

Farmacoterapia y nuevos tratamientos alternativos para el Síndrome de Ovario Poliquístico.

Pharmacotherapy and novel alternative treatments for Polycystic Ovary Syndrome.

Bruno Serrano Arias¹, Adriana Araya Zúñiga², Analaura Ramírez Camacho³, Michelle Mou Keng⁴

¹ Farmacéutico Hospitalario, Hospital Clínica Bíblica San José, San José, Costa Rica.

^{2, 3 y 4} Médico general, Investigador independiente, San José Costa Rica.

Contacto: brunoserranoarias@hotmail.com

RESUMEN

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) representa la enfermedad endocrinológica más frecuente en pacientes femeninas en edad reproductiva y es la principal razón de infertilidad por anovulación crónica. Al ser una patología de origen multifactorial, su abordaje no se encuentra bien definido, por lo que esta revisión tiene como fin explicar los tratamientos disponibles a nivel mundial. La primera línea de tratamiento históricamente utilizada es la modificación del estilo de vida. Los anticonceptivos orales combinados (ACOS) son la primera elección como tratamiento farmacológico y son utilizados para manejo a largo plazo de la patología. Los sensibilizadores de insulina son una elección conveniente para el tratamiento de la resistencia a la insulina y constituyen una opción idónea para agregar secundariamente a cualquier tratamiento de primera línea. Creciente evidencia científica provee a los prescriptores con nuevas herramientas alternativas como suplementos, nuevos fármacos, probióticos e intervenciones quirúrgicas para abordar multifactorialmente esta afección. Finalmente, se concluye que las terapias discutidas pueden ser utilizadas solas o en conjunto, y se resalta la importancia de individualizar el abordaje de cada paciente con las alternativas disponibles más adecuadas.

Palabras clave: síndrome de ovario poliquístico, terapia antiandrogénica, medicina complementaria, resistencia a la insulina.

ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a frequent endocrinological disorder in reproductive age women and is a major cause of infertility because of chronic anovulation. Because of its multifactorial origin, its approach and management are not well defined, and so, this review aims to present evidence of new treatments available worldwide. The first line of treatment that has been historically used is lifestyle modification. Oral contraceptive pills (ACOS) are the preferred pharmacological therapy and are used for long-term treatment of the pathology. Insulin sensitizers are a useful alternative in the management of insulin resistance, and they are an ideal option to add secondarily to any first-line treatment. Increasing scientific evidence provides prescribers with new alternative tools such as supplements, new drugs, probiotics, and surgical interventions to address this condition in a multifactorial

Cómo citar:

Serrano Arias B. et al
Farmacoterapia y nuevos
tratamientos alternativos
para el Síndrome de
Ovario Poliquístico.
Revista Ciencia Y Salud,
6(4). Pág. 25-35. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v6i4.436>

Recibido: 03/Feb/2022

Aceptado: 13/Jul/2022

Publicado: 12/Ago/2022



manner. Finally, it is concluded that the strategies discussed can be used alone or together, and the importance of individualizing each patient's approach with the most appropriate available alternatives is highlighted.

Keywords: polycystic ovary syndrome, anti-androgenic therapy, alternative medicine, insulin resistance.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) se presenta como patología heterogénea y compleja que se caracteriza por anovulación crónica con hiperandrogenemia, resistencia a la insulina, e infertilidad (1). Su etiología aún es poco comprendida, sin embargo, se cree que su origen es multifactorial, e influenciado por componentes tanto genéticos como ambientales (2, 3).

El SOP afecta mundialmente a un 5-20% de la población del sexo femenino en edad reproductiva, siendo la afección endocrinológica más común en este grupo poblacional (1,4). Esto sumado al incremento global en su incidencia hace que preparar al personal de salud sobre el tema tenga importancia (5,6).

Obtener un diagnóstico puede ser un proceso engorroso tanto para los médicos tratantes como para las pacientes, debido a que pueden encontrarse desde casos asintomáticos, hasta casos con las manifestaciones típicas con hiperandrogenismo, hirsutismo, acné, oligomenorrea y amenorrea (3,7). Un diagnóstico oportuno, un correcto asesoramiento y un adecuado inicio de tratamiento son vitales para evitar o minimizar condiciones agudas y crónicas asociadas a este síndrome (2,8).

