduce a la destrucción de la papila dérmica por lo que se requiere alrededor de 1 minuto de tratamiento para cada cabello con solo 50 a 60 folículos que pueden ser tratados en una sesión de 1 hora por lo que se requerirán sesiones repetidas durante un periodo de tiempo prolongado.<sup>61</sup>

Dentro del método permanente, la termólisis se realiza con un cable eléctrico fino y flexible introducido en el folículo, a diferencia de la electrólisis que emplea corriente continua, la termólisis utiliza una corriente alterna de alta frecuencia por lo que tiende a ser más rápido, menos doloroso y se puede llegar a cubrir una mayor área de folículos y como efecto secundario en ambas modalidades pueden presentar foliculitis y cambios posinflamatorios en la pigmentación de la piel.<sup>61</sup>

La luz intensa pulsada y el láser se agrupan según el tipo de láser o fuente de luz que cada uno emplea como los sistemas de luz roja (rubí de 694 nanómetros), sistemas de luz infrarroja (neodimio de 1064 nanómetros: itrio-aluminio-granate) y fuentes de luz pulsada intensa (590 a 1200 nanómetros);<sup>63</sup> los cuales entregan pulsos de milisegundos a un folículo a la vez y depende de la energía de la luz absorbida por la melanina en el cabello, lo que provoca el daño por calor del folículo y, en el mejor de los casos, su destrucción logrando un efecto de 1 a 3 meses o permanente<sup>61</sup> y en general, la depilación láser es más exitosa en pacientes con color de piel según la escala de *Fitzpatrick* tipo I-IV

(piel más clara) y vello oscuro teniendo en cuenta que pueden ser dolorosos los tratamientos con una necesidad de varias sesiones requiriendo persistir por un tiempo prolongado.<sup>64</sup>

En relación con la efectividad del tratamiento para el hirsutismo en mujeres con SOP, el artículo elaborado por Escobar-Morreale H, llamado: *Epidemiology, diagnosis and management of hirsutismo: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society* en el que se realizó una revisión sistemática y evaluación crítica de la evidencia disponible sobre el tratamiento del hirsutismo obteniendo que la prevalencia de hirsutismo es del 10% en la mayoría de las poblaciones recomendando que en casos localizados o moderados los métodos cosméticos (como los métodos de decoloración y depilación temporal) suelen ser suficientes, el uso de electrólisis galvánica o combinada para áreas localizadas como procedimiento único o como adyuvante de la intervención farmacológica no obstante en el caso del hirsutismo generalizado se puede utilizar fotodepilación con láser de alejandrita o diodo y cabe mencionar que la eficacia aumenta con el número de tratamientos, pero rara vez se consigue una depilación al 100%.<sup>65</sup>

De igual manera, el estudio titulado: *A comparative study of hair removal at an NHS hospital: luminette intense pulsed light versus electrolysis*, por Harris K, buscó producir evidencia sobre la efectividad del láser sobre electrólisis en veinticinco mujeres con SOP para tratar el hirsutismo facial por lo que reportó que todas las pacientes, excepto una prefirieron el tratamiento con láser con una reducción de 77% después de 5 sesiones a excepción de una paciente con crecimiento de cabello muy escaso y claro;<sup>62</sup> es necesario agregar, que se debe alentar los cambios en el estilo de vida de los pacientes con obesidad y SOP, y si es necesario referir a un dermatólogo para casos que requieran control medicamentoso.<sup>66</sup>

### **2.1.3. Suplementación**

Es necesario resaltar que, aparte de la modificación de estilo de vida, se ha demostrado que la suplementación, desde un punto de vista endocrino-metabólico, de *omega-3*, *miioinositol* y *d-chiro-inositol* son significativos en mujeres con SOP y



relacionado al *omega-3*, se puede lograr reducir numerosos trastornos metabólicos como la sensibilidad a la insulina, hiperinsulinemia, perfil lipídico, obesidad e inflamación;<sup>67</sup>

Ahora bien, la fuente natural de *omega-3* se encuentra principalmente en aceites vegetales como los aceites de linaza, soja y canola, pescados y otros mariscos; es así como en el estudio denominado: *Effectiveness of Omega-3 fatty acid for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis* por Yang K, buscó evaluar la efectividad y seguridad de los ácidos grasos *omega-3* para pacientes con SOP a través de un metaanálisis en el que se utilizó datos de ensayos controlados aleatorios internacionales en los que se reportó, como resultado primario, la mejora de la resistencia a la insulina y disminución del colesterol total, triglicéridos y adiponectina.<sup>68</sup>

Así mismo, en el estudio denominado: *Omega-3 supplementation effects on polycystic ovary syndrome symptoms and metabolic syndrome*, por Khani B evaluó el efecto de la suplementación de *omega-3* en los síntomas del SOP y síndrome metabólico mediante un ensayo clínico realizado en el 2015 en 88 pacientes con SOP y tras 6 meses resultó en que el perfil lipídico en las pacientes disminuyó considerablemente junto la regularización de ciclos menstruales y el perfil metabólico en general.<sup>69</sup>

Por otra parte, la suplementación de la vitamina B8 o inositol la cual cuenta con 2 esteroisómeros: *mioinositol* y *D-chiro-inositol* con la misma fórmula molecular que la glucosa, puede reducir los niveles de testosterona, incrementar la globulina fijadora de hormonas sexuales, progesterona e incrementar la sensibilidad del organismo a la insulina; se encuentra en los frijoles, los guisantes, el arroz pardo, el salvado de trigo, nueces y semillas.<sup>70</sup>

Es así como en el estudio denominado: *Inositols' Importance in the Improvement of the Endocrine–Metabolic Profile in PCOS* por Wojciechowska A, presentó la efectividad del *mioinositol* y *D-chiro-inositol* buscó presentar la efectividad de la vitamina B8 para tratar los síntomas del SOP por medio de la revisión de varios estudios y reportó una reducción de testosterona libre, HFE, HL y la globulina fijadora de hormonas sexuales fue observada tras la administración de *mioinositol* y *D-chiro-inositol*;<sup>71</sup> de la misma manera, el estudio elaborado por Ruiz C, llamado: *Mioinositol en combinación con D-chiro-inositol: resultados preliminares en el tratamiento de primera línea de pacientes con SOP* evaluó

el efecto de la combinación de *mioinositol* y *D-chiro-inositol* en el perfil metabólico y endocrino de mujeres con SOP sin tratamiento o intervención previa y reportó una mejora tras la administración combinada de *mioinositol* y *D-chiro-inositol* con una reducción de la proporción HL:HFE, así como también, una reducción de los valores de la escala Ferriman Gallwey y el perfil metabólico.<sup>72</sup>

## **2.2. Tratamiento farmacológico**

Los rasgos clínicos y bioquímicos tienden a predecir la respuesta al tratamiento, por lo tanto, el tratamiento farmacológico debe definirse de acuerdo con la edad y el fenotipo individual de la paciente y componentes ambientales ya que algunas pueden requerir atención específica<sup>49</sup> y en cuanto al objetivo terapéutico del manejo farmacológico se pretende lograr la inhibición androgénica ovárica y disminuir sus formas biodisponibles, recomendado en mujeres que no deseen el embarazo consistiendo en el uso de anticoncepción hormonal, terapias no hormonales como la eflortina, finastride, flutamida, acetato de ciprosterona, espironolactona y metformina.<sup>73</sup>

### **2.2.1. Anticoncepción hormonal**

Acerca de la anticoncepción hormonal, existen las píldoras anticonceptivas combinadas con progestina y estrógeno las cuales pueden reducir el hirsutismo y acné en 60 a un 100%;<sup>16</sup> así mismo, la progestina provoca un antagonismo de la *5α reductasa* junto el receptor de andrógenos y, por otro lado, el estrógeno aumenta la producción hepática de la globulina fijadora de hormonas sexuales disminuyendo los niveles de testosterona libre logrando la disminución de las manifestaciones clínicas endocrinas.<sup>62</sup>

Se prosigue con la anticoncepción hormonal la cual es preferible utilizar el acetato de ciprosterona, el acetato de clormadinona, la drospirenona, el dienogest y el acetato de nomegestrol disponibles en vía oral, lo ideal para utilizarlo en mujeres que no busquen el embarazo sería una combinación de dosis bajas de etinilestradiol (20 microgramos) con levonorgestrel;<sup>74</sup> y en las mujeres sexualmente activas que deseen embarazo, debe administrarse junto con los antiandrógenos, ya que existe el riesgo de feminización del feto masculino y reducción de la lactancia con la utilización combinada de medicamentos hormonales<sup>75</sup> y los métodos de depilación mecánica para mejores resultados.<sup>76</sup>

## 2.2.2. Terapia no hormonal

### 2.2.2.1. Eflortina

La eflortina es un inhibidor de *1-ornitina descarboxilasa*, efectivo para controlar el crecimiento del vello en el hirsutismo ya que inhibe la enzima necesaria para el ensamblaje del folículo piloso y su uso continuo puede causar una reducción reversible de hasta el 70% del crecimiento del cabello, tardando hasta 8 semanas en mostrar una mejoría clínica teniendo en cuenta que no los remueve si no que los sino que ralentiza y miniaturiza los vellos que están presentes para que se vuelvan menos visibles y ásperos;<sup>63</sup> sin embargo, el beneficio se revierte después de retirado por lo que es necesario utilizarlo en terapias combinadas en casos leves con efectos secundarios como foliculitis o acné y no es recomendable utilizarlo como monoterapia;<sup>9</sup> siendo necesario mencionar que debe usarse dos veces al día, con al menos 8 horas de diferencia, en las áreas afectadas de la cara y el mentón.<sup>27</sup>

Respecto con la eflortina, en el estudio titulado: *Polycystic ovarian syndrome current pharmacotherapy and clinical implications* por Rashid R, abarcó las intervenciones farmacoterapéuticas y no farmacoterapéuticas más recientes actuales para el SOP por medio de la selección de estudios clínicos aleatorizados que han informado que la eflornitina es un tratamiento eficaz para reducir el vello facial con la posibilidad de combinarse con métodos permanentes depilatorios como el láser junto con mejoras en la calidad de vida de los pacientes.<sup>77</sup>

Cabe mencionar que el estudio realizado en Europa por Ding T, denominado: *Diagnosis and management of polycystic ovary syndrome in the UK (2004–2014): a retrospective cohort study* estimó la incidencia y prevalencia del SOP en mujeres en edad reproductiva en la atención primaria del Reino Unido entre 2004 a 2014 mediante un estudio de cohorte retrospectivo y obtuvo que entre las 7233 mujeres que formaron parte del estudio reportó que la proporción de mujeres con prescripción en los 24 meses posteriores con 3.11% de eflornitina.<sup>28</sup>

### **2.2.2.2. Finasterida**

Los inhibidores enzimáticos como la finasterida es un *inhibidor 5 $\alpha$  reductasa* competitivo de la isoenzima tipo 2 de la 5-alfa reductasa y bloquea la conversión de testosterona en el metabolito más activo DHT<sup>78</sup> sin ningún efecto sobre los receptores de DHT o sobre la biosíntesis de esteroides usándose como opción inicial, si los estrógenos están contraindicados, para el hirsutismo con una dosis de 2.5 miligramos (mg) por día, siendo la que menos efectos secundarios reporta, aunque durante el embarazo puede tener efectos teratogénicos;<sup>73</sup> es necesario mencionar que según Gainder S et al.,<sup>78</sup> se usa en combinación con ACO y se ha encontrado que tiene mejores resultados en pacientes que toman OCP solos, así como también, la combinación de finasterida con espironolactona también se probó y resultó eficaz.

### **2.2.2.3. Flutamida**

Es un antiandrógeno no esteroideo que bloquea bloque los andrógenos por medio de inhibición competitiva, reduciendo la síntesis androgénica e incrementando su inactivación<sup>78</sup> la cual se utiliza para el hirsutismo con una reducción de hasta 40% de la escala *Ferriman Gallway*, acné y alopecia en dosis de 250 a 750 mg al día indicando que 1 mg/kg/día es eficaz y no hepatotóxico, incluso con uso prolongado<sup>16</sup>

### **2.2.2.4. Acetato de ciprosterona**

Es un antiandrógeno progestacional que inhibe la unión de testosterona y 5-alfa DHT al receptor de andrógenos siendo recomendado principalmente para el hirsutismo en dosis de 50 a 100 mg al día siendo administrado entre el quinto a quinceavo día del ciclo menstrual durante 6 meses o en combinación con etinilestradiol en régimen secuencial inverso con una buena tolerancia en pacientes con hirsutismo moderado, sin embargo, pueden presentar cefalea, aumento de peso, mastodinia, pérdida de libido y depresión.<sup>76</sup>

### 2.2.2.5.Espironolactona

Si existe alguna contraindicación en cuanto a la anticoncepción hormonal y si después de 6 meses de administración hormonal no hay mejora de los signos hiperandrogénicos se sugiere su administración siendo uno de los antiandrógenos más seguros a utilizar en pacientes con SOP y entre estos están los bloqueadores de los receptores androgénicos como: la espironolactona,<sup>16</sup> el cual es un antagonista de la aldosterona y un diurético que compite con los andrógenos por el receptor de andrógenos, la 5 $\alpha$ -reductasa y la globulina transportadora de hormonas sexuales con un efecto supresor sobre varias enzimas importantes en la biosíntesis de andrógenos.<sup>63</sup>

Además, es el antiandrógeno más efectivo para el acné y alopecia con una dosis inicial de 25mg incrementando hasta 200mg por día<sup>16</sup> por 6 meses llegando a reducir la puntuación de *Ferriman Gallway* a un 19% preferiblemente usando las dosis más altas para mujeres con hirsutismo generalizado u obesas; generalmente es bien tolerado, pero contiene efectos secundarios como fatiga, hipotensión postural y mareos.<sup>63</sup>

### 2.2.2.6. Metformina

Los sensibilizadores de insulina, como la metformina es principalmente utilizada para el tratamiento de RI y mejora el hiperandrogenismo moderado con una dosis recomendada de 850mg por día en combinación con otros medicamentos.<sup>16</sup> y además, Pasquali R et al.,<sup>62</sup> menciona que se acepta que los efectos de la metformina sobre el hiperandrogenismo pueden depender de la disminución de la insulina circulante y la mejora de la sensibilidad a la insulina, el aumento de los niveles de la globulina fijadora de hormonas sexuales, que a su vez disminuyen la testosterona libre biodisponible por medio de la supresión de androstenodiona en las células de la teca.

El estudio realizado en Europa por Ding T, denominado: *Diagnosis and management of polycystic ovary syndrome in the UK (2004–2014): a retrospective cohort study* estimó la

incidencia y prevalencia del SOP en mujeres en edad reproductiva en la atención primaria del Reino Unido entre 2004 a 2014 mediante un estudio de cohorte retrospectivo y obtuvo que entre las 7233 mujeres que formaron parte del estudio reportó que la proporción de mujeres con prescripción en los 24 meses posteriores varió según el tipo de fármaco: 10.2% metformina, 15.2% anticonceptivos orales combinados, 18.8% tratamientos relacionados con el acné, 1.93% clomifeno, 1.0 % espironolactona, 0.28% acetato de ciproterona y 3.11% de eflornitina.<sup>28</sup>

El estudio con el nombre: *Treatment of hirsutism in the polycystic ovary syndrome* por Pasquali R, buscó definir el tratamiento del hirsutismo en mujeres con SOP por medio de una revisión sistemática y reportó que varios estudios investigan la eficacia combinada de los anticonceptivos orales con antiandrógenos y se encontró que en combinación de la finasterida y anticoncepción hormonal favorecía en la reducción de la puntuación del hirsutismo potenciándose con el uso de la espironolactona sin grupos control con cuales comparase.<sup>62</sup>

Además, en el artículo publicado por Ezeh U, titulado: *Long-Term Response of Hirsutism and Other Hyperandrogenic Symptoms to Combination Therapy in Polycystic Ovary Syndrome* se evaluó la respuesta a largo plazo de las mujeres tratadas con terapia supresiva androgénica mediante un análisis transversal retrospectivo durante un seguimiento de 34.2 meses con una reducción de la escala *Ferriman Gallwey* en un 59.9% con mejores resultados en el grupo de anticonceptivos orales más espironolactona en comparación con los otros medicamentos.<sup>79</sup>

Por otro lado, el artículo denominado: *Treatment strategies for women with polycystic ovary syndrome* por Jin P, en China, resumió los tratamientos actuales para el SOP en todo el mundo por medio de una revisión sistemática en donde se obtuvo reducciones significativas en el hirsutismo después de 6 a 12 meses de tratamiento combinado con espironolactona y metformina fueron mejores que cualquier agente solo;<sup>80</sup> de la misma manera, el estudio titulado: *Improved efficacy of low-dose spironolactone and metformin combination than either drug alone in the management of women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a six-month, open-label randomized study* por Ganie M, comparó la eficacia de la combinación de espironolactona en dosis bajas con metformina para el tratamiento de SOP en 204 mujeres en edad reproductiva y resultó en que la combinación de los medicamentos son superiores a los medicamentos solos en los síntomas de SOP.<sup>81</sup>

Como se ha mencionado, la estrategia terapéutica para la disfunción endocrina para el SOP tiene una alternativa no farmacológica considerando que de acuerdo con guías internacionales se debe iniciar una modificación de estilo de vida como tratamiento de primera línea incluyendo la TCC junto los métodos depilatorios mecánicos temporales o permanentes para mejora estética, con la posibilidad de la combinación suplementaria y farmacológica; por otro lado, se cuenta con la terapia farmacológica para el hiperandrogenismo que depende de la edad, fenotipo, etnia y factores ambientales, variando según las necesidades terapéuticas de cada caso.

# **CAPÍTULO III ESTRATEGIA TERAPÉUTICA METABÓLICA EN MUJERES EN EDAD REPRODUCTIVA A NIVEL MUNDIAL**

## **SUMARIO**

- Tratamiento no farmacológico
- Asesoramiento dietético
- Actividad física
- Cirugía bariátrica
- Tratamiento farmacológico
- Biguanidas
- Tiazolinedionas
- Agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1
- Estatinas

En el presente capítulo se exponen las estrategias terapéuticas para el SOP desde un enfoque metabólico, conociendo dos alternativas: no farmacológica, centrándose en la mejora de la calidad de vida por medio del asesoramiento dietético con opciones dietéticas específicas para las pacientes con el síndrome como , la actividad física y la cirugía bariátrica en pacientes obesas; y farmacológica, centrándose en terapias medicamentosas que tienen como objetivo el manejo de las anormalidades metabólicas junto la reducción de los factores de riesgo en cuestión a DM tipo II y enfermedades cardiovasculares.

### **3.1. Tratamiento no farmacológico**

La estrategia terapéutica no farmacológica se centra en una intervención en cambio de estilo de vida ya que de acuerdo con *American Association of clinical endocrinologist*<sup>35</sup> y *The European Society of Endocrinology*<sup>59</sup> es la terapia principal en SOP, la cual se divide en terapia cognitivo conductual, dieta y ejercicio, es necesario explicar en este apartado la dieta y el



ejercicio.

### **3.1.1. Asesoramiento dietético**

Las mujeres con SOP a menudo consumen una dieta de baja calidad y bajo valor nutricional, rica en grasas saturadas y baja en fibra afectando las vías metabólicas como el metabolismo de los lípidos, los aminoácidos, andrógenos y la glucosa e insulina, por consiguiente, se opta por diferentes opciones dietéticas centrándose en un consumo bajo en carbohidratos, en grasas, calorías y altas en proteínas con efectos beneficiosos sobre la fisiopatología y los síntomas del SOP;<sup>82</sup> por lo tanto, es necesario describir la dieta mediterránea, cetogénica, las aproximaciones dietéticas para detener la hipertensión arterial, dieta baja en índice glicémico siempre combinándose con una actividad regular de ejercicio.<sup>83</sup>

#### **3.1.1.1. Dieta mediterránea**

La dieta mediterránea es conocida por ser el modelo dietético más saludable, es incluida en las guías nutricionales internacionales debido a sus características únicas que incluyen el consumo regular de grasas no saturadas, fibra, carbohidratos de bajo índice glucémico, antioxidantes y vitaminas así como también cantidades apropiadas de proteína de origen animal que implican en la reducción de los marcadores inflamatorios y de la función endotelial;<sup>84</sup> por otro lado, provee propiedades anti-ateroscleróticas y antitrombóticas por lo cual se considera como una estrategia óptima para el tratamiento del SOP y prevención del síndrome metabólico, evidentemente se destaca por el tipo de grasa que se debe consumir encontrándose en el aceite de oliva, pescado y frutos secos con 8 porciones al día y otros componentes en cantidades específicas como el consumo de fibra en 33 gramos (gr) al día, 3 a 9 porciones de vegetales, 5 a 2 porciones de fruta y 1 a 13 porciones de cereal diarios.<sup>85</sup>

En el artículo titulado: *Adherence to the Mediterranean Diet, Dietary Patterns and Body Composition in Women with Polycystic Ovary Syndrome*

(PCOS) por Barrea L, en Italia, evaluó la adherencia a la dieta mediterránea, la ingesta dietética, composición corporal y su asociación con la gravedad clínica del SOP en un grupo de mujeres sin tratamiento previo por medio de un estudio transversal de casos y controles en donde se reportó una reducción del estado inflamatorio tras el consumo de esta dieta.<sup>85</sup>

### **3.1.1.2. Dieta cetogénica**

La dieta cetogénica es una dieta basada en niveles altos de grasa, baja en hidratos de carbono impulsando al metabolismo a un estado de cetosis lo cual logra reducir la insulinemia en ayunas y mejora la sensibilidad a la insulina junto el aporte de proteínas recomendado según la edad del paciente,<sup>86</sup> lo que resulta en una alta producción de cetonas (principalmente *acetoacetato* y *β-hidroxibutirato*) evitando la neoglucogénesis a partir de las proteínas y al mismo tiempo disminuye el hiperandrogenismo, gracias al aumento de proteínas transportadoras de hormonas sexuales, mejora el porcentaje de testosterona libre y la relación HL/HFE optimizando la función reproductiva en las mujeres con SOP.<sup>87</sup>

Relacionado con la dieta cetogénica, es conocida por ser una dieta a corto plazo (aproximadamente 2 años)<sup>82</sup> y por sus efectos en trastornos neurológicos como la epilepsia la cual provee 3 a 4 gr de grasa por cada gramo de carbohidrato y proteína; y debido a que el SOP es una enfermedad crónica que requiere tratamiento a largo plazo, puede afectar las vías metabólicas, por lo que se sugiere evaluación médica constante.<sup>87</sup>

En el artículo denominado: *Effects of a ketogenic diet in overweight women with polycystic ovary syndrome* elaborado por Paoli A, evaluó los efectos de la dieta cetogénica en mujeres en edad reproductiva con diagnóstico de PCOS por medio de un estudio de doce semanas, resultó tras la intervención dietética en una reducción significativa en el peso corporal, IMC, y tejido adiposo visceral, junto con una marcada mejoría en la RI incluida la relación HL/HFE y niveles de HL total, testosterona libre, globulina fijadora de hormonas sexuales, sulfato de

dehidroepiandrosterona, estradiol y progesterona.<sup>88</sup>

### **3.1.1.3. Aproximaciones dietéticas para detener la hipertensión arterial**

Las Aproximaciones Dietéticas para Detener la Hipertensión o ADDHT fue específicamente creada para disminuir la presión arterial sistólica en alrededor de 6 a 11 milímetros de mercurio (mmHg) con otros beneficios como la reducción del riesgo de enfermedades crónicas y cardiovasculares en personas hipertensas como normotensas rica en frutas, verduras (ricas en fibra, fitoquímicos, potasio y magnesio) y productos lácteos bajos en grasa ricos en calcio y proteínas, y baja en grasa saturada, grasa total y colesterol junto la disminución de la cantidad de sodio a 2300 mg al día,<sup>89</sup> la cual consiste en verduras y frutas con 5 porciones por día, hidratos de carbono con 7 porciones al día, productos lácteos bajos en grasa alrededor de 2 porciones por día, proteína (carne magra): alrededor de dos o menos porciones por día y nueces o semillas con 2 a 3 veces por semana logrando mejorar el perfil metabólico, RI e inflamación.<sup>90</sup>

En relación a la ADDHT, el artículo publicado por Azadi-Yazdi M, titulado: *Effects of Dietary Approach to Stop Hypertension diet on androgens, antioxidant status and body composition in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: a randomised controlled trial* determinó los efectos de ADDHT sobre las hormonas reproductivas, el estado antioxidante total del plasma y los índices antropométricos en mujeres con sobrepeso y obesas con SOP mediante un ensayo clínico controlado aleatorizado y obtuvo que el consumo de ADDHT en comparación con la dieta control se asoció con una reducción significativa en el peso, IMC y androstenediona sérica junto un aumento de la globulina fijadora de hormonas sexuales.<sup>91</sup>

Cabe mencionar el artículo escrito por Cutler D, denominado: *Low intakes of dietary fiber and magnesium are associated with insulin*

*resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome: A cohort study* determinó que la alta ingesta calórica o la inactividad explican la obesidad en el SOP y si la composición de la dieta está asociada con los fenotipos del SOP mediante un estudio de cohorte, es así como reportó que las mujeres con SOP tenían un IMC aumentado con una ingesta calórica y una actividad similares a las mujeres sin SOP junto la implementación de aumento de la ingesta de fibra dietética y magnesio puede ayudar a reducir la RI y la hiperandrogenemia en mujeres con SOP.<sup>92</sup>

#### **3.1.1.4. Índice glicémico**

El índice glicémico es la capacidad que tiene un alimento de elevar la glicemia en sangre y los clasifica según la cantidad de glucosa que contienen luego de ser consumidos, este se puede calcular con el índice glicémico del alimento y la cantidad de carbohidratos de ese alimento, por ende, eleva los niveles de glucosa en sangre e insulina.<sup>82</sup>

Por otro lado, existe la dieta baja en índice glicémico (menor a 55 en la escala de glucosa) en la cual el cuerpo digiere los alimentos lentamente y dan lugar a menores fluctuaciones en los niveles de glucosa e insulina en la sangre logrando la reducción del IMC, porcentaje de grasa, concentraciones de leptina, mejora la sensibilidad al insulina y factores reproductivos como el desarrollo del ovocito por lo que incrementa los índices de fertilidad; y por otro lado, en personas con sobrepeso sin SOP, pero con alta insulinemia posprandial, se ha demostrado que las dietas con baja carga glucémica facilitan la reducción y el mantenimiento del peso;<sup>82</sup> además, los alimentos en una dieta con índice glicémico bajo incluyen cereales integrales, legumbres, frutos secos, semillas, frutas, verduras con almidón y otros alimentos bajos en carbohidratos sin procesar.<sup>93</sup>

En este mismo contexto, el artículo nominado: *Does a restricted energy low glycemic index diet have a different effect on overweight women with or without polycystic ovary syndrome?*, escrito por Shishehgar F, en

Irán, comparó los efectos de la dieta hipocalórica de bajo índice glucémico sobre las variables antropométricas y la resistencia a la insulina en mujeres con y sin SOP e investigar el efecto de esta dieta sobre las características clínicas y hormonales de las mujeres mediante un ensayo clínico durante 24 semanas en donde obtuvo una disminución leve de la evaluación del modelo homeostático de la resistencia a la insulina entre los dos grupos con niveles significativos reducidos de testosterona total, índice andrógenos libres y un aumento de la globulina fijadora de hormonas.<sup>94</sup>

Aunado a esto, el artículo *Nutritional support and dietary interventions for women with polycystic ovary syndrome* escrito por Papavasiliou K, describió y evaluó los efectos de las intervenciones dietéticas en el SOP asociado con sus complicaciones mediante una revisión internacional en la que se obtuvo datos sobre la modificación del estilo de vida, la cual logró una pérdida de peso pequeña a moderada del 5 al 10% combinado con actividad física regular y cualquier patrón dietético de elección (es decir, dieta mediterránea, ADDHT o dietas moderadamente bajas en carbohidratos) dependiendo de las preferencias de los individuos, cultura, hábitos y necesidades metabólicas; así como intervenciones dietéticas alternativas, incluido el consumo de comidas pequeñas y frecuentes (5 a 6 comidas diarias) en horarios regulares, con la mayoría de los carbohidratos consumidos a la hora del almuerzo o distribuidos equitativamente a lo largo del día parece ofrecer la estrategia de primera línea basada en la evidencia para la gestión de los síntomas del SOP y la resistencia a la insulina.<sup>95</sup>

### **3.1.2. Actividad física**

Entre los métodos no farmacológicos de tratamiento del SOP, también se debe enfatizar el papel del ejercicio físico ya que, junto con la dieta, es un componente crucial en el manejo del sobrepeso y obesidad en mujeres con este padecimiento proporcionando más probabilidades de vivir un estilo de vida sedentario promoviendo el riesgo al desarrollo de obesidad, RI y la reducción de la capacidad circulatoria/respiratoria durante la actividad

física, siendo importante mencionar el perfil psicológico alterado;<sup>9</sup> además, se ha demostrado que la actividad física regular mejora el perfil lipídico con la reducción de los triglicéridos, aumenta el colesterol de alta densidad y conduce a una disminución de la presión arterial.<sup>95</sup>

Es importante que la actividad física se ajuste a las preferencias y capacidades del paciente es así como a las contraindicaciones para realizar actividad física regular se limitan en las pacientes con obesidad superior al 160% del peso corporal normal cuyo tratamiento requiere modificar los hábitos alimentarios y limitar el sedentarismo, debiendo recomendarse dicha actividad solo tras la reducción del peso corporal; cabe agregar que para las mujeres obesas se recomienda realizar actividad física moderada durante al menos 150 minutos a la semana, preferiblemente 5 días a la semana durante al menos 30 minutos con 50 a un 70% de la frecuencia cardíaca máxima recomendando actividades como caminar, yoga y ejercicios aeróbicos sin carga para las articulaciones y los músculos como ciclismo, natación o aeróbicos acuáticos y además, se sugieren los ejercicios de fuerza de 2 a 3 veces por semana inicialmente solo con el peso corporal en entrenamiento de circuito que involucre todas las partes del cuerpo.<sup>96</sup>

Por otro lado, en las mujeres con peso corporal normal o sobrepeso, pero sin obesidad diagnosticada (IMC menor que 30) se puede realizar actividad física más intensa elevando a un 60 a 80% frecuencia cardíaca máxima, un mínimo de tres veces por semana, durante al menos 20 a 25 minutos, y ejercicio de resistencia 2 o 3 veces a la semana, usando su propio peso corporal, mancuernas o máquinas de ejercicios.<sup>97</sup>

A partir de lo anteriormente expuesto, en Londres, el artículo: *The impact of exercise perceptions and depressive symptoms on polycystic ovary syndrome-specific health-related quality of life* por Wright P, exploró el impacto de los beneficios y barreras del ejercicio, expectativas de los resultados tras el ejercicio y los síntomas depresivos sobre la calidad de vida relacionada con la salud del SOP mediante un estudio transversal por medio de cuestionarios en el que se obtuvo un reporte de calidad de vida disminuido, mayores barreras en cuanto al ejercicio, expectativas neutrales en cuanto a los resultados del ejercicio y síntomas depresivos elevados.<sup>98</sup>

Por otro lado, con el estudio denominado: *Dietary and Physical Activity Behaviors in Women with Polycystic Ovary Syndrome per the New International Evidence-Based Guideline* escrito por Lin A, en el que contrastó los comportamientos alimentarios y la actividad física habitual de las mujeres con SOP diagnosticadas por la guía internacional basada en la evidencia de 2018 para la evaluación y el tratamiento del SOP con los controles mediante un estudio de casos y controles en donde se obtuvo que la ingesta dietética, la calidad de la dieta y la actividad física son comparables a pesar de una variación notable en IMC, ambos grupos exhiben una ingesta inadecuada de vitamina D, fibra total, vitamina B9 y un consumo excesivo de sodio.<sup>99</sup>

Es necesario resaltar que los cambios de estilo de vida combinados con entrenamiento físico y asesoramiento dietético destinado a la pérdida de peso sostenida deben ser considerados como primera línea de tratamiento<sup>100</sup> y en el artículo titulado: *Lifestyle interventions and quality of life for women with polycystic ovary syndrome A systematic review and meta-analysis protocol* por de Lima Nunes R. en el que examinó los efectos de las intervenciones en el estilo de vida (la definición incluye solo ejercicio, solo dieta, ejercicio más dieta y conductuales o combinados) sobre la calidad de vida relacionada con la salud o la calidad de vida general en mujeres con SOP mediante la actualización de una revisión sistemática en donde se obtienen datos sobre la duración, frecuencia, intensidad y tipo de ejercicio; junto la medición del IMC; circunferencia de cintura y cadera, grasa corporal e hirsutismo mediante la escala *Ferriman-Gallwey* logrando una mayor calidad de vida.<sup>101</sup>

Pasquali R.et al.,<sup>62</sup> mencionó que después de una pérdida de peso sostenida tras la intervención con actividad física y asesoramiento nutricional, todas las características que definen el fenotipo, incluidos el hiperandrogenismo, las irregularidades menstruales y la anovulación, la resistencia a la insulina, diabetes, la hiperlipidemia, la hipertensión y la apnea obstructiva del sueño junto a otros trastornos metabólicos y cardiovasculares pueden resolverse por completo.