Materiales y métodos

La presente investigación consiste en una revisión bibliográfica de carácter descriptivo con el fin de actualizar a la comunidad médica y áreas afines con información sobre tratamientos del Síndrome de Ovario Poliquístico. Esta publicación fue elaborada con documentación del Sistema de Bibliotecas, información de la Universidad de Costa Rica (Sciencedirect, Clinical Key, PubMed, Cochrane, entre otros). La recolección de referencias para definir las nuevas actualizaciones se limitó a publicaciones en el período comprendido entre el 2017 y el 2022. Se utilizaron fuentes bibliográficas de períodos previos al 2017 para definir conceptos generales que no han cambiado en el tiempo de las secciones del artículo. En total, se obtuvieron 80 artículos que cumplieron con los criterios de inclusión utilizando palabras clave (o sus equivalentes en inglés) como: síndrome de ovario poliquístico, resistencia a la insulina, nuevas terapias metabólicas, terapias antiandrogénicas, entre otras. Finalmente se utilizaron 50 artículos, excluyendo los anteriores al 2017 que no tocaran temas de actualización en las terapias, escritos que redundaban los que ya se habían obtenido, "pre-prints" y otros artículos que no cumplieran con el contenido buscado.

Colecistitis aguda calculosa

ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

Debido a la naturaleza heterogénea del SOP, se han desarrollado diversas teorías en cuanto a su fisiopatología. La agregación familiar sugiere que existe un factor genético hereditario que involucra la presencia de algunas variantes genéticas y mutaciones en diversos genes. La interacción entre estos factores genéticos, combinada con la presencia de factores ambientales como la dieta y el estilo de vida, aumenta las probabilidades de desarrollar este síndrome (9).

Los estudios coinciden en que la patogénesis del SOP se basa en la hipersecreción de andrógenos por parte de las células tecales, las cuales sobre expresan diversas enzimas como la CYP11A, CYP17 y 17bHSD2, encargadas de la síntesis de andrógenos. Existen tres factores prevalentes que explican este hiperandrogenismo: disfunción

ovárica primaria; resistencia a la insulina e hipertrofia de células tecales inducida por la hiperinsulinemia; y aumento de la secreción de hormona luteinizante (LH) por disfunción del eje hipotálamo-hipófisis (10).

La disfunción ovárica se da por una alteración en la producción androgénica que ocurre a nivel ovárico y suprarrenal. La actividad del citocromo P450c17 está aumentada, por lo que incrementa la producción de andrógenos. Lo anterior conlleva a una alteración de la ovulación y por ende de los ciclos menstruales. Histológicamente, se observa un mayor reclutamiento folicular y el proceso de selección disminuye. Este aumento en el pool de folículos también conduce a la sobreproducción de andrógenos (11).

La resistencia a la insulina e hiperinsulinemia es de alta prevalencia en las pacientes con SOP, principalmente cuando se asocian a obesidad y a síndrome metabólico (12). Esta condición es causada por la alteración a nivel post-receptor de los tejidos periféricos, los cuales son incapaces de utilizar la glucosa, produciendo un estado de hiperglicemia e hiperinsulinemia compensatoria. Como consecuencia, aumenta la producción androgénica del ovario y de las glándulas suprarrenales, se incrementa la secreción de LH en las células de la teca y hay disminución en los niveles de globulina transportadora de hormonas esteroideas (SHBG) y de proteína ligadora del factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF1-BP), lo que eleva los niveles circulantes de andrógenos e IGF1 (11).

La alteración neuroendocrina también juega un papel importante en esta patología. La LH se considera el factor principal de hiperandrogenismo en el SOP. El incremento en la frecuencia de liberación de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) favorece la producción de LH y disminuye la liberación de FSH, lo cual promueve la producción de andrógenos e interfiere en el desarrollo folicular. El estado hiperandrogénico impide la retroalimentación negativa que, en condiciones normales, brindaría la progesterona sobre los pulsos de GnRH (13).