### **3.1.3.Cirugía bariátrica**

En pacientes con obesidad mórbida (grado II y III), la cirugía bariátrica puede ser un medio eficaz para la pérdida de peso tras el fallo en el enfoque dietético y

medicamentoso; además, el mantenimiento a largo plazo de un peso reducido es extremadamente difícil, siendo aproximadamente un 15% de las pacientes que se someten a intervenciones de pérdida de peso mantienen su peso tras la cirugía. Los beneficios tras la intervención suelen ser que la mayoría de las mujeres pueden resolver los signos y síntomas del SOP ya que se asocia con una mejora de la RI, una reducción de los niveles de insulina circulante y, en consecuencia, una disminución de los niveles de andrógenos circulantes restaurando los ciclos menstruales y la ovulación junto a un aumento de los niveles de la globulina fijadora de las hormonas sexuales.<sup>101</sup>

Otro mecanismo que puede explicar los efectos metabólicos y reproductivos de la cirugía bariátrica puede estar relacionado con las alteraciones en los patrones de secreción de hormonas gastrointestinales frecuentemente observadas después de la cirugía; es decir, varios días después de la cirugía hay un aumento en los niveles circulantes de péptido similar al glucagón-1 y *péptido YY*, lo que puede tener consecuencias metabólicas beneficiosas y eventualmente reproductivas debido a la capacidad de estos péptidos intestinales para reducir la ingesta de alimentos.<sup>102</sup>

## **3.2. Tratamiento farmacológico**

El manejo de primera línea es una modificación de estilo de vida para la pérdida de peso mejorando homeostasis metabólica, función hepática y el hiperandrogenismo en mujeres con SOP;<sup>9</sup> sin embargo, la mayoría de las pacientes con obesidad no logra una pérdida de peso sustancial a través de la modificación en el estilo de vida por sí solo por lo que se opta por el manejo de segunda línea por medio de la terapia farmacológica como las biguanidas, tiazolinedionas, agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 y las estatinas.<sup>101</sup>

### **3.2.1. Biguanidas**

La metformina, pertenece a la familia de las biguanidas, es el tratamiento de primera línea para DM II y también se utiliza como tratamiento preferido para pacientes con SOP cuando las intervenciones en el estilo de vida no son suficientes, ya que se tiene como meta prevenir el síndrome metabólico mejorando el metabolismo glucosa/insulina al reducir la absorción intestinal de la glucosa, gluconeogénesis, glucogenólisis y



lipogénesis intensificando la captación de glucosa en el hígado, músculo esquelético, tejido adiposo y ovarios;<sup>103</sup> además de la atenuación androgénica por medio del aumento de los niveles de globulina transportadora de hormonas sexuales y también mejora el perfil lipídico provocando una posible pérdida de peso (modesta) protegiendo el sistema cardiovascular a través de su efecto pleiotrópico sobre el endotelio vascular por lo que es recomendable utilizarlo junto la modificación de estilo de vida para las pacientes con comorbilidades; por lo tanto, las dosis de metformina oscilan entre 1000 y 2000 mg por día y el principal efecto secundario gastrointestinal puede limitarse comenzando con una dosis baja (500 mg al día con una comida) y luego aumentar gradualmente a 1000 mg dos veces al día con las comidas por 6 meses junto una evaluación médica continua.<sup>19</sup>

En concordancia con el estudio de Kim C, denominado: *Effects of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome compared to metformin only or metformin addition: A systematic review and meta-analysis* por medio de una revisión sistemática realizada en Europa, América del Norte, América del Sur, Medio Oriente y África en donde se evaluó los efectos de la modificación de estilo de vida más metformina y uso de metformina sola junto su eficacia en el SOP, por lo que se obtuvo como resultado que el uso de metformina junto la modificación de estilo de vida o el uso solamente de la metformina resulta en pérdida de peso significativa, IMC, niveles glicémicos e insulina en las pacientes estudiadas.<sup>104</sup>

Al mismo tiempo, en Europa, el artículo denominado: *Evaluation of endocrine changes in women with the polycystic ovary syndrome during metformin treatment* por Velija-Ašimi Z, evaluó los cambios endocrinos en mujeres con SOP durante el tratamiento con metformina mediante un ensayo clínico tras 1 año y obtuvo niveles reducidos de peso, IMC, perímetro de cintura, insulina, testosterona y estradiol sin efecto sobre la hormona estimulante de la tiroides (HET) restaurando la ciclicidad menstrual y reducción del hirsutismo con reportes de un aumento de embarazos durante el estudio.<sup>105</sup>

### **3.2.2. Tiazolinedionas**

Un enfoque más agresivo frente a los desórdenes metabólicos junto los cardiovasculares son otros sensibilizadores de insulina como las tiazolinedionas las cuales abarcan una familia de compuestos relacionados que actúan como agonistas del

receptor y activado por proliferadores de peroxisomas sobre las vías metabólicas intracelulares para mejorar la acción de la insulina y aumentar la sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos;<sup>106</sup> y también aumentan los niveles de adiponectina, disminuyen la gluconeogénesis hepática y aumentan la captación de glucosa dependiente de insulina en el músculo tejido adiposo junto el aumento de la oxidación de ácidos grasos y la reducción de marcadores inflamatorios produciendo un retardo a la progresión del engrosamiento de la íntima medial disminuyendo la enfermedad coronaria y mejora de la presión arterial.<sup>107</sup>

Las tiazolidinedionas son la rosiglitazona y la pioglitazona; el primero, no es recomendable en mujeres con SOP ya que se asocia con un riesgo significativamente mayor de infarto al miocardio; y el segundo, se utiliza inicialmente a una dosis de 7.5 a 15 mg/día con aumento posterior a 30 a 45 mg/día reduciendo específicamente la grasa hepática, y por ende, puede mejorar la fibrosis hepática en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica;<sup>107</sup> ahora bien, se tienen como efectos adversos el aumento de peso, fatiga, edema, diarrea, sinusitis, anemia, insuficiencia cardíaca congestiva y, en particular para pioglitazona, mayor riesgo de cáncer de vejiga; y la ventaja más significativa de las tiazolinedionas es que no causan hipoglucemia como monoterapia y podría ser una buena opción para las pacientes con SOP que son intolerantes al tratamiento con metformina.<sup>108</sup>

En relación a los sensibilizadores de insulina, en el estudio denominado: *Comparison of the effect between pioglitazone and metformin in treating patients with PCOS: a meta-analysis* por Xu Y, en el que se evalúa objetivamente la eficacia clínica y la seguridad al comparar pioglitazona con metformina administrada en pacientes con SOP mediante un metaanálisis de las publicaciones relacionadas las cuales sugieren que la mejora del ciclo menstrual y la ovulación en el grupo de tratamiento con pioglitazona fue mejor que en el grupo de metformina y al mismo tiempo mejoraron las puntuaciones *Ferriman-Gallwey* en el grupo de tratamiento con metformina que en el grupo de pioglitazona y por otra parte con resultados de un IMC más elevado en el grupo de pioglitazona que en el grupo de metformina.<sup>109</sup>

### 3.2.3. Agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1

Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 pertenecen a la clase de miméticos de incretina con un mecanismo de acción que incluye la estimulación de la secreción de insulina, la inhibición de la secreción de glucagón y la supresión de la ingesta de alimentos y el apetito que, en conjunto, pueden mejorar la homeostasis de la glucosa;<sup>110</sup> por ende, mejora los niveles de control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo II con una hemoglobina glicosilada reducida en un 1.5 % mostrando una disminución de peso, junto la disminución en los niveles de testosterona y manejo de obesidad por consiguiente, el agente más utilizado en pacientes con SOP es la liraglutida por vía parenteral una vez al día con una dosis de 1.2 mg o 1.8 mg presentando náuseas como el efecto secundario más frecuente, teniendo como desventaja el precio elevado en el mercado.<sup>111</sup>

En el artículo internacional de revisión sistémica y metaanálisis por Lyu X, denominado: *The Antiobesity Effect of GLP-1 Receptor Agonists Alone or in Combination with Metformin in Overweight/Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis* se evaluó los efectos antiobesidad de los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 ya sea como monoterapia o combinados con metformina en pacientes con SOP con sobrepeso y obesidad por lo que proporcionó información sobre los efectos antiobesidad de los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 solos o combinados con metformina fueron superiores a los de estudios solo con metformina en términos de pérdida de peso, reducción de la circunferencia de la cintura e IMC.<sup>112</sup>

### 3.2.4. Estatinas

Se ha verificado que la dislipidemia es prevalente en mujeres con SOP la cual se refleja a través de los niveles elevados de colesterol total, lipoproteínas de alta densidad (LAD) y lipoproteínas de baja densidad (LBD), triglicéridos y reducción de colesterol LAD; por consiguiente, para tratar la dislipidemia las estatinas (atorvastatina, rosuvastatina y simvastatina) se definen como inhibidores competitivos de la enzima limitante de la velocidad en la vía biosintética del colesterol: *3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa* los cuales mejoran el perfil lipídico al disminuir los niveles de colesterol

total y LBD, ejerciendo otros efectos potencialmente beneficiosos como la mejora de la función endotelial mediada por el óxido nítrico, así como propiedades antiinflamatorias y en algunos casos mejoran el índice HL:HFE lo que, a su vez, conduce a menos signos clínicos de hiperandrogenismo, brindando a los médicos otro posible agente para tratar el acné y el hirsutismo.<sup>110</sup>

La función hepática debe controlarse periódicamente cada 2 o 3 meses, especialmente durante el primer año de tratamiento ya que el efecto adverso más importante está relacionado con la miotoxicidad, especialmente en altas dosis, siendo fundamental el control de síntomas como la debilidad muscular y la mialgia; ocasionalmente se informan dolores de cabeza y trastornos gastrointestinales; dado que el SOP es un factor de riesgo para la diabetes ya que potencialmente puede empeorar la sensibilidad a la insulina y los niveles de glucosa siendo esencial una revisión minuciosa de las interacciones farmacológicas y comorbilidades en la duración del tratamiento.<sup>111</sup>

En relación a las estatinas, el artículo por Cassidy-Vu L, denominado: *Role of Statin Drugs for Polycystic Ovary Syndrome* revisó el papel potencial y el impacto específico de las estatinas en mujeres con SOP mediante una revisión sistemática incluyendo todos los estudios en el idioma inglés en las que se utilizaron dosis bajas a moderadas de estatinas y reportó que en la mayoría de los estudios que las estatinas reducen los niveles de testosterona u otras hormonas andrógenas, la mitad de los ensayos que evaluaron la relación HL y HFE muestran una mejoraría y todos tienen efectos positivos en los perfiles de lípidos.<sup>113</sup>

Además, en China, el estudio denominado: *The efficacy and safety of metformin combined with simvastatin in the treatment of polycystic ovary syndrome A meta-analysis and systematic review* por Liu Y, realizó un metaanálisis y revisión sistemática para explorar la eficacia y la seguridad de la metformina combinada con simvastatina en el tratamiento del SOP y obtuvo que el uso combinado de metformina y simvastatina son más beneficiosos para reducir el colesterol total, triglicéridos, lipoproteína de baja densidad, testosterona, insulina en ayunas en comparación con el tratamiento con metformina sola en pacientes con SOP sin diferencias significativas en lipoproteína de alta densidad, HL, HFE, prolactina y glucosa en ayunas.<sup>114</sup>

Las combinaciones de sensibilizantes insulínicos y antiandrogénicos normalizan el riesgo cardiovascular y la composición corporal más que las combinaciones de solo metformina y un antiandrógeno resultando en un patrón más favorable de circulación andrógenos y tasas de ovulación después del tratamiento que la ingesta de anticonceptivos orales.<sup>114</sup>

Al mismo tiempo, la terapia combinada relacionada a la metformina, en el artículo nominado: *Metformin versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism, acne, and menstrual pattern in polycystic ovary syndrome* por Fraison E, evaluó la efectividad y la seguridad de la metformina frente a los anticonceptivos orales solos o en combinación en la mejora clínica, hormonal y características metabólicas del SOP mediante la revisión sistemática de estudios internacionales y obtuvo que en mujeres adultas, cuando se compara la metformina sola o el anticonceptivo oral solo pueden ser menos efectivos para mejorar el exceso de vello facial y corporal en comparación con la combinación del anticonceptivo oral con metformina, y al ser combinados presentan un mayor nivel de efectos adversos como problemas gastrointestinales.<sup>115</sup>

De acuerdo con las intervenciones americanas y europeas la estrategia terapéutica desde un enfoque metabólico para el SOP se tiene una alternativa no farmacológica la cual se centra en la dieta y el ejercicio con posibilidad a cirugía bariátrica en pacientes con obesidad mórbida; dentro el acercamiento nutricional, debido a que se reporta una pobre nutrición en pacientes con SOP, se sugieren dietas que provean un alto nivel nutricional apoyando la reducción de los síntomas por medio de la dieta mediterránea, cetogénica, dieta ADDHT, o dieta baja en índice glicémico y lo más importante es que se elige cada una de acuerdo con las necesidades individuales y comorbilidades de las pacientes; si no se logran éstos cambios, en su mayoría en pacientes obesas se recomienda la cirugía bariátrica y también se sugiere la implementación del ejercicio diario ya que mejora la calidad de vida de la paciente; en cuanto a la alternativa farmacológica, si no se logra una pérdida de peso sustancial a través de lo anteriormente expuesto, se opta por el uso de las biguanidas, tiazolinedionas, agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 y las estatinas cada una utilizándose sola o en combinación de acuerdo con el acercamiento terapéutico individual.

## **CAPÍTULO IV ESTRATEGIA TERAPÉUTICA REPRODUCTIVA EN MUJERES EN EDAD REPRODUCTIVA A NIVEL MUNDIAL**

### **SUMARIO**

- **Tratamiento no farmacológico**
- **Asesoramiento nutricional**
- **Actividad física**
- **Medicina tradicional**
- **Tratamiento farmacológico**
- **Regulación menstrual**
- **Infertilidad**

En el presente capítulo se detallan las estrategias terapéuticas para el SOP desde un enfoque reproductivo, se aborda el tratamiento no farmacológico, centrándose en la mejora de la calidad de vida por medio del asesoramiento nutricional, actividad física y medicina tradicional con sus respectivos estudios que apoyan su implementación; y la terapia farmacológica, centrándose en terapias medicamentosas con el objetivo de manejar la regulación menstrual y la infertilidad.

### **4.1. Tratamiento no farmacológico**

El SOP se presenta en la pubertad o más tarde durante los años reproductivos de las mujeres, presentando un amplio espectro de irregularidades menstruales e infertilidad relacionada con la anovulación, por lo tanto, la terapia no farmacológica relacionada al cambio de estilo de vida desde su diagnóstico es adecuada y necesaria para el SOP para inducir los ciclos ovulatorios y la fertilidad, así como también los factores de riesgo de morbilidad a largo plazo.<sup>116</sup>

#### 4.1.1. Asesoramiento nutricional

Es necesario resaltar que el estudio denominado: *Effect of Weight Loss on Menstrual Function in Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome* por Ornstein R, en Estados Unidos, mediante un ensayo piloto aleatorizado, comparó los efectos de una dieta hipocalórica baja en grasas con los de una dieta muy baja en carbohidratos sobre el IMC, la circunferencia de la cintura (CC) y la función menstrual en mujeres adolescentes con sobrepeso y SOP el cual resultó en cambios significativos en el peso, IMC, CC y mejoría en la función menstrual durante el transcurso del estudio.<sup>117</sup>

De manera similar, en Egipto el artículo denominado: *Effect of Dietary Weight Loss on Menstrual Regularity in Obese Young Adult Women with Polycystic Ovary Syndrome* por Marzouk T, investigó el efecto de la dieta en la pérdida de peso sobre la regularidad menstrual en mujeres adolescentes obesas con SOP por medio de un ensayo controlado aleatorio en donde 6 meses después de la intervención presentó disminuciones significativas en todos los parámetros en el grupo de reducción de peso e hirsutismo y, además, se registraron episodios menstruales con mayor frecuencia al final del estudio.<sup>118</sup>

El desempeño reproductivo definitivamente se ve influido por el tipo de nutrición, ya que un aporte calórico y proteico desequilibrado debido a un consumo inadecuado de alimentos, responsable de un sobrepeso u obesidad, conduce a alteraciones de la función ovárica;<sup>123</sup> por esta razón, en China, el artículo publicado por Shang Y, denominado: *Dietary Modification for Reproductive Health in Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis* evaluó a nivel internacional si la dieta puede promover la salud reproductiva en mujeres con SOP mediante una revisión sistemática y metaanálisis en el que encontró que las dietas bajas en carbohidratos tendían a ser mejores para aumentar la tasa de embarazo, reducir el riesgo de aborto espontáneo y optimizar la función de ovulación.<sup>119</sup>

A parte de la dieta mediterránea, cetogénica, dieta ADDHT, dieta baja en índice glicémico, existe la dieta “favorable a la fertilidad” que se caracteriza por una mayor ingesta de suplementos de ácido fólico, vitamina B12, vitamina D, frutas y verduras con

bajo contenido de pesticidas, cereales integrales, pescados y mariscos, productos lácteos y alimentos de soya, con la cual hay mayores probabilidades de nacido vivo, ya que presenta una probabilidad de menos ciclos fallidos antes de la transferencia de embriones y menos ciclos que resultaron en la pérdida del embarazo.<sup>120</sup>

Aunado a esto, un estudio reciente en Estados Unidos por Gaskins A, denominado: *Dietary Patterns and Outcomes of Assisted Reproduction* evalúa la relación entre la adherencia previa al tratamiento a diversos patrones dietéticos y los resultados de las tecnologías de reproducción asistida mediante un estudio de cohorte prospectivo en curso que reporta una mayor adherencia a la dieta "profertilidad" previa al tratamiento de fertilidad y se asocia con una mayor probabilidad de nacidos vivos entre las mujeres, también menciona la dieta mediterránea refiriendo que no puede proporcionar una orientación apropiada para las mujeres en busca de embarazo.<sup>128</sup>

Por otro lado, el artículo por Silvestris E, nombrado: *Nutrition and Female Fertility: An Interdependent Correlation* por medio de una revisión sistemática internacional revisó cómo varios estilos de vida y regímenes nutricionales estrictos pueden interactuar con la salud reproductiva de las mujeres y cómo un soporte nutricional adecuado puede ayudarle a mejorar y mostró una asociación significativa entre la fertilidad femenina y los comportamientos alimentarios tales como la adherencia a la dieta mediterránea, esto se asocia con un menor riesgo de trastornos ovulatorios relacionados con la infertilidad; por lo tanto se ha estimado que una dieta saludable combinada con un aporte suficiente de antioxidantes, control del peso corporal y actividad física regular, reduce a un 69% el riesgo de trastornos ovulatorios.<sup>116</sup>

Es necesario mencionar que la ingesta de ácido fólico suplementario, particularmente a dosis superiores a las recomendadas para la prevención de defectos del tubo neural junto *miioinositol* y *N-acetil-cisteína* han sido consistentemente relacionados con una menor frecuencia de infertilidad, menor riesgo de pérdida del embarazo y mayor éxito en el tratamiento de la infertilidad.<sup>121</sup>



#### **4.1.2.Actividad física**

En la población general, la actividad física brinda beneficios metabólicos, cardiovasculares y psicosociales, ya sea solos o combinados con cambios en la dieta/suplementación y también mejora la función ovárica, apoyando un papel para la resistencia a la insulina en la supresión del eje hipotálamo hipofisiario ovárico; por consiguiente, la pérdida de peso en mujeres con SOP, mediante la dieta o el ejercicio de rutina es muy importante en el sistema reproductivo a largo plazo,<sup>122</sup> ya que, si la mujer desea un embarazo y se encuentra en sobrepeso u obesidad, contribuye a malos resultados obstétricos como un riesgo elevado de aborto espontáneo y trabajo de parto prematuro, aumentando las complicaciones como la hipertensión gestacional y diabetes mellitus gestacional y, de hecho, una reducción de tan solo el 5% del peso corporal inicial puede restaurar la menstruación y mejorar la respuesta a la inducción de la ovulación junto los medicamentos administrados para fertilidad en mujeres que deseen el embarazo.<sup>123</sup>

#### **4.1.3. Medicina tradicional**

Se ha demostrado que el uso de la medicina alternativa y complementaria como terapia adyuvante puede beneficiar el tratamiento en pacientes utilizándose en al menos 70% de las pacientes con SOP, siendo útil en éstas pacientes ya que el sistema nervioso simpático (en tejido adiposo y ovarios) se encuentra hiperactivo; dentro de la terapia alternativa y complementaria se encuentra la medicina herbal, pero debido a que no se tiene suficiente evidencia sobre sus efectos y beneficios no se abordará, salvo la acupuntura.<sup>124</sup>

La acupuntura es una parte fundamental de la medicina alternativa y complementaria la cual se utiliza en China desde hace más de 3000 años, basada en la inserción de agujas en puntos anatómicos específicos (puntos de acupuntura)<sup>125</sup> para estimular la autocuración del cuerpo mejorando las manifestaciones clínicas del SOP mediante la activación de los nervios aferentes somáticos de la piel y los músculos, modulando la actividad del sistema nervioso autónomo y somático junto las funciones

endocrinas/metabólicas y al mismo tiempo aumenta la producción de  $\beta$ -endorfina, lo que afecta la secreción de la hormona liberadora de gonadotropina, la ovulación y el ciclo menstrual.<sup>124</sup>

De este modo, el artículo publicado titulado: *Acupuncture for polycystic ovarian syndrome: A systematic review and meta-analysis* por Jo J, mediante una revisión sistemática a nivel mundial en la que evaluó la evidencia de los ensayos controlados aleatorios que utilizan la acupuntura para tratar el SOP, centrándose específicamente en la tasa de ovulación, la tasa menstrual y las hormonas relacionadas en la que se obtuvo datos sobre la acupuntura la cual tiene más probabilidades de mejorar la tasa de ovulación y la tasa de menstruación; y como tratamiento complementario junto al farmacológico encontró beneficios significativos en la relación HL:HFE, testosterona, la insulina en ayunas y las tasas de embarazo, pero el nivel de evidencia fue bajo/muy bajo.<sup>127</sup>

Igualmente, el artículo por Wu J, denominado: *Effectiveness of acupuncture in polycystic ovary syndrome A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials* evaluó la efectividad de la acupuntura en mujeres en edad reproductiva con SOP internacionalmente mediante una revisión sistemática y metaanálisis con resultados que incluyen la recuperación del período menstrual y los niveles hormonales sin información suficiente para apoyar la promoción del embarazo, ovulación y nacimientos vivos con el uso de la acupuntura.<sup>128</sup>

## **4.2. Tratamiento farmacológico**

### **4.2.1.Regulación menstrual**

El tratamiento se enfoca en los principales problemas reproductivos en mujeres con SOP como la regulación menstrual, en esas mujeres que no desean el embarazo y como se ha mencionado anteriormente, la reducción de peso con una dieta balanceada junto al ejercicio puede resultar en ovulación espontánea en mujeres con sobrepeso u obesidad e inclusive en las mujeres normopeso que no ovulan espontáneamente su respuesta a la inducción ovulatoria se ve mejorada por estas medidas;<sup>88</sup> y el tratamiento

de infertilidad, ya que en caso de querer concebir si estas medidas fallan se debe recurrir a la terapia farmacológica individualizándose de acuerdo con el fenotipo del paciente.<sup>129</sup>

Los anticonceptivos orales combinados (ACO) mediante la inhibición de la secreción de gonadotropinas por el hipotálamo e hipófisis, inhiben la ovulación; la progestina, además de su función anovulatoria, estimula al endometrio para no mostrar receptividad ante una posible implantación aumentando la viscosidad del moco cervical tornándose impermeable al transporte de los espermatozoides; además, disminuye la motilidad tubárica y reduce la ventana de fertilización para la prevención de un embarazo y el agente estrogénico también se encarga de estabilizar el endometrio, regulariza la menstruación y disminuye el sangrado intermenstrual y también sirve para prevenir hiperplasia endometrial y cáncer.<sup>130</sup>

La mayoría de los ACO tienen un esquema de dosificación durante 21 a 24 días y una píldora placebo por 4 a 7 días para permitir la hemorragia por privación con efectos adversos como cambios en patrones de sangrado menstrual, mastalgia, ganancia de peso, cambios en estado de ánimo e incluyen disminución de la libido y sequedad vaginal, cefalea, melasma junto con riesgos como tromboembolia venosa, eventos cardiovasculares y exacerbar la resistencia a la insulina.<sup>33</sup>

Según la Organización Mundial de la Salud, antes de considerar los ACO se debe valorar los criterios de elegibilidad de métodos anticonceptivos según la condición de la paciente<sup>131</sup> y la alternativa a los ACO incluyen la terapia de progestina cíclica, la terapia continua de progestina (píldoras de progestágeno como la noretindrona 0.35 mg por día) o un dispositivo intrauterino liberador de progestágeno proporciona anticoncepción y reduce el riesgo de hiperplasia endometrial.<sup>132</sup>

Por otro lado, la metformina generalmente se prescribe en mujeres con SOP junto con los ACO para el manejo de las características metabólicas, siendo beneficioso en mujeres pertenecientes a grupos de alto riesgo metabólico, incluidas aquellas con factores de riesgo de diabetes, grupos étnicos específicos y en pacientes con IMC mayor a 25 en la que se podría considerar la administración durante el embarazo es una opción segura para reducir el riesgo de pérdida temprana del embarazo.<sup>133</sup>

Es así como en el artículo denominado: *Effect of the combined oral contraceptive pill and/or metformin in the management of polycystic ovary syndrome: A systematic review with meta-analyses* por Teede H, investigó el efecto de la píldora anticonceptiva oral combinada y/o la metformina en el tratamiento de las características clínicas y hormonales del SOP por medio de una revisión sistemática con metaanálisis en base de datos a nivel mundial y evidenció que la metformina combinada con ACO es eficiente para regulación metabólica, especialmente para las mujeres con un IMC mayor o igual que 25 kg/m<sup>2</sup>, y los ACO fueron mejor que la metformina para la regulación menstrual y el hiperandrogenismo.<sup>134</sup>

#### **4.2.2. Infertilidad**

El objetivo principal del tratamiento de la infertilidad es la inducción de la ovulación por medio de la elevación de los niveles séricos de HFE para estimular el desarrollo del folículo en mujeres que tienen niveles de esta hormona debajo de lo esperado en sangre y en mujeres con SOP pueden ser aún más sensibles debido a la gran cantidad de folículos antrales presentes. La primera línea de tratamiento, sin importar el IMC de la paciente, es el letrozol, sin aprobación por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (ADA) y el citrato de clomifeno (CC);<sup>135</sup> y debido a los efectos teratogénicos se recomiendan ensayos hormonales séricos para descartar el embarazo o la ovulación antes de administrar los medicamentos.<sup>136</sup>

El letrozol es un inhibidor competitivo no esteroideo de la enzima aromatasa que cataliza la conversión de andrógenos en estrógenos de un 97% a 99%, utilizado en mujeres con infertilidad anovulatoria con un grosor endometrial de más de 56 mm y también en pacientes resistentes a CC,<sup>137</sup> el cual tiene como efectos adversos los sofocos, artralgia, astenia, edema, cefalea, mareos, hipercolesterolemia, hiperhidrosis y sin tantos efectos adversos en el endometrio.<sup>138</sup>

Además, según Legro R et al.,<sup>137</sup> es más efectivo que el clomifeno para provocar la ovulación y mejorar las tasas de nacimientos con vida, pero debido a que no está aprobado por la ADA, el médico debe informar a la paciente antes de iniciar con el tratamiento e informar sobre la opción de CC, que se ha utilizado por años el cual se inicia

en el 3er a 5to día del ciclo menstrual iniciando con una dosis de 2.5 mg por día, incrementando la dosis basada en los resultados ultrasonográficos y séricos con riesgo de embarazo múltiple es 3 a 5%, teniendo un menor riesgo que el CC.

El receptor antagonista de estrógeno, citrato de clomifeno (CC) es el tratamiento para la infertilidad más común en las mujeres con PCOS<sup>141</sup> el cual debe monitorizarse mediante ecografía seriada ya que existen pacientes muy sensibles a la droga que pueden desarrollar múltiples folículos o la formación de quistes foliculares, y otras que son resistentes a su efecto con otros efectos secundarios como sofocos vasomotores, distensión abdominal-pélvica, náuseas y vómitos, mastalgia, fotofobia, diplopía, escotomas, cefalea, sangrado uterino anormal, manchado intermenstrual, menorragia.<sup>139</sup>

El esquema del CC se inicia con 50 mg por día por 5 días comenzando entre los días 2 y 5 del ciclo y si no se logra la ovulación usando 50 mg por día (si esta dosis produce el desarrollo de múltiples folículos, la dosis puede reducirse a 25 mg), la dosis puede aumentarse en incrementos de 50 mg sin exceder los 100 mg por día;<sup>21</sup> y en general, se sabe cómo responderá una paciente y con un curso de 3 a 6 ciclos con CC se logra optimizar la respuesta a la droga, limitándose a 12 ciclos si no se logra el resultado esperado.<sup>139</sup> Las mujeres tratadas con clomifeno son más propensas a tener mellizos o trillizos (7 a 8%) que las mujeres que quedan embarazadas naturalmente por lo que se recomienda informar antes del inicio del tratamiento<sup>140</sup>, sin embargo, 15 a 40% de las pacientes suelen ser resistentes al tratamiento con CC.<sup>141</sup>

Dentro del mismo contexto, el artículo llamado: *Letrozole versus Clomiphene for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome* por Legro R, probó la hipótesis de que el letrozol sería superior al clomifeno como tratamiento de la infertilidad y si tendría un perfil de seguridad similar por medio de un ensayo doble ciego y multicéntrico resultando en que las mujeres que recibieron letrozol tuvieron más nacidos vivos acumulados que las que recibieron clomifeno sin diferencias significativas en las anomalías congénitas generales y con una mayor frecuencia de ovulación con letrozol que con clomifeno. Este último se asocia con una mayor incidencia de sofocos y el letrozol se asocia con una mayor incidencia de fatiga y mareos.<sup>137</sup>

De manera similar el estudio por Wang L, denominado: *Letrozole Versus Clomiphene Citrate and Natural Cycle: Endometrial Receptivity During Implantation Window in Women with Polycystic Ovary Syndrome* comparó la receptividad endometrial durante las ventanas de implantación (entre los días 20 y 24 de un ciclo menstrual normal de 28 días) entre letrozol, citrato de clomifeno y el ciclo natural, y evaluó el valor predictivo de embarazo de los indicadores observados mediante un estudio de ensayo controlado aleatorio por lo que obtuvo que la tasa de ovulación exitosa no difirió entre el grupo letrozol y el grupo con citrato de clomifeno; también, los parámetros ecográficos endometriales fueron significativamente mayores en el grupo letrozol en comparación con el grupo de clomifeno y el grupo ciclo natural; y el embarazo clínico y de embarazo en curso del grupo letrozol fueron significativamente más altos que en el grupo con citrato de clomifeno.<sup>142</sup>

*The American Society for Reproductive Medicine* menciona que el rol de la metformina puede ser útil como una terapia adyuvante en ciertos subgrupos de mujeres con SOP, como mujeres obesas, resultando ser beneficiosa antes y durante la estimulación ovárica para mejorar la tasa clínica de embarazo y reducir el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica;<sup>143</sup> cabe mencionar que aumenta la tasa de ovulación en mujeres con SOP, pero no debería utilizarse como tratamiento de primera línea para la anovulación.<sup>110</sup>

En términos de mejorar la fertilidad, tanto los agentes farmacológicos contra la obesidad como la cirugía bariátrica deben considerarse una terapia experimental en mujeres anovulatorias con SOP y sin otros factores de infertilidad; y cuando las terapias de inducción de la ovulación de primera o segunda línea hayan fallado, la fertilización *in vitro* podría ofrecerse como terapia alternativa en mujeres con SOP.<sup>152</sup>

Es necesario enfatizar que la estrategia terapéutica, desde un enfoque reproductivo, con alternativa no farmacológica es la modificación de estilo de vida por medio de un acercamiento nutricional mejorando la función menstrual, optimización de la ovulación, mejora en características metabólicas y aumento en las tasas de embarazo; al mismo tiempo, se cuenta con la medicina alternativa y complementaria como la acupuntura beneficiando a la recuperación del período menstrual y función endócrina junto la metabólica demostrando la importancia de su estudio.<sup>144</sup>

En el mismo orden de ideas, la alternativa farmacológica en pacientes que no desean un embarazo la meta principal es la regulación menstrual mediante los ACO valorando su elegibilidad según su condición o la combinación con metformina para el manejo de características metabólicas, regulación menstrual e hiperandrogenismo y/o factores de riesgo metabólicos. Por otro lado, para las pacientes infértiles que buscan embarazo, la primera línea de tratamiento es el letrozol (sin aprobación de la ADA) y el citrato de clomifeno ambos con un control apropiado por parte del personal de salud además de un riesgo alto de embarazos múltiples y anomalías congénitas.

## CAPÍTULO V ANÁLISIS

La definición del SOP y su conocimiento ha evolucionado con el pasar de los años siendo históricamente difícil acordar en un criterio diagnóstico y con los esfuerzos por las tres instituciones *National Institutes of Health's* (NIH), *European Society of Human Reproduction and Embryology and the American Society for Reproductive Medicine* (ESHRE/ASRM) y *Androgen Excess-Polycystic ovary syndrome Society Criteria* (AES-PCOS)<sup>1</sup> se establecen criterios específicos sobre el síndrome y el primero en tomar en cuenta un espectro fenotípico amplio que las mujeres pueden padecer fueron los Criterios de Rotterdam.<sup>2</sup>

La incidencia de este síndrome en la población femenina en edad reproductiva se reportó en el artículo denominado: *Measuring the global disease burden of polycystic ovary syndrome in 194 countries: Global Burden of Disease Study 2017* que obtiene como resultado de 194 países, con un aumento del 1.45% en 10 años como incidencia global;<sup>5</sup> en contraste, el estudio: *Diagnosis and management of polycystic ovary syndrome in the UK (2004–2014): a retrospective cohort study* registra un aumento del 1.6% en 10 años como incidencia regional;<sup>28</sup> es importante considerar que el incremento de la incidencia con el paso de los años se puede deber a dos factores como el diagnóstico indiscriminado del síndrome sin la confirmación apropiada de una evaluación física y respectivos estudios complementarios o debido al incremento del reconocimiento del síndrome tanto de parte de la paciente como el médico con el pasar de los años.

En cuanto a la prevalencia del SOP, según las guías denominadas: *International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018* menciona que afecta entre un 8% a 13% de las mujeres en edad reproductiva;<sup>8</sup> mientras que en el estudio denominado: *The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis* reporta una prevalencia global según el Criterio NIH en 6%, Criterio de Rotterdam en 10% y Criterio AES en 10%;<sup>5</sup> es necesario tomar en cuenta que ante notable variabilidad estadística, los datos pueden llegar a alterar los resultados según el origen étnico y el criterio utilizado.

Es así como en la publicación titulada: *The prevalence of polycystic ovary syndrome in reproductive-aged women of different ethnicity: a systematic review and meta-analysis*, se obtiene una prevalencia regional en mujeres asiáticas utilizando el criterio de Rotterdam 5.6%, mujeres



caucásicas con el criterio NIH en 5.5%, del oriente medio con el criterio NIH 6.1%; Rotterdam 16.0%; AES 12.6% y mujeres negras con el criterio NIH en 6.1% reportando una variación en la prevalencia del SOP, según diferentes criterios diagnósticos y entre grupos étnicos;<sup>6</sup> de manera similar, el estudio: *Geographical Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome as Determined by Region and Race/Ethnicity* utiliza el Criterio NIH, Criterio de Rotterdam y AES-SOP en el que reporta en un porcentaje de 6.1%, 15.3% 15.3%, respectivamente; y también registra, una mayor prevalencia de SOP en mujeres caucásicas en el sur de Estados Unidos con un 47.5%, Australia 8.7%, Grecia 6.77%, España 6.5%, Asia 6.3%, Latinoamérica 6.6%;<sup>7</sup> por lo que se plasma la importancia de identificar el síndrome según las diferencias étnicas, y al mismo tiempo se hace notar la diferencia en preferencia de criterios diagnósticos utilizados según el área en el que se realiza el estudio.

Respecto a los síntomas reportados y la prevalencia de estos, el estudio: *The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis* reporta la prevalencia del hirsutismo (13%), hiperandrogenismo (11%) con la presencia de acné (16%), alopecia androgénica (2%) y oligoanovulación (15%);<sup>26</sup> por otra parte, el estudio denominado *Geographical Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome as Determined by Region and Race/Ethnicity* ha observado tasas de prevalencia similares entre personas caucásicas de ascendencia europea con una mayor tasa de alteraciones metabólicas (12.6%), reportando también que las mujeres hispanas tendían a una mayor prevalencia de hirsutismo (93.8%), acantosis nigricans, andrógenos libres (75.8%), hiperglicemia (14.8%), síndrome metabólico e hipertrigliceridemia en comparación a los otros grupos étnicos estudiados; y las mujeres asiáticas tendían a tener una prevalencia menor de alteraciones endocrinas como el hirsutismo (2.2%);<sup>36</sup> es así como se observa que la etnia y raza hacen variar de gran manera la presentación del SOP.