DIAGNÓSTICO

Hay controversia sobre cuáles criterios utilizar para realizar el diagnóstico. Sin embargo, globalmente se acepta utilizar los criterios de Rotterdam, los cuales estipulan que se debe de cumplir, como mínimo, dos de los criterios listados a continuación: morfología de ovarios poliquísticos, oligo-anovulación e hiperandrogenismo (14). Para valorar la morfología ovárica, se utiliza la ecografía intravaginal realizada en fase folicular mediante la cual se hace un conteo de folículos antrales y mediciones del volumen ovárico. Se habla de morfología de ovarios poliquísticos cuando se pueden observar 12 o más folículos; o cuando se documenta un volumen ovárico de 10 ml o superior a esto (14). La oligo-anovulación puede presentarse como oligomenorrea o amenorrea. Se habla de oligomenorrea cuando las pacientes reportan 8 o menos períodos menstruales al año o cuando estos tienen una duración de más de 35 días. Por otro lado, cuando las pacientes niegan sangrado durante más de 90 días, y se ha descartado embarazo, se habla de amenorrea (15). De manera más inusual, se puede presentar esta patología como polimenorrea, en este caso las pacientes reportan ciclos menstruales cortos de hasta 21 días o menos; o ciclos menstruales de duración normal en quienes se documente progesterona sérica menor a 4 ng/ml mientras la paciente se encuentre en fase lútea (14). Finalmente, el hiperandrogenismo se puede caracterizar por medio de tres signos principales: hirsutismo, acné y alopecia. La escala de Ferriman-Gallway modificada representa una herramienta útil para evaluar el hirsutismo puesto que toma en cuenta parámetros epidemiológicos para diferentes grupos poblacionales. Bioquímicamente, para determinar la presencia de hiperandrogenismo, se utiliza la concentración de testosterona total y de globulina transportadora de hormonas sexuales para calcular la concentración de testosterona libre. Asimismo, se puede realizar la medición de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS), el cual corresponde a otra molécula androgénica. (16).

TRATAMIENTOS

MODIFICACIÓN DEL ESTILO DE VIDA

El control de peso y la modificación del estilo de vida constituyen la primera línea de tratamiento no farmacológico del SOP. La pérdida de 5 a 10% del peso corporal en pacientes obesas demostró conseguir beneficios metabólicos, reproductivos y psicológicos, obteniendo mejoras en los niveles androgénicos, obesidad central, resistencia a la insulina, calidad de vida, tolerancia a la glucosa y riesgo cardiovascular. Asimismo, incluso las metas pequeñas y a corto plazo demostraron conseguir beneficios en pacientes con IMC elevado (17).

En cuanto al manejo nutricional, no se ha establecido una dieta específica para las mujeres con SOP, sin embargo, la recomendación general para las pacientes obesas con este síndrome es implementar una dieta con balance energético negativo para lograr alcanzar un déficit calórico. Se han realizado numerosos estudios nutricionales con dietas específicas como la dieta hipocalórica con modificación de grasas, la dieta cetogénica, la dieta mediterránea y la dieta de bajo índice glicémico. En general, la composición de macronutrientes específica o la dieta escogida son de poca relevancia, siempre y cuando se alcance la pérdida de peso adecuada (18). Dentro de los cambios nutricionales más recomendados en estas pacientes se encuentran la restricción calórica de 500 - 1000 kcal por día y el consumo de carbohidratos no mayor a 200 g o 30% de la energía total diaria (19).

Los programas de estilo de vida saludable deben incluir una dieta con un consumo calórico entre 1200-1500 kcal/día, y ejercicio de intensidad moderada, por períodos cortos de tiempo de al menos 30 minutos por día, cinco veces a la semana (20). El hábito de realizar actividad física constante mejora la función reproductiva, regula los ciclos menstruales, favorece la pérdida de peso y disminuye la resistencia a la insulina, en pacientes con normopeso y sobrepeso (20, 21).

ANTICONCEPTIVOS ORALES COMBINADOS

Los anticonceptivos orales combinados (ACOS) representan la primera línea de tratamiento puesto que han demostrado mejorar tanto las irregularidades del ciclo menstrual como el hiperandrogenismo. Al suprimir la secreción de hormona luteinizante, estos fármacos disminuyen la producción de hormonas androgénicas a nivel de los ovarios. Además, promueven la biosíntesis hepática de globulinas transportadoras de hormonas sexuales, disminuyendo así los niveles séricos de andrógenos (22). El inconveniente que se presenta con los ACOS es que se sabe que afectan el metabolismo de carbohidratos: pueden agravar la insulino-resistencia y presidir una mayor producción hepática de triglicéridos (23).

ANTIANDROGÉNICOS

En pacientes con SOP de características androgénicas que no resuelven con cambios en el estilo de vida o con ACOS, se puede intentar abordar la patología con medicamentos antiandrogénicos, tales como espironolactona y finasteride. Estos medicamentos actúan a nivel de las glándulas sebáceas y los folículos pilosos, donde antagonizan la activación del receptor androgénico (24).