En relación con la presentación clínica y a su detección durante el examen físico se ven impactados por los factores ambientales y estilo de vida influenciando los resultados estadísticos y por consiguiente en el artículo *Update on PCOS: Consequences, Challenges, and Guiding Treatment*, reporta entre 50% a 80% de probabilidad de padecer obesidad y también reporta que una reducida porción de mujeres con IMC superior a 35 kg/m<sup>2</sup> tiende a tener un mayor diagnóstico de SOP;<sup>41</sup> de manera similar, el artículo *Phenotypes and Enviromental Factors: Their Influence in PCOS* reporta que las tasas notificadas de obesidad en el SOP varían ampliamente entre el 30% y el 80% con valores de IMC promedio de 33.9 a 35.5 kg/m<sup>2</sup> según el origen étnico, los factores ambientales y el estilo de vida.<sup>36</sup>

Se continúa con la presentación clínica, con el estudio denominado: *Study of cutaneous manifestations of polycystic ovarian syndrome* que reporta el hirsutismo (85%) como el hallazgo más frecuente seguido del acné (73%), seborrea (50%), alopecia androgenética (36%), acantosis nigricans (29%) y acrocordones (9%);<sup>46</sup> por otro lado, en 2016 el estudio: *Cutaneous Findings and Systemic Associations in Women With Polycystic Ovary Syndrome* documenta un porcentaje elevado de acné (61.2%) seguido de hirsutismo (53.3%), acantosis nigricans (36.9%), acantosis nigricans (36.9%) y alopecia androgenética (22.4%).<sup>47</sup>

Además, el estudio: *The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis* halla una prevalencia de oligo-anovulación de 13% entre los 14 estudios que lo reportaron;<sup>5</sup> por otro lado, el estudio: *Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan*, relacionado a la infertilidad anovulatoria, reporta que un 90% al 95% de las mujeres que asisten a clínicas de infertilidad padecen de anovulación, sin embargo, el 60% de las mujeres con SOP son fértiles y aquellas con el síndrome e infertilidad el 90% tiene sobrepeso.<sup>35</sup>

Cabe mencionar la interpretación de los exámenes de laboratorio con asociación de la clínica, en donde el estudio: *Specific dermatologic features of the polycystic ovary syndrome and its association with biochemical markers of the metabolic syndrome and hyperandrogenism* menciona que el acné puede ser dependiente o independiente de andrógenos y pueden ocurrir simultáneamente, además, se encontró una asociación entre el hirsutismo y algunas anomalías bioquímicas y metabólicas.<sup>52</sup>

Debe señalarse que el estudio titulado: *Changes in clinical and biochemical characteristics of polycystic ovary syndrome with advancing age* consigue verificar que es necesario la inclusión del factor étnico en cuanto a los resultados de laboratorio; y por otro lado verifica que el envejecimiento suele modificar los resultados químicos probando que el hiperandrogenismo bioquímico se convierte en un parámetro débil para diagnosticar a mujeres después de los 30 años y que los niveles metabólicos (específicamente niveles insulínicos) suelen mantenerse estables.<sup>53</sup>

Visto que las guías internacionales y pautas de práctica clínica mencionan que las modificaciones de estilo de vida son el tratamiento de primera línea para el SOP<sup>8</sup> y que el

síndrome se perpetúa en tres dimensiones (endocrina, metabólica y reproductiva), se aborda cada estrategia con su respectiva terapéutica.

Dentro de la modificación de estilo de vida, la estrategia terapéutica no farmacológica se centra en TCC, es así como en los estudios denominados: *Cognitive-behavioral therapy syndrome: a pilot randomized life in women with polycystic ovary improves weight loss and quality of clinical trial*<sup>67</sup> y *Long-term effects of a three-component lifestyle intervention on emotional well-being in women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A secondary analysis of a randomized controlled trial*<sup>68</sup> obtienen que con el uso de TCC se logra una disminución de peso significativa que con las pacientes que no lo utilizan, así como también una mejora notable en el perfil psicológico y por ende una mejora en la calidad de vida en general que también se menciona en el estudio titulado: *Effectiveness of cognitive-behavioral therapy (CBT) in improving the quality of life and psychological fatigue in women with polycystic ovarian syndrome: a randomized controlled clinical trial*;<sup>59</sup> cabe mencionar que la duración de la terapia puede ser diferente en cada caso siendo necesario llevar un seguimiento apropiado de la paciente a lo largo de su vida.

Para continuar con la estrategia terapéutica no farmacológica centrándose en la disfunción endocrina, el tratamiento para el hirsutismo se menciona en los estudios: *Epidemiology, diagnosis and management of hirsutismo: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society*<sup>65</sup> y *A comparative study of hair removal at an NHS hospital: luminette intense pulsed light versus electrolysis*<sup>66</sup> los cuales obtienen evidencia sobre los métodos depilatorios temporales suelen ser suficientes, sin embargo, si el hirsutismo es facial o generalizado se suele optar por el método permanente con una combinación del tratamiento farmacológico siendo necesario referirse con un dermatólogo para un mejor seguimiento.

Además, en cuanto a la estrategia terapéutica no farmacológica, cabe mencionar que los estudios: *Effectiveness of Omega-3 fatty acid for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis*<sup>68</sup> y *Omega-3 supplementation effects on polycystic ovary syndrome symptoms and metabolic syndrome*<sup>69</sup> determinan que la suplementación con omega-3 mejora los perfiles lipídicos y una regularización de los ciclos menstruales; mientras que la suplementación con vitamina B8, por medio de los estudios: *Inositols' Importance in the Improvement of the Endocrine-Metabolic Profile*<sup>71</sup> y *Mioinositol en combinación con D-chiro-inositol: resultados preliminares en el tratamiento de primera línea de pacientes con SOP*,<sup>72</sup> se logra una reducción notoria de la disfunción metabólica y endocrina.

Sobre la estrategia terapéutica endocrina, se cuenta con el tratamiento farmacológico el cual se divide en anticoncepción hormonal y no hormonal antiandrogénica; y cabe mencionar que el estudio denominado: *Diagnosis and management of polycystic ovary syndrome in the UK (2004–2014): a retrospective cohort study* reporta que entre las 7233 mujeres que formaron parte del estudio se prescribió a las mujeres con SOP a los 24 meses posteriores un porcentaje medicamentoso de 10.2% para metformina, 15.2% anticonceptivos orales combinados, 18.8% tratamientos relacionados con el acné, 1.93% clomifeno, 1.0 % espironolactona, 0.28% acetato de ciproterona y 3.11% de eflornitina.<sup>28</sup>

Según el estudio: *Polycystic ovarian syndrome current pharmacotherapy and clinical implications* la efortina es un antiandrógeno efectivo en combinación con el método depilatorio temporal o permanente;<sup>77</sup> por otro lado, el estudio: *Treatment of hirsutism in the polycystic ovary syndrome* se encontró que en combinación de la finasterida y anticoncepción hormonal favorecía en la reducción de la puntuación del hirsutismo potenciándose con el uso de la espironolactona sin grupos control con cuales comparase;<sup>62</sup> mientras que el estudio titulado: *Long-Term Response of Hirsutism and Other Hyperandrogenic Symptoms to Combination Therapy in Polycystic Ovary Syndrome* obtiene una reducción de la escala *Ferriman Gallwey* de 59.9% con mejores resultados en el grupo de anticonceptivos orales más espironolactona en comparación con los otros medicamentos.<sup>79</sup>

Sin embargo, el estudio denominado: *Treatment strategies for women with polycystic ovary syndrome* obtuvo reducciones significativas en el hirsutismo después de 6 a 12 meses de tratamiento combinado con espironolactona y metformina fueron mejores que cualquier agente solo;<sup>80</sup> de la misma manera, el estudio: *Improved efficacy of low-dose spironolactone and metformin combination than either drug alone in the management of women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a six-month, open-label randomized study* resulta en que la combinación de espironolactona y metformina son superiores a los medicamentos solos en los síntomas de SOP.<sup>81</sup>

Dentro de la estrategia terapéutica metabólica, y en el asesoramiento dietético se reporta según el artículo titulado: *Adherence to the Mediterranean Diet, Dietary Patterns and Body Composition in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)* reporta una reducción del estado inflamatorio tras el consumo de la dieta mediterránea.<sup>85</sup>

Por otro lado, el artículo: *Effects of a ketogenic diet in overweight women with polycystic ovary syndrome*,<sup>88</sup> *Effects of Dietary Approach to Stop Hypertension diet on androgens, antioxidant status and body composition in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: a randomised controlled trial*<sup>91</sup> y *Low intakes of dietary fiber and magnesium are associated with insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome: A cohort study*<sup>92</sup> reportan que cada dieta (mediterránea, ADDHT y bajo índice glicémico) resultan en una reducción significativa del perfil metabólico y reproductivo.

Mientras que en *Nutritional support and dietary interventions for women with polycystic ovary syndrome* se reporta que la dieta mediterránea, ADDHT o dietas moderadamente bajas en carbohidratos lograron una mejora en el perfil metabólico y reproductivo principalmente.<sup>95</sup>

El tratamiento no farmacológico, según el artículo: *The impact of exercise perceptions and depressive symptoms on polycystic ovary syndrome-specific health-related quality of life*<sup>98</sup> reporta que el ejercicio influye de manera positiva en la calidad de vida; por otro lado, el estudio denominado *Dietary and Physical Activity Behaviors in Women with Polycystic Ovary Syndrome per the New International Evidence-Based Guideline*<sup>99</sup> y *Lifestyle interventions and quality of life for women with polycystic ovary syndrome A systematic review and meta-analysis protocol*<sup>101</sup> reportan una mejora en el perfil metabólico y en algunos casos la disfunción reproductiva en las pacientes con SOP.

Ahora bien, en cuanto el tratamiento farmacológico el estudio titulado: *Effects of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome compared to metformin only or metformin addition: A systematic review and meta-analysis* obtiene que el uso de metformina junto la modificación de estilo de vida o el uso solamente de la metformina resulta la mejora significativa de la disfunción metabólica;<sup>104</sup> y de la misma manera, *Evaluation of endocrine changes in women with the polycystic ovary syndrome during metformin treatment* obtiene una mejora de la disfunción metabólica junto la restauración de la ciclicidad menstrual y reducción del hirsutismo con reportes de un aumento de embarazos durante el estudio.<sup>105</sup>

Sin embargo, la metformina suele combinarse con otros medicamentos, el cual depende del fenotipo de la paciente y según el deseo de la paciente, suelen mejorar la disfunción metabólica y reproductiva según mencionan Xu Y et al.,<sup>109</sup> Lyu X et al.,<sup>112</sup> Liu Y et al.,<sup>114</sup> Fraison

Con respecto a la estrategia terapéutica reproductiva en mujeres con SOP, la modificación de estilo de vida y específicamente el tipo de nutrición influencia la función ovárica es así como en el estudio denominado: *Effect of Weight Loss on Menstrual Function in Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome* obtiene cambios significativos en la función menstrual con una pérdida de peso<sup>117</sup> y, en Egipto el artículo nombrado: *Effect of Dietary Weight Loss on Menstrual Regularity in Obese Young Adult Women with Polycystic Ovary Syndrome* se registran datos similares en cuanto al perfil metabólico y menstrual junto la mejoría del hirsutismo.<sup>126</sup>

Es así como en China, el artículo denominado: *Dietary Modification for Reproductive Health in Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis* encuentra que las dietas bajas en carbohidratos tendían a ser mejores para mejorar la tasa de embarazo, reducir el riesgo de aborto espontáneo y optimizar la función de ovulación;<sup>127</sup> por otro lado, el artículo denominado: *Nutrition and Female Fertility: An Interdependent Correlation* muestra una asociación significativa entre la fertilidad femenina y los comportamientos alimentarios como la adherencia a la dieta mediterránea la cual se asocia con un menor riesgo de trastornos ovulatorios relacionados con la infertilidad, por lo que se ha estimado que una dieta saludable, combinada con un aporte suficiente de antioxidantes, control del peso corporal y actividad física regular, reduce a un 69% el riesgo de trastornos ovulatorios.<sup>124</sup>

Ahora bien, respecto del manejo farmacológico para las mujeres con SOP que no desean el embarazo con disfunción reproductiva, endocrina y metabólica por lo que se compara al estudio denominado: *Comparison of the effect between pioglitazone and metformin in treating patients with PCOS: a meta-analysis* el cual sugiere que el ciclo menstrual y ovulación mejoran en el grupo con pioglitazona pero no demuestra una mejoría en el IMC y, por otro lado, la metformina mejora el hirsutismo y el IMC;<sup>116</sup> además, un estudio en Europa denominado: *Evaluation of endocrine changes in women with the polycystic ovary syndrome during metformin treatment* obtiene que tras un año de tratamiento con metformina se obtienen niveles reducidos de IMC, perímetro de cintura, insulina, testosterona y estradiol restaurando la ciclicidad menstrual junto la reducción del hirsutismo con reportes de un aumento de embarazos durante el estudio.<sup>111</sup>

Cabe resaltar que el manejo terapéutico suele combinarse según las necesidades de la paciente y el artículo titulado: *Metformin versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism*,

*acne, and menstrual pattern in polycystic ovary syndrome* evalúa la efectividad de la metformina frente a los anticonceptivos orales solos, y estos dos solos pueden ser menos efectivos para mejorar el hiperandrogenismo y regularidad menstrual en comparación con la combinación del anticonceptivo oral con metformina;<sup>123</sup> sin embargo, el estudio: *Effect of the combined oral contraceptive pill and/or metformin in the management of polycystic ovary syndrome: A systematic review with meta-analyses* obtiene que los ACO son efectivos para la regulación menstrual y el hiperandrogenismo; por otro lado, la metformina sola, tiene beneficios para las mujeres adultas en el control del peso, los resultados hormonales y metabólicos, especialmente para las mujeres con un IMC mayor que 25 kg/m<sup>2</sup>; de manera similar, se menciona que la metformina combinada con ACO puede ser útil para el manejo de las características metabólicas y androgénicas sin necesidad de antidrógénos.<sup>143</sup>

Según las guías internacionales del 2018, el clomifeno se utiliza como tratamiento de primera línea, pero su resistencia, fracaso y efectos teratogénicos están bien documentados observando una discrepancia entre las tasas de ovulación y las tasas de embarazo siendo estas más bajas. Se menciona que el letrozol se usó originalmente para mejorar las tasas de embarazo y limitar los efectos adversos, especialmente con la resistencia y el fracaso del clomifeno con preocupaciones sobre posibles efectos teratogénico no conocidos;<sup>4</sup> por otra parte, *Barbieri y Ehrmann*<sup>141</sup> mencionan que para las mujeres que se someten a inducción de la ovulación se sugiere el letrozol como terapia de primera línea sobre clomifeno independientemente del IMC del paciente a pesar de no estar aprobada por la ADA.

Ahora bien, dentro del mismo contexto del tratamiento farmacológico, el artículo titulado: *Letrozole versus Clomiphene for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome* prueba la hipótesis de que el letrozol sería superior al clomifeno como tratamiento de la infertilidad con más nacidos vivos acumulados que las que recibieron clomifeno sin diferencias significativas en las anomalías congénitas generales;<sup>146</sup> de manera similar el estudio denominado: *Letrozole Versus Clomiphene Citrate and Natural Cycle: Endometrial Receptivity During Implantation Window in Women with Polycystic Ovary Syndrome* obtiene que la tasa de ovulación exitosa no difirió entre el grupo letrozol y el grupo clomifeno pero las tasas embarazo con letrozol fueron significativamente más altas que en el grupo clomifeno.<sup>151</sup>

En cuanto a las terapias alternativas, el artículo nombrado: *Acupuncture for polycystic ovarian syndrome: A systematic review and meta-analysis* reporta que la acupuntura tiene más

probabilidades de mejorar la tasa de ovulación y la tasa de menstruación con resultados similares en el artículo titulado: *Effectiveness of acupuncture in polycystic ovary syndrome A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*; y como tratamiento complementario junto al farmacológico se encontraron beneficios significativos en la relación HL:HFE, testosterona, la insulina en ayunas y las tasas de embarazo; sin embargo, relacionado con la promoción del embarazo, ovulación y nacimientos vivos el nivel de evidencia fue bajo/muy bajo.<sup>136,137</sup>



## CONCLUSIONES

El SOP es un padecimiento complejo que se ha estudiado con el pasar de los años y con la información compilada en esta investigación, se logra describir la información actualizada sobre el manejo terapéutico en mujeres en edad reproductiva que padecen del SOP a nivel mundial, logrando una caracterización clínica de las pacientes mujeres en edad reproductiva y con los estudios revisados se alcanzó mostrar una variabilidad en la incidencia de 1.45%<sup>4</sup> a 1.6%<sup>28</sup> y prevalencia de acuerdo con el criterio diagnóstico utilizado (NIH 6%, Criterios de Rotterdam 10% y AES 10%)<sup>5</sup> y localización geográfica (Mujeres caucásicas en el sur de Estados Unidos con un 47.5%, Australia 8.7%, Grecia 6.77%, España 6.5%, Asia 6.3%, Latinoamérica 6.6%)<sup>7</sup> del estudio con diferentes estrategias terapéuticas.

El aspecto clínico con mayor prevalencia encontrado es el hirsutismo (13%)<sup>26</sup> sin la inclusión geográfica mientras que al tomar en cuenta la localización geográfica el hirsutismo se reporta con una prevalencia de 93.8% en mujeres hispanas y en las mujeres asiáticas con una prevalencia menor (2.2%),<sup>36</sup> por otro lado, durante el interrogatorio y el examen físico es importante detectar los factores ambientales y el estilo de vida de la paciente con SOP ya que la probabilidad de padecer obesidad es de 30% a 80%.<sup>36</sup>

Como se menciona que debido a las inconsistencias entre cada criterio diagnóstico y consideración étnica se debe tomar en cuenta la complejidad fenotípica para el tratamiento del SOP en las dimensiones endocrinas, metabólicas y reproductivas ya que el fenotipo tiende a predecir la respuesta al tratamiento, por lo que es necesario utilizar como tratamiento de primera línea, para las tres dimensiones, la intervención no farmacológica que incluye una modificación de estilo de vida, principalmente, junto terapias adyuvantes para una mejora en la calidad de vida de la paciente según Teede H et al.<sup>8</sup>

Dentro del tratamiento no farmacológico se menciona la modificación de estilo de vida, la cual incluye la TCC que mejora notoriamente el perfil psicológico y el apego al tratamiento,<sup>57-59</sup> la implementación del ejercicio, nutrición y suplementación influyen de gran manera la función endocrina,<sup>72</sup> metabólica<sup>99,101</sup> y reproductiva;<sup>127,124</sup> también, se debe mencionar que la implementación de métodos depilatorios para disfunción endocrina mejoran la calidad de vida pero suele requerir la combinación del tratamiento farmacológico para mejores resultados.<sup>65,66</sup>

El uso de tratamiento farmacológico se potencia tras haber utilizado la intervención no farmacológica, es así como dentro de la estrategia terapéutica endocrina para pacientes sin deseo de embarazo se suele utilizar metformina en combinación con la espironolactona teniendo reportes que la combinación de ambos mejora significativamente los niveles de hirsutismo<sup>80,81</sup> en comparación con otros tratamientos disponibles; también, dentro la estrategia metabólica la metformina mejora significativamente la disfunción en la dimensión metabólica y reproductiva,<sup>104</sup> en cuanto a la estrategia reproductiva se utilizan los ACO para la mejora del hiperandrogenismo y regularidad menstrual<sup>123</sup> mientras que la combinación de este con la metformina suele ser útil para el manejo de las características metabólicas y androgénicas sin necesidad de antiandrógenos;<sup>143</sup> ahora bien, en pacientes con problemas de infertilidad y deseo de embarazo, el tratamiento de primera línea es el letrozol con tasas altas de embarazos y nacidos vivos mayores al clomifeno<sup>146,151</sup> por lo que es necesario mantener un seguimiento en estas mujeres a lo largo de su vida.

Durante la realización del presente trabajo se encontraron fortalezas como un amplio rango de información sobre el SOP desde su definición, diagnóstico y manejo terapéutico con acceso a instituciones acreditadas para la obtención de la información; y dentro de las debilidades, los estudios encontrados se basan en tratamiento farmacológico alrededor del mundo evidenciando que existen pocos estudios actualizados en Latinoamérica con los criterios incluidos en el presente estudio, así también, que el tratamiento no farmacológico se encuentra poco estudiado en Latinoamérica. Se debe agregar que dentro las debilidades se encontró un acceso limitado a información actualizada de forma gratuita y algunos artículos no se encontraban en los idiomas incluidos, a pesar de estos aspectos, se obtuvo información suficiente para llevar a cabo el análisis de la información y poder dar respuesta a las preguntas y objetivos planteados.

## RECOMENDACIONES

Por lo anteriormente expuesto en cuanto a los criterios diagnósticos, se debería realizar una estandarización geográfica y étnica del padecimiento del SOP para un control estadístico más específico a nivel nacional, regional y mundial para así lograr un manejo terapéutico apropiado de la paciente con el SOP y comorbilidades preexistentes a lo largo de vida reproductiva.

Dentro de la descripción del manejo terapéutico en mujeres en edad reproductiva con SOP se encuentra la necesidad de investigación de las estrategias terapéuticas no farmacológicas con la inclusión de la modificación de estilo de vida, la terapia cognitivo conductual y terapias alternativas en países de la región latinoamericana con muestras significativas y con un seguimiento apropiado, ya que existen un número reducido de estudios en la región sobre este tema y la mayoría se basan en el tratamiento farmacológico sin seguimiento a lo largo de su vida.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sir PT, Preisler RJ, Magendzo NA. Síndrome de ovario poliquístico, diagnóstico y manejo. Revista Médica Clínica Las Condes [en línea]. 2013 Jun 16 [citado 25 Abr 2021];24(5):818-26. Disponible en: [https://www.clinicalascondes.cl/Dev\\_CLC/media/Imagenes/PDF/revista\\_médica/2013/5\\_septiembre/13\\_Sir.pdf](https://www.clinicalascondes.cl/Dev_CLC/media/Imagenes/PDF/revista_médica/2013/5_septiembre/13_Sir.pdf)
2. Ndefo UA, Eaton A, Green MR. Polycystic ovary syndrome: A review of treatment options with a focus on pharmacological approaches. P T [en línea]. 2013 Jun [citado 4 Feb 2022];38(6):336-55. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3737989/>
3. Pundir J, Charles D, Sabatini L, Hiam D, Jitpiriyaraj S, Teede H, et al. Overview of systematic reviews of non-pharmacological interventions in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod Update [en línea]. 2019 Mar [citado 21 Oct 2021];25(2):243-56. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30608609/>
4. Liu J, Wu Q, Hao Y, Jiao M, Wang X, Jiang S, et al. Measuring the global disease burden of polycystic ovary syndrome in 194 countries: global burden of disease study 2017. Hum Reprod [en línea]. 2021 Ene [citado 1 Feb 2022];36(4):1108-19. Disponible en: <https://academic.oup.com/humrep/article/36/4/1108/6120666>
5. Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-Analysis. Hum Reprod [en línea]. 2016 Nov 17 [citado 1 Mar 2022];31(12):2841-55. Disponible en: <https://academic.oup.com/humrep/article/31/12/2841/2730240>
6. Ding T, Hardiman PJ, Petersen I, Wang FF, Qu F, Baio G. The prevalence of polycystic ovary syndrome in reproductive aged women of different ethnicity: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget [en línea]. 2017 Jul 12 [citado 4 Feb 2022];8(56):96351-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29221211/>
7. Wolf WM, Wattick RA, Kinkade ON, Olfert MD. Geographical prevalence of polycystic ovary syndrome as determined by region and race/ethnicity. Int J Environ Res Public Health [en línea]. 2018 Nov 20 [citado 27 Feb 2022];15(11):13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6266413/>
8. Teede H, Misso M, Costello M, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018 [en línea]. Melbourne, Australia: Monash University; 2018. [citado 26 Abr 2021]. Disponible en: [https://www.monash.edu/\\_data/assets/pdf\\_file/0004/1412644/PCOS\\_Evidence-Based-Guidelines\\_20181009.pdf](https://www.monash.edu/_data/assets/pdf_file/0004/1412644/PCOS_Evidence-Based-Guidelines_20181009.pdf)
9. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European society of endocrinology. Eur J Endocrinol [en línea]. 2014 Oct [citado 24 Oct 2021];171(4):P1-29. Disponible en: <https://eje.bioscientifica.com/view/journals/eje/171/4/P1.xml>
10. Speelman DL. Nonpharmacologic management of symptoms in females with polycystic ovary syndrome: a narrative review. J Osteopath Med [en línea]. 2019 Ene [citado 24 Oct 2021];119(1):25-39. Disponible en: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.7556/jaoa.2019.006/html>
11. Szydlarska D, Machaj M, Jakimiuk A. History of discovery of polycystic ovary syndrome. Adv Clin Exp Med [en línea]. 2017 [citado 11 Mar 2022];26(3):555-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28791833/>
12. Mohammad MB, Seghinsara AM. Polycystic ovary syndrome (PCOS), diagnostic criteria, and AMH. Asian Pacific J Cancer Prev [en línea]. 2017 Ene [citado 21 Feb 2022];18(1):17-21. Disponible en:

- [https://www.researchgate.net/publication/314102363\\_Polycystic\\_ovary\\_syndrome\\_PCO\\_P\\_diagnostic\\_criteria\\_and\\_AMH](https://www.researchgate.net/publication/314102363_Polycystic_ovary_syndrome_PCO_P_diagnostic_criteria_and_AMH)
13. Lujan ME, Chizen DR, Pierson RA. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: pitfalls and controversies. J Obstet Gynaecol Canada [en línea]. 2008 Ago [citado 11 Mar 2022];30(8):671-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2893212/pdf/nihms574.pdf>
  14. Khan MJ, Ullah A, Basit S. Genetic basis of polycystic ovary syndrome (PCOS): current perspectives. Appl Clin Genet [en línea]. 2019 Dic [citado 28 Feb 2022];12:249-60. Disponible en: <https://www.dovepress.com/genetic-basis-of-polycystic-ovary-syndrome-pcos-current-perspectives-peer-reviewed-fulltext-article-TACG>
  15. Bulsara J, Patel P, Soni A, Acharya S. A review: brief insight into polycystic ovarian syndrome. Endocr Metab Sci [en línea]. 2021 Jun [citado 6 Jul 2021];3:2666-396. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S266639612100008X>
  16. Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel S, Auchus RJ, Chang RJ, Codner E, et al. An international consortium update: pathophysiology, diagnosis, and treatment of polycystic ovarian syndrome in adolescence. Horm Res Paediatr [en línea]. 2017 Dic [citado 22 Feb 2022];88(6):371-95. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/479371>
  17. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. Endocr Rev [en línea]. 2016 Oct [citado 11 Mar 2022];37(5):467-520. Disponible en: <https://academic.oup.com/edrv/article/37/5/467/2567094>
  18. Rodríguez Flores M. Síndrome de ovario poliquístico: el enfoque del internista. Med Interna México [en línea]. 2012 Feb [citado 22 Feb 2022];28(1):47-56. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2012/mim121h.pdf>
  19. Feldman Witchel S, Oberfield SE, Peña AS. Mini-review polycystic ovary syndrome: pathophysiology, presentation, and treatment with emphasis on adolescent girls. J Endocr Soc [en línea]. 2019 Ago [citado 2 Mar 2022];3(8):1545-73. Disponible en: <https://academic.oup.com/jes/article/3/8/1545/5518341>
  20. Gómez-Chang E, Larrea F, Martínez-Montes F. Vías de señalización asociadas a la esteroidogénesis. Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas [en línea]. 2012 Jun [citado 24 Feb 2022];15(1):24-36. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1405-888X2012000100003&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-888X2012000100003&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
  21. Silva VR. Síndrome de ovario poliquístico e infertilidad. Revista Médica Clínica Las Condes [en línea]. 2010 Abr [citado 28 Feb 2022];21(3):387-96. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864010705496>
  22. Candia FA. Fisiopatología del síndrome de ovario poliquístico. Rev Obs Ginecol Venez [en línea]. 2016 [citado 22 Feb 2022];76(1):S17-S24. Disponible en: <http://ve.scielo.org/pdf/og/v76s1/art05.pdf>
  23. Coutinho EA, Kauffman AS. The role of the brain in the pathogenesis and physiology of polycystic ovary syndrome (PCOS). Med Sci. [en línea]. 2019 Ago 2 [citado 24 Feb 2022];7(8):1-16. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31382541/>
  24. Bednarska S, Siejka A. The pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome: What's new? Adv Clin Exp Med. [en línea]. 2017 [citado 27 Feb 2022];26(2):359-67. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28791858/>
  25. Pérez Rojas JM, Maroto Fernandez KE. Síndrome de ovarios poliquísticos–Polycysticovarysyndrome (PCOS). Medleg Costa Rica [en línea]. 2018 Mar [citado 23 Feb 2022];35(1):94-101. Disponible en: [https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1409-00152018000100094#:~:text=El%20síndrome%20de%20ovarios%20poliquísticos,anovulación%20C%20hiperandrogenismo%20y%20ovarios%20poliquísticos](https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152018000100094#:~:text=El%20síndrome%20de%20ovarios%20poliquísticos,anovulación%20C%20hiperandrogenismo%20y%20ovarios%20poliquísticos)

26. Subuyuj GAC. Características epidemiológicas, clínicas y terapéuticas de las pacientes con diagnóstico de ovario poliquístico [tesis Médico y cirujano en línea]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2012. [citado 8 Ago 2021] Disponible en: [http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05\\_8910.pdf](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_8910.pdf)
27. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. Clin Epidemiol Dovepress [en línea]. 2014 [citado 3 Oct 2021];6:13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3872139/>
28. Ding T, Baio G, Hardiman PJ, Petersen I, Sammon C. Diagnosis and management of polycystic ovary syndrome in the UK (2004–2014): a retrospective cohort study. BMJ Open [en línea]. 2016 Jul [citado 22 Mar 2022];6(7):1-8. Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/content/6/7/e012461>
29. De Leo V, Musacchio MC, Cappelli V, Massaro MG, Morgante G, Petraglia F. Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update. Reprod Biol Endocrinol [en línea]. 2016 Jul 16 [citado 5 Feb 2022];14(38):1-17. Disponible en: <https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12958-016-0173-x>
30. Escalante Agreda EA. Caracterización clínica y bioquímica de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico [tesis Maestría en línea]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas, Escuela de Estudios de Postgrado; 2018 Ene [citado 26 Abr 2021]. Disponible en: [http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05\\_10727.pdf](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_10727.pdf)
31. Tehrani FR, Simbar M, Tohidi M, Hosseinpanah F, Azizi F. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample of iranian population: Iranian PCOS prevalence study. Reprod Biol Endocrinol [en línea]. 2011 Mar 25 [citado 25 Feb 2022];9(39):7. Disponible en: <http://www.rbej.com/content/9/1/39>
32. Singh S, Best C, Dunn S, Leyland N, Wolfman WL, Wolfman W, et al. Abnormal uterine bleeding in pre-menopausal women. J Obstet Gynaecol Canada [en línea]. 2013 Mayo [citado 9 Mar 2022];35(5):473-5. Disponible en: <http://www.jogc.com/article/S1701216315309397/fulltext>
33. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. American association of clinical endocrinologists, american college of endocrinology, and androgen excess and pcos society disease state clinical review: Guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome - Part 2. Endocr Pract [en línea]. 2015 Dic [citado 10 Mar 2022];21(12):1415-26. Disponible en: <https://zums.ac.ir/files/metabolic/files/32.pdf>
34. Fux Otta C. Evaluación de parámetros endócrinometabólicos en los nuevos fenotipos diagnósticos de pacientes con síndrome de ovario poliquístico [tesis Doctoral en línea]. Córdoba: Universidad Nacional de Córdoba, Departamento de Endocrinología y Diabetes; 2012 [citado 9 Mar 2022]. Disponible en: [http://lildbi.fcm.unc.edu.ar/lildbi/tesis/fux\\_otta\\_carolina.pdf](http://lildbi.fcm.unc.edu.ar/lildbi/tesis/fux_otta_carolina.pdf)
35. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. BMC Med [en línea]. 2010 Jun 30 [citado 28 Sep 2021];8(1):1-10. Disponible en: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-8-41>
36. Diamanti-Kandarakis E, Christakou C, Marinakis E. Phenotypes and environmental factors: Their influence in PCOS. Curr Pharm Des [en línea]. 2012 [citado 12 Jun 2021];18(3):270-82. Disponible en: <http://www.eurekaselect.com/article/21232>
37. Farrell K, Antoni MH. Insulin resistance, obesity, inflammation, and depression in polycystic ovary syndrome: Biobehavioral mechanisms and interventions. Fertil Steril [en línea]. 2010 Oct [citado 11 Mar 2022];94(5):1565-74. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20471009/>

38. Bode D, Seehusen DA, Baird D. Hirsutism in women. Am Fam Physician [en línea]. 2012 [citado 28 Feb 2022];85(4):373-80. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22335316/>
39. Keen MA, Shah IH, Sheikh G. Cutaneous manifestations of polycystic ovary syndrome: a cross-sectional clinical study. Indian Dermatol Online J. [en línea]. 2017 Mar-Abr [citado 28 Feb 2022];8(2):104. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5372429/>
40. Hoeger KM, Oberfield SE. Do women with PCOS have a unique predisposition to obesity? Fertil Steril [en línea]. 2012 Ene 1 [citado 9 Mar 2022];97(1):13-7. Disponible en: <http://www.fertstert.org/article/S0015028211028020/fulltext>
41. Hoeger KM, Dokras A, Piltonen T. Update on PCOS: consequences, challenges, and guiding treatment. J Clin Endocrinol Metab [en línea]. 2021 Mar 8 [citado 9 Mar 2022];106(3):E1071-83. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33211867/>
42. Ancheta González MMJ. Síndrome de ovario poliquístico y sus manifestaciones clínicas [tesis Maestría en línea]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas, Escuela de Estudios de Postgrado; 2017 Jul [citado 20 Mayo 2021]. Disponible en: [http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05\\_10569.pdf](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_10569.pdf)
43. Carmina E, Azziz R, Bergfeld W, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Huddleston H, et al. Female pattern hair loss and androgen excess: A report from the multidisciplinary androgen excess and PCOS committee. J Clin Endocrinol Metab [en línea]. 2019 Feb 20 [citado 27 Ene 2022];104:2875-91. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/104/7/2875/5342938>
44. Rivera R, Guerra-Tapia A. Manejo de la alopecia androgenética en mujeres posmenopáusicas. Actas Dermosifiliogr [en línea]. 2008 Mayo [citado 13 Mar 2022];99(4):257-61. Disponible en: <http://www.actasdermo.org/es-manejo-alopecia-androgenetica-mujeres-posmenopausicas-articulo-S0001731008746738>
45. Leal Canosa L, Rojas Torrijos M. Síndrome del ovario poliquístico y piel. Piel [en línea]. 2016 Ago [citado 10 Mar 2022];31(7):485-95. Disponible en: <https://coek.info/pdf-sindrome-del-ovario-poliquistico-y-piel-.html>
46. Kaur S, Gupta SK, Juneja SK, Kaur S, Rani M. Study of cutaneous manifestations of polycystic ovarian syndrome. Int J Reprod Contraception, Obstet Gynecol [en línea]. 2020 Mar [citado 10 Mar 2022];9(4):1627-31. Disponible en: <https://www.ijrcog.org/index.php/ijrcog/article/view/8069>
47. Schmidt TH, Khanijow K, Cedars MI, et al. Cutaneous findings and systemic associations in women with polycystic ovary syndrome. JAMA Dermatol [en línea]. 2016 Abr [citado 10 Mar 2022];152(4):391-398. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2475013>
48. Silva CR, Lilue de Sáez M. Diagnóstico ecográfico de ovario poliquístico. Rev Venez Endocrinol Metab [en línea]. 2007 Oct [citado 9 Mar 2022];5(3):28-31. Disponible en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1690-31102007000300007&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102007000300007&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
49. Williams T, Mortada R, Porter S. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome. Am Fam Physician [en línea]. 2016 Jul 15 [citado 9 Mar 2022];94(2):106-113. Disponible en: <https://www.aafp.org/afp/2016/0715/p106.html>
50. Del Castillo Tirado FJ, Martínez Ortega AJ, Del Castillo Tirado RA. Guía de práctica clínica de síndrome de ovario poliquístico. Arch Med [en línea]. 2014 [citado 1 Mar 2022];10(2;3):14. Disponible en: <https://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/gua-de-prctica-clnica-de-sndrome-de-ovario-poliquistico.pdf>
51. Echiburú B, Ladrón de Guevara A, Pereira C, Pérez C, Michael P. Clasificación de los fenotipos de síndrome de ovario poliquístico de acuerdo a los criterios de Rotterdam: ¿una condición estática o variable? Rev méd Chile [en línea]. 2014 Ago [citado 9 Mar 2022];



- 2022];142(8). Disponible en: [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872014000800003](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872014000800003)
52. Özdemir S, Özdemir M, Gökemli H, et al. Specific dermatologic features of the polycystic ovary syndrome and its association with biochemical markers of the metabolic syndrome and hyperandrogenism. *Acta Obstetrica et Gynecol Scandinavica* [en línea]. 2010 [citado 9 Mar 2022]; 89:2, 199-204. Disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.3109/00016340903353284>
  53. de Medeiros SF, Yamamoto MMW, Souto de Medeiros MA, et al. Changes in clinical and biochemical characteristics of polycystic ovary syndrome with advancing age. *Endocrine Connections* [en línea]. 2020 Feb [citado 11 Mar 2022]; 9(2):74-89. Disponible en: <https://ec.bioscientifica.com/view/journals/ec/9/2/EC-19-0496.xml>
  54. Wang F, Pan J, Zhu Y, Hardiman PJ. American, european, and chinese practice guidelines or consensus of polycystic ovary syndrome: a comparative analysis. *Zhejiang Univ-Sci B* [en línea]. 2018 Mayo 15 [citado 23 Mar 2022];19(5):354-63. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1631/jzus.B1700074>
  55. Timms P, Pinto C. La terapia cognitivo-conductual(TCC)[en línea]. España:Sociedad Española de Psiquiatría; 2008 [citado 11 Mar 2022]. Disponible en: [https://www.sepsiq.org/file/Royal/LA TERAPIA COGNITIVO-CONDUCTUAL.pdf](https://www.sepsiq.org/file/Royal/LA%20TERAPIA%20COGNITIVO-CONDUCTUAL.pdf)
  56. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* [en línea]. 2018 Jul 19 [citado 26 Abr 2021];110(3):364-79. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30033227/>
  57. Cooney LG, Milman LW, Hantsoo L, Kornfield S, Sammel MD, Allison KC, et al. Cognitive-behavioral therapy improves weight loss and quality of life in women with polycystic ovary syndrome: a pilot randomized clinical trial. *Fertil Steril* [en línea]. 2018 Jul 1 [citado 1 Oct 2021];110:161-171.e1. Disponible en: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(18\)30283-8/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(18)30283-8/fulltext)
  58. Jiskoot G, Dietz De Loos A, Beerthuisen A, Reinier T, Busschbach J, Laven J. Long-term effects of a three-component lifestyle intervention on emotional well-being in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a secondary analysis of a randomized controlled trial. *PLOS One* [en línea]. 2020 Jun 1 [citado 3 Oct 2021]; Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0233876>
  59. Abdollahi L, Mirghafourvand M, Babapour JK, Mohammadi M. Effectiveness of cognitive-behavioral therapy (CBT) in improving the quality of life and psychological fatigue in women with polycystic ovarian syndrome: a randomized controlled clinical trial. *J Psychosom Obstet Gynaecol* [en línea]. 2019 Dic [citado 2 Oct 2021];40(4):283-93. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30175648/>
  60. Hohl A, Ronsoni MF, de Oliveira M. Hirsutism: diagnosis and treatment. *Arq Bras Endocrinol Metab* [en línea]. 2014 Mar [citado 11 Mar 2022];58(2):97-107. Disponible en: <http://www.scielo.br/j/abem/a/t5GTmpRNGJ7nDzYkqwtmPL/abstract/?lang=en>
  61. Loriaux DL. An approach to the patient with hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab*. [en línea]. 2012 Sep [citado 11 Mar 2022];97(9):2957-68. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22962669/>
  62. Pasquali R, Gambineri A. Therapy of endocrine disease: treatment of hirsutism in the polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* [en línea]. 2014 Feb [citado 11 Mar 2022];170(2):R75-90. Disponible en: <https://eje.bioscientifica.com/view/journals/eje/170/2/R75.xml>
  63. Agrawal NK. Management of hirsutism. *Indian J Endocrinol Metab* [en línea]. 2013 Oct [citado 11 Mar 2022];17(Sup1):S77–S82. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3830374/>



64. Martin KA, Rox Anderson R, Jeffrey Chang R, Ehrmann DA, Lobo RA, Hassan Murad M, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society. *J Clin Endocrinol Metab* [en línea]. 2018 Abr 1 [citado 11 Mar 2022];103(4):1233-57. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29522147/>
65. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P, et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the androgen excess and polycystic ovary syndrome society. *Hum Reprod Update* [en línea]. 2012 [citado 11 Mar 2022];18(2):146-70. Disponible en: <https://academic.oup.com/humupd/article/18/2/146/618266>
66. Harris K, Ferguson J, Hills S. A comparative study of hair removal at an NHS hospital: Luminette intense pulsed light versus electrolysis. *J Dermatolog Treat* [en línea]. 2014 Apr [citado 11 Mar 2022];25(2):169-73. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22880984/>
67. Hager M, Nouri K, Imhof M, Egarter C, Ott J. The impact of a standardized micronutrient supplementation on PCOS-typical parameters: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* [en línea]. 2019 Ago [citado 14 Mar 2022];300(2):455-60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31101977/>
68. Yang K, Zeng L, Bao T, Ge J. Effectiveness of omega-3 fatty acid for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol* [en línea]. 2018 Mar 27 [citado 17 Mar 2022];16(1). Disponible en: <https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12958-018-0346-x>
69. Khani B, Mardanian F, Fesharaki SJ. Omega-3 supplementation effects on polycystic ovary syndrome symptoms and metabolic syndrome. *J Res Med Sci* [en línea] 2017 [citado 14 Mar 2022];22:64. Disponible en: <https://www.imsjournal.net/text.asp?2017/22/1/64/207293>
70. Kalra B, Kalra S, Sharma JB. The inositols and polycystic ovary syndrome. *Indian J Endocrinol Metab* [en línea]. 2016 Sep [citado 17 Mar 2022];20(5):720-24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5040057/>
71. Wojciechowska A, Osowski A, Jóźwik M, Górecki R, Rynkiewicz A, Wojtkiewicz J. Inositols' importance in the improvement of the endocrine–metabolic profile in PCOS. *Int. J Mol Sci* [en línea]. 2019 Nov 18 [citado 11 Mar 2022];20(22):5787. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/22/5787/htm>
72. Carmona-Ruiz I, Saucedo-de-la-Llata E, Moraga-Sánchez M, Romeu-Sarrió A. Mioinositol en combinación con D-chiro-inositol: resultados preliminares en el tratamiento de primera línea de pacientes con síndrome de ovario poliquístico. *Ginecol. obstet. Méx.* [en línea]. 2017 Mar [citado 14 Mar 2022];85(3):141-51. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0300-90412017000300141&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0300-90412017000300141&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
73. Matheson E, Bain J. Hirsutism in Women. *Am Fam Physician* [en línea]. 2019 Ago 1 [citado 11 Mar 2022];100(3):168-75. Disponible en: <https://www.aafp.org/afp/2019/0801/p168.html>
74. Leal Osuna SE, Gonzalez Gutierrez J, Inigo Gomez K, et al. Hirsutism. En: Katoulis AC, Ionnide D, Rigopoulos D, editores. *Hair Disorders: Diagnosis and Management*. Florida, Estados Unidos;CRCPress; 2021. Capítulo 21.p. 152-7.
75. Requena C, Llobart B. Anticonceptivos orales en dermatología. *Actas Dermosifiliogr* [en línea]. 2020 Jun [citado 20 Mar 2022];111(5):351-6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001731020300557>
76. Yaremenko, F. Anticonceptivos hormonales. *Rev Obstet Ginecol Venez* [en línea]. 2016 [citado 12 Mar 2022];76(Supl1):S85-S88. Disponible en: <http://ve.scielo.org/pdf/og/v76s1/art14.pdf>

77. Rashid R, Mir SA, Kareem O, Ali T, Ara R, Malik A, et al. Polycystic ovarian syndrome current pharmaco therapy and clinical implications. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology* [en línea]. 2022 Ene 1 [citado 16 Mar 2022];61(1):40–50. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1028455921003132?via%3Dihub>
78. Gainer S, Sharma B. Update on management of polycystic ovarian syndrome for dermatologists. *Indian Dermatol Online J* [en línea]. 2019 Mar-Abr [citado 11 Mar 2022];10(2):97-105. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6434760/>
79. Ezech U, Huang A, Landay M, Azziz R. Long-term response of hirsutism and other hyperandrogenic symptoms to combination therapy in polycystic ovary syndrome. *J Women's Heal* [en línea]. 2018 Jul 1 [citado 12 Mar 2022];27(7):892-902. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/jwh.2017.6833>
80. Jin P, Xie Y. Treatment strategies for women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* [en línea]. 2017 Oct 31 [citado 20 Mar 2022];34(4):272-7. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09513590.2017.1395841?journalCode=igyi20>
81. Ganje MA, Khurana ML, Nisar S, et al. Improved efficacy of low-dose spironolactone and metformin combination than either drug alone in the management of women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a six-month, open-label randomized study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* [en línea]. 2013 [citado 10 Mar 2022]; 98(9), 3599–3607. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23846820/>
82. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. American association of clinical endocrinologists, american college of endocrinology, and androgen excess and PCOS society disease state clinical review: Guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome - Part 1. *Endocr Pract* [en línea]. 2015 Nov [citado 10 Mar 2022];21(11):1291-300. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26509855/>
83. Che X, Chen Z, Liu M, Mo Z. Dietary interventions: a promising treatment for polycystic ovary syndrome. *Ann Nutr Metab* [en línea]. 2021 Dic [citado 14 Mar 2022];77(6):313-23. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/519302>
84. Moran LJ, Ko H, Misso M, Marsh K, Noakes M, Talbot M, et al. Dietary composition in the treatment of polycystic ovary syndrome: a systematic review to inform evidence-based guidelines. *Human Reproduction Update* [en línea]. 2013 Sept-Oct [citado 14 Mar 2022];19(5):432-432. Disponible en: <https://academic.oup.com/humupd/article/19/5/432/611716>
85. Barrea L, Arnone A, Annunziata G, Muscogiuri G, Laudisio D, Salzano C, et al. Adherence to the mediterranean diet, dietary patterns and body composition in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Nutrients* [en línea]. 2019 Sep 23 [citado 14 Mar 2022];11(10). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31547562/>
86. Muscogiuri G, Palomba S, Laganà A, Orio F. Current insights into inositol isoforms, mediterranean and ketogenic diets for polycystic ovary syndrome: from bench to bedside. *Curr Pharm Des* [en línea]. 2016 [citado 14 Mar 2022];22(36):5554-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27510483/>
87. Pérez Kast RC, Castro Cortez HD, Lozano Tavares A, Arreguín Coronado A, Urías Orona V, Castro García H. Dieta cetogénica como alternativa en el tratamiento de la obesidad. *Rev Salud Pública y Nutr* [en línea]. 2021 Jul-Sep [citado 14 Mar 2022];20(3):46-57. Disponible en: <https://respyn.uanl.mx/index.php/respyn/article/view/597>
88. Moreno-Sepúlveda J, Capponi M. Dieta baja en carbohidratos y dieta cetogénica: impacto en enfermedades metabólicas y reproductivas. *Rev méd Chile* [en línea]. 2020 Nov [citado 14 Mar 2022];148(11):1630-9. Disponible en:

- [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872020001101630&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872020001101630&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
89. 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* [en línea]. 2020 Feb 27 [citado 14 Mar 2022];18(104):1-11. Disponible en: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-020-02277-0>
  90. Challa HJ, Ameer MA, Uppaluri KR. DASH diet to stop hypertension[en línea]. Treasure Island, FL: StatPearl;2022 [citado 14 Mar 2022].Disponible en: <https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/38838>
  91. Azadi-Yazdi M, Karimi-Zarchi M, Salehi-Abargouei A, Fallahzadeh H, Nadjarzadeh A. Effects of dietary approach to stop hypertension diet on androgens, antioxidant status and body composition in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: a randomised controlled trial. *J Hum Nutr Diet* [en línea]. 2017 Jun [citado 14 Mar 2022];30(3):275-83. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28466507/>
  92. Cutler DA, Pride SM, Cheung AP. Low intakes of dietary fiber and magnesium are associated with insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome: a cohort study. *Food Sci Nutr* [en línea]. 2019 Feb 27 [citado 14 Mar 2022];7(4):1426-37. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31024716/>
  93. Egan N, Read A, Riley P, Atiomo W. Evaluating compliance to a low glycaemic index (GI) diet in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *BMC Res Notes* [en línea]. 2011 Mar 8 [citado 14 Mar 2022];4(53):1-7. Disponible en: <https://bmcresnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-0500-4-53>
  94. Shishehgar F, Mirmiran P, Rahmati M, Tohidi M, Ramezani Tehrani F. Does a restricted energy low glycemic index diet have a different effect on overweight women with or without polycystic ovary syndrome? *BMC Endocr Disord* [en línea]. 2019 Sep 2 [citado 14 Mar 2022];19(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31477085/>
  95. Papavasiliou K, Papakonstantinou E. Nutritional support and dietary interventions for women with polycystic ovary syndrome. *Nutr Diet Suppl* [en línea]. 2017 Sep 6 [citado 14 Mar 2022];9:63-85. Disponible en: <https://www.dovepress.com/nutritional-support-and-dietary-interventions-for-women-with-polycysti-peer-reviewed-fulltext-article-NDS>
  96. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [en línea]. 2013 Dic 1 [citado 11 Mar 2022];98(12):4565-92. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/98/12/4565/2833703>
  97. Dutkowska A, Konieczna A, Breska-Kruszewska J, Sendrakowska M, Kowalska I, Rachoń D. Recommendations on non-pharmacological interventions in women with PCOS to reduce body weight and improve metabolic disorders. *Endokrynol Pol* [en línea]. 2019 Abr 30 [citado 5 Feb 2022];70(2):198-212. Disponible en: [https://journals.viamedica.pl/endokrynologia\\_polska/article/view/EP.a2019.0006](https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/view/EP.a2019.0006)
  98. Wright PJ, Corbett CL, Pinto BM, Dawson RM, Wirth MD. The impact of exercise perceptions and depressive symptoms on polycystic ovary syndrome-specific health-related quality of life. *Women's Health (Lond)* [en línea]. 2021 Ene-Dic [citado 11 Mar 2022];17:1-10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34913389/>
  99. Lin AW, Kazemi M, Jarrett BY, Brink H, Vanden, Hoeger KM, Spandorfer SD, et al. Dietary and physical activity behaviors in women with polycystic ovary syndrome per the new international evidence-based guideline. *Nutrients* [en línea]. 2019 Nov 8 [citado 9 Mar 2022];11(11). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31717369/>
  100. Huérffano T, Ortiz M. Tratamiento no farmacológico del síndrome de ovario poliquístico: modificación del estilo de vida: ejercicio y nutrición. *Rev Obstet Ginecol Venez* [en línea].

- 2016 [citado 4 Feb 2022];76(Supl1):S74-5. Disponible en: <http://ve.scielo.org/pdf/og/v76s1/art12.pdf>
101. De Lima Nunes R, Dos Santos IK, Cobucci RN, Pichini GS, Soares GM, De Oliveira Maranhão TM, et al. Lifestyle interventions and quality of life for women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis protocol. *Medicine* [en línea]. 2019 Dic [citado 13 Mar 2022];98(50):1-6. Disponible en: [https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2019/12130/Lifestyle\\_interventions\\_and\\_quality\\_of\\_life\\_for.62.aspx](https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2019/12130/Lifestyle_interventions_and_quality_of_life_for.62.aspx)
  102. Sanchez-Garrido MA, Tena-Sempere M. Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies. *Mol Metab* [en línea]. 2020 Mayo [citado 10 Mar 2022];35:1-16. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32244180/>
  103. McCartney CR, Marshall JC. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* [en línea]. 2016 Jul 7 [citado 26 Abr 2021];375(1):54-64. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5301909/>
  104. Kim CH, Chon SJ, Lee SH. Effects of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome compared to metformin only or metformin addition: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* [en línea]. 2020 Mayo 8 [citado 15 Mar 2022];10(1):1-13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32385376/>
  105. Velija-Ašimi Z. Evaluation of endocrine changes in women with the polycystic ovary syndrome during metformin treatment. *Bosn J Basic MedSci* [en línea]. 2013 Ago [citado 11 Mar 2022];13(3):180-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4333980/>
  106. Traub ML. Assessing and treating insulin resistance in women with polycystic ovarian syndrome. *World J Diabetes* [en línea]. 2011 Mar 15 [citado 14 Mar 2022];2(3):33-40. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21537458>
  107. Du Q, Wang Y-J. Comparative efficacy of thiazolidinediones and metformin for polycystic ovary syndrome. *Saudi Med J* [en línea]. 2012 Sep [citado 16 Mar 2022];33(9):954-61. Disponible en: <https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.936.4504&rep=rep1&type=pdf>
  108. Duleba AJ. Medical management of metabolic dysfunction in PCOS. *Steroids* [en línea]. 2012 Mar 10 [citado 18 Mar 2022];77(4):306-11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22182833/>
  109. Xu Y, Wu Y, Huang Q. Comparison of the effect between pioglitazone and metformin in treating patients with PCOS: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* [en línea]. 2017 Oct [citado 16 Mar 2022];296(4):661-77. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28770353/>
  110. Romualdi D, Versace V, Lanzzone A. What is new in the landscape of insulin-sensitizing agents for polycystic ovary syndrome treatment. *Ther Adv Reprod Health* [en línea]. 2020 Feb 27 [citado 16 Mar 2022];14:1-11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32435760>
  111. Abdalla MA, Deshmukh H, Atkin S, Sathyapalan T. A review of therapeutic options for managing the metabolic aspects of polycystic ovary syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab* [en línea]. 2020 [citado 16 Mar 2022];11:1-19. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7338645/>
  112. Lyu X, Lyu T, Wang X, Zhu H, Pan H, Wang L, et al. The antiobesity effect of GLP-1 receptor agonists alone or in combination with metformin in overweight /obese women with polycystic ovary syndrome: asystematic review and meta-analysis. *International Journal of Endocrinology* [en línea]. 2021 Feb 15 [citado 16 Mar 2022];1-11. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/ije/2021/6616693/>



113. Cassidy-Vu L, Joe E, Kirk JK. Role of statin drugs for polycystic ovary syndrome. *J Family Reprod Health* [en línea]. 2016 Dic [citado 17 Mar 2022];10(4):165-175. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5440815/>
114. Liu Y, Shao Y, Xie J, Chen L, Zhu G. The efficacy and safety of metformin combined with simvastatin in the treatment of polycystic ovary syndrome: a meta-analysis and systematic review. *Medicine* [en línea]. 2021 Ago 6 [citado 17 Mar 2022];100(31):1-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8341345/>
115. Fraison E, Kostova E, Moran LJ, Bilal S, Ee CC, Venetis C, et al. Metformin versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism, acne, and menstrual pattern in polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* [en línea]. 2020 Ago 13 [citado 17 Mar 2022];(8):1-219. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC7437400/>
116. Silvestris E, Lovero D, Palmirotta R. Nutrition and female fertility: an interdependent correlation. *Front Endocrinol* [en línea]. 2019 Jun 7 [citado 18 Mar 2022];10(346):1-13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31231310/>
117. Ornstein RM, Copperman NM, Jacobson MS. Effect of weight loss on menstrual function in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol* [en línea]. 2011 Mar 21 [citado 18 Mar 2022];24(3):161-5. Disponible en: [https://www.jpagonline.org/article/S1083-3188\(11\)00003-9/fulltext](https://www.jpagonline.org/article/S1083-3188(11)00003-9/fulltext)
118. Marzouk TM, Sayed Ahmed WA. Effect of dietary weight loss on menstrual regularity in obese young adult women with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol* [en línea]. 2015 Dic 1 [citado 18 Mar 2022];28(6):457-61. Disponible en: [https://www.jpagonline.org/article/S1083-3188\(15\)00003-0/fulltext](https://www.jpagonline.org/article/S1083-3188(15)00003-0/fulltext)
119. Shang Y, Zhou H, He R, Lu W. Dietary modification for reproductive health in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Frontendocrinol* [en línea]. 2021 Nov 1 [citado 18 Mar 2022];12:1-15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC8591222/>
120. Gaskins AJ, Chavarro JE. Diet and fertility: a review. *Am J Obstet Gynecol* [en línea]. 2018 Abr [citado 18 Mar 2022];218(4):379-89. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC5826784/>
121. Laganà AS, Rossetti P, Buscema M, La Vignera S, Condorelli RA, Gullo G, et al. Metabolism and ovarian function in PCOS women: atherapeutic approach with inositols. *International Journal of Endocrinology* [en línea]. 2016 Ago 4 [citado 18 Mar 2022];1-9. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/ije/2016/6306410/>
122. Gaskins AJ, Nassan FL, Chiu YH, Arvizu M, Williams PL, Keller MG, et al. Dietary patterns and outcomes of assisted reproduction. *Am J Obstet Gynecol* [en línea]. 2019 Jun [citado 18 Mar 2022];220(6):567.e1-567.e18. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30742825/>
123. Smithson DS, Vause TDR, Cheung AP. No. 362-Ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Canada* [en línea]. 2018 Jul 1 [citado 18 Mar 2022];40(7):978-87. Disponible en: [https://www.jogc.com/article/S1701-2163\(17\)31217-3/fulltext](https://www.jogc.com/article/S1701-2163(17)31217-3/fulltext)
124. 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* [en línea]. 2022 Ene 6 [citado 16 Mar 2022];23(2):1-33. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/2/583>
125. Lim CED, Wong WSF. Current evidence of acupuncture on polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol* [en línea]. 2010 Jun [citado 23 Oct 2021];26(6):473-8. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007689.pub4/full>
126. Liao Z, Fan H, Fan H, Chen X. Acupuncture for polycystic ovary syndrome: an overview of a protocol for systematic reviews and meta analyses. *Medicine* [en línea]. 2021 Ene 22

- [citado 18 Mar 2022];100(3):1-4. Disponible en: [https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2021/01220/Acupuncture\\_for\\_polycystic\\_ovary\\_syndrome\\_An.120.aspx](https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2021/01220/Acupuncture_for_polycystic_ovary_syndrome_An.120.aspx)
127. Jo J, Lee YJ, Lee H. Acupuncture for polycystic ovarian syndrome. *Medicine* [en línea]. 2017 Jun [citado 18 Mar 2022];96(23):1-10. Disponible en: [https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2017/06090/Acupuncture\\_for\\_polycystic\\_ovarian\\_syndrome\\_A.18.aspx](https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2017/06090/Acupuncture_for_polycystic_ovarian_syndrome_A.18.aspx)
  128. Wu J, Chen D, Liu N. Effectiveness of acupuncture in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine* [en línea]. 2020 Mayo 29 [citado 18 Mar 2022];99(22):1-10. Disponible en: [https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2020/05290/Effectiveness\\_of\\_acupuncture\\_in\\_polycystic\\_ovary.93.aspx](https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2020/05290/Effectiveness_of_acupuncture_in_polycystic_ovary.93.aspx)
  129. Zarnowski Gutiérrez A, Salazar Santizo A. Síndrome de ovario poliquístico. *Rev Medica Sinerg* [en línea]. 2022 Ene 1 [citado 20 Mar 2022];7(1):e748-e748. Disponible en: <https://www.revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/748>
  130. Stewart M, Chaar B, Bateson D. Combined oral contraceptives. *O&G Magazine* [en línea]. 2018 [citado 20 Mar 2022];16(2):1-17. Disponible en: <https://www.fpnsw.org.au/sites/default/files/assets/cocp.pdf>
  131. Organización Mundial de la Salud. Recomendaciones sobre prácticas seleccionadas para el uso de anticonceptivos [en línea]. Suiza; OMS; 2018 [citado 20 Mar 2022]. 1-75. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259814/9789243565408-spa.pdf;jsessionid=4F129BEA624D2730A87517AA39EFFF73?sequence=1>
  132. Barbieri RL, Ehrmann DA. Treatment of polycystic ovary syndrome in adults. [en línea]. Waltham, MA: UpToDate; 2020 [citado 26 Jul 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-polycystic-ovary-syndrome-in-adults/print>
  133. Vásquez-Awad D, Ospino AM. Anticonceptivos orales combinados. *Ginecol Obs Mex* [en línea]. 2020 [citado 28 Mar 2022];88(Supl1):S13-S31. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsbmex/gom-2020/goms201d.pdf>
  134. Teede H, Tassone EC, Piltonen T, Malhotra J, Mol BW, Peña A, et al. Effect of the combined oral contraceptive pill and/or metformin in the management of polycystic ovary syndrome: a systematic review with meta-analyses. *Clin Endocrinol* [en línea]. 2019 Oct [citado 20 Mar 2022];91(4):479-89. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31087796/>
  135. Casper RF, Mitwally MFM. Use of the aromatase inhibitor letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome. *Clin Obstet Gynecol* [en línea]. 2011 Dic [citado 20 Mar 2022];54(4):685-95. Disponible en: [https://journals.lww.com/clinicalobgyn/Abstract/2011/12000/Use\\_of\\_the\\_Aromatase\\_Inhib\\_Letrozole\\_for.19.aspx](https://journals.lww.com/clinicalobgyn/Abstract/2011/12000/Use_of_the_Aromatase_Inhib_Letrozole_for.19.aspx)
  136. Pavone ME, Bulun SE. Clinical review: the use of aromatase inhibitors for ovulation induction and superovulation. *J Clin Endocrinol Metab* [en línea]. 2013 Mayo [citado 20 Mar 2022];98(5):1838-44. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23585659/>
  137. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P, et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. [en línea]. 2014 Jul 10 [citado 20 Mar 2022];371(2):119-29. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC4175743/>
  138. Rahmani E, Ahmadi S, Motamed N, Maneshi H. Dosage optimization for letrozole treatment in clomiphene-resistant patients with polycystic ovary syndrome: a prospective interventional study. *Obstet Gynecol Int* [en línea]. 2012 [citado 20 Mar 2022];1-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC3265112/>
  139. Mejia RB, Summers KM, Kresowik JD, Van Voorhis BJ. A randomized controlled trial of combination letrozole and clomiphene citrate or letrozole alone for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* [en línea]. 2019 Ene 22 [citado 21 Mar

- 2022];111(1):E571-E578. Disponible en: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(18\)32225-8/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(18)32225-8/fulltext)
140. Takasaki A, Tamura I, Okada-Hayashi M, Orita T, Tanabe M, Maruyama S, et al. Usefulness of intermittent clomiphene citrate treatment for women with polycystic ovarian syndrome that is resistant to standard clomiphene citrate treatment. *Reprod Med Biol* [en línea]. 2018 Jul 6 [citado 20 Mar 2022];17(4):454-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30377399/>
  141. Guang HJ, Li F, Shi J. Letrozole for patients with polycystic ovary syndrome: a retrospective study. *Medicine* [en línea]. 2018 Nov [citado 20 Mar 2022];97(44):1-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC6221580/>
  142. Wang L, Lv S, Li F, Bai E, Yang X. Letrozole versus clomiphene citrate and natural cycle: endometrial receptivity during implantation window in women with polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol* [en línea]. 2021 Ene 18 [citado 20 Mar 2022];11:1-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33537000/>
  143. Committee of the American Society for Reproductive Medicine P, Penzias A, Bendikson K, Butts MSCE S, Coutifaris C, Falcone T, et al. Role of metformin for ovulation induction in infertile patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a guideline. *Fertil Steril* [en línea]. 2017 Sep 1 [citado 18 Mar 2022];108(3):426-41. Disponible en: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(17\)30485-5/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(17)30485-5/fulltext)
  144. Costello MF, Garad RM, Hart R, Homer H, Johnson L, Jordan C, et al. A review of second- and third-line infertility treatments and supporting evidence in women with polycystic ovary syndrome. *Med Sci* [en línea]. 2019 Jun 26 [citado 21 Mar 2022];7(75):1-11. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-3271/7/7/75/htm>

## ANEXOS

### Anexo 1 Matriz consolidativa de descriptores utilizados

Tabla 1. Matriz de datos de buscadores y bases de datos sobre términos utilizados.

Motores de búsqueda	Términos utilizados y operadores lógicos	
	Español	Inglés
Google Scholar  Scirus	Término DeCS: Síndrome de Ovario Poliquístico	Término MeSH: Polycystic ovary syndrome
	Término DeCS: Manejo terapéutico AND SOP	Término MeSH: Drug therapy AND PCOS
	Término DeCS: Tratamiento no farmacológico AND SOP	Término MeSH: Nonpharmacological treatment AND PCOS
	Término DeCS: Modificación estilo de vida AND SOP	Término MeSH: Lifestyle and PCOS
	Término DeCS: Dieta AND suplementación AND SOP	Término MeSH: Diet therapy AND Dietary Supplements AND PCOS
	Término DeCS: Entrenamiento físico AND SOP	Término MeSH: Exercise training AND PCOS
	Término DeCS: Terapia cognitiva-conductual AND SOP	Término MeSH: Cognitive Behavioural Therapy AND PCOS
	Término DeCS: Medicina alternativa AND SOP	Término MeSH: Alternative medicine AND PCOS
	Término DeCS: Acupuntura AND SOP	Término MeSH: Acupuncture AND PCOS



Motores de búsqueda	Términos utilizados y operadores lógicos	
	Español	Inglés
Base de datos	<b>Español</b>	<b>Inglés</b>
Cochrane	Término DeCS: Síndrome de Ovario Poliquístico	Término MeSH: Polycystic ovary syndrome
PubMed		
SciELO	Término DeCS: Manejo terapéutico AND SOP	Término MeSH: Drug therapy AND PCOS
HINARI	Término DeCS: Medicina tradicional AND SOP	Término MeSH: Traditional medicine AND PCOS
EBSCO		
UptoDate	Término DeCS: Estilo de Vida AND SOP	Término MeSH: Lifestyle and PCOS
Medline	Término DeCS: Dietoterapia AND Suplementos dietéticos AND SOP	Término MeSH: Diet therapy AND Dietary Supplements AND PCOS
	Término DeCS: Ejercicio físico AND SOP	Término MeSH: Exercise training AND PCOS
	Término DeCS: Terapia Cognitivo-Conductual AND SOP	Término MeSH: Cognitive Behavioural Therapy AND PCOS
	Término DeCS: Medicina alternativa AND SOP	Término MeSH: Alternative medicine AND PCOS
	Término DeCS: Acupuntura AND SOP	Término MeSH: Acupuncture AND PCOS
Mendeley		Polycystic ovary syndrome  Nonpharmacological treatment  Lifestyle  Alternative medicine

Motores de búsqueda	Términos utilizados y operadores lógicos	
	Español	Inglés
Fuente: Construcción propia.		

## Anexo 2. Matriz consolidativa del tipo de artículos según tipo de estudio

Tabla 2. Matriz del tipo de artículos utilizados según tipo de estudio

Tipo de estudio	Término utilizado	Número de artículos
Artículos utilizados	-	144
Ensayos con asignación aleatoria	<p>"Polycystic Ovary Syndrome/drug therapy"[Mesh] OR "Polycystic Ovary Syndrome/therapy"[Mesh]</p> <p>"Polycystic Ovary Syndrome/therapy"[Mesh]</p> <p>(Alternative medicine) AND "Polycystic Ovary Syndrome/therapy"[Mesh]</p> <p>(Lifestyle) AND "Polycystic Ovary Syndrome"[Mesh]</p> <p>(Diet therapy or supplementation) AND "Polycystic Ovary Syndrome/therapy"[Mesh]</p> <p>(Complementary therapies) AND "Polycystic Ovary Syndrome/therapy"[Mesh]</p> <p>(Exercise training) AND "Polycystic Ovary Syndrome/therapy"[Mesh]</p> <p>(Cognitive behavioural therapy) AND "Polycystic Ovary Syndrome/therapy"[Mesh] AND "Random Allocation"[Mesh]</p>	6
Estudios de cohorte	"Polycystic Ovary Syndrome/drug therapy"[Mesh] OR "Polycystic Ovary Syndrome/therapy"[Mesh] AND "Cohort Studies"[Mesh]	2
Encuestas	"Polycystic Ovary Syndrome/therapy"[Mesh] AND "Surveys and Questionnaires"[Mesh]	6
Transversal descriptivo	<p>"Polycystic Ovary Syndrome/drug therapy"[Mesh] OR "Polycystic Ovary Syndrome/therapy"[Mesh]</p> <p>("Polycystic ovary syndrome/complications"[Mesh] OR "Polycystic</p>	25

Tipo de estudio	Término utilizado	Número de artículos
	Ovary Syndrome/diet therapy"[Mesh] OR "Polycystic Ovary Syndrome/epidemiology"[Mesh] OR "Polycystic Ovary Syndrome/prevention and control"[Mesh] OR "Polycystic Ovary Syndrome/statistics and numerical data"[Mesh] OR "Polycystic Ovary Syndrome/therapy"[Mesh]) AND "Cross-Sectional Studies"[Mesh]	
Casos y controles	<p>"Polycystic Ovary Syndrome/drug therapy"[Mesh] OR "Polycystic Ovary Syndrome/therapy"[Mesh]</p> <p>"Polycystic Ovary Syndrome"[Mesh]</p> <p>(Alternative medicine) AND "Polycystic Ovary Syndrome/therapy"[Mesh] AND "Case-Control Studies"[Mesh]</p>	45
Libros de texto o guías	<p>"Polycystic Ovary Syndrome/drug therapy"[Mesh] OR "Polycystic Ovary Syndrome/therapy"[Mesh]</p> <p>(Lifestyle) AND "Polycystic Ovary Syndrome/therapy"[Mesh] AND "Study Guides as Topic"[Mesh] OR "Textbook" [Publication Type]</p>	10
Revisión bibliográfica	<p>"Polycystic Ovary Syndrome/drug therapy"[Mesh] OR "Polycystic Ovary Syndrome/therapy"[Mesh]</p> <p>"Polycystic Ovary Syndrome"[Mesh]</p> <p>(Alternative medicine) AND "Polycystic Ovary Syndrome/therapy"[Mesh]</p> <p>(Complementary therapies) AND "Polycystic Ovary Syndrome/therapy "[Mesh]</p> <p>(Lifestyle) AND "Polycystic Ovary Syndrome/ therapy "[Mesh]</p> <p>(Alternative medicine or Acupuncture) AND "Polycystic Ovary Syndrome/ therapy "[Mesh] AND "Review Literature as Topic"[Mesh] OR "Review" [Publication Type]</p>	50
Fuente: Construcción propia.		