La espironolactona, además de sus propiedades diuréticas, es antagonista del receptor de mineralocorticoides por lo cual ha sido utilizada como tratamiento contra el hirsutismo y el acné (25,26). Nuevos estudios demuestran que, además de actuar contra el hirsutismo, también podría tener un efecto metabólico disminuyendo la resistencia a la insulina y mejorando la dislipidemia (27,28). El finasteride es un inhibidor de 5-alfa-reductasa, impide la transformación de testosterona en 5-alfa-dihidrotestosterona, disminuyendo así el acné y el hirsutismo (29). Cabe resaltar que en pacientes sexualmente activas siempre deben indicarse

junto con anticoncepción; esto porque los fármacos antiandrogénicos pueden provocar fenómenos de feminización en fetos masculinos (11).

SENSIBILIZADORES DE INSULINA

METFORMINA

Históricamente este medicamento ha sido la primera línea para tratar diabetes mellitus tipo 2 gracias a su capacidad de reducir la producción endógena de glucosa y lipogénesis (30). Gracias a evidencia reciente, la metformina es recomendada para el tratamiento de SOP principalmente por contrarrestar la resistencia a la insulina y sensibilizar el tejido hepático y muscular a esta (31). Al evaluar la acción de la metformina en estudios sistemáticos y metaanálisis, se ha encontrado que es superior al placebo en términos de reducción de índice de masa corporal, reducción de tejido adiposo subcutáneo y sobre todo, en aumento de la habilidad de la insulina de mediar sus efectos metabólicos y disminución de la hiperinsulinemia, dando como resultado un efecto antiandrogénico a nivel hormonal (7, 32).

THIAZOLIDINEDIONAS

Este grupo de medicamentos está ligado a receptores de factores nucleares de transcripción expresados en tejido pancreático, endotelio vascular y macrófagos. Al alterar las acciones post receptoras de la insulina, estos hacen que el hígado, la grasa y el músculo se vuelven más sensibles a las acciones de la insulina demostrando ser equivalentes a la metformina en este rubro (10,30,33). Cabe resaltar que la FDA (Food and Drug Administration) ha tenido que retirar moléculas del mercado de varios países como la tioglitazona en el 2000 por su hepatotoxicidad o aumento del riesgo cardiovascular y que nuevas moléculas como la rosiglitazona o pioglitazona han demostrado, en revisiones sistemáticas, incrementar el índice de masa corporal (IMC) debido a retención de líquidos en comparación a metformina y placebo. Ambos medicamentos aumentaron la frecuencia de la menstruación y ovulación, mientras que solo la pioglitazona ha demostrado beneficios ante el hiperandrogenismo en pacientes con SOP comparado a placebo (30,31).

INHIBIDORES DE DPP-4

Estos agentes farmacológicos inhiben la enzima dipeptidil peptidasa-4, que se encuentra involucrada en la degradación de hormonas incretinas como GLP-1, por lo que prolonga su efecto fisiológico que es crucial en el control de glicemias postprandiales (30). En varios de los estudios encontrados, al combinar la saxagliptina con metformina y cambios en el estilo de vida, se evidenció un aumento en la sensibilidad a la insulina y una reducción en el hiperandrogenismo e indicadores de obesidad como IMC, grasa visceral y circunferencia abdominal (30, 32).

TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS

SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D

Tomando en cuenta los efectos pleiotrópicos de la vitamina D, se han hecho estudios que correlacionan la deficiencia de la vitamina D con resistencia a la insulina, inflamación, dislipidemia, hirsutismo, hiperandrogenismo, obesidad y disminución en la fertilidad. La deficiencia de vitamina D ocurre cuando los niveles se encuentran por debajo de 20 ng/mL, y la insuficiencia de vitamina D ocurre cuando los niveles se encuentran entre 21 - 29 ng/mL (34, 35, 36).

Se ha postulado que la vitamina D es moduladora de la homeostasis glucosa-insulina a través del receptor VDR presente en las células beta del páncreas y en células del músculo liso. In vitro se ha visto que a través de este receptor, la vitamina D activa la transcripción del gen del receptor de insulina, el receptor peroxisoma-

proliferador activado δ , estimula la expresión del receptor de insulina y potencia el transporte de glucosa mediado por insulina, mejorando así la resistencia a la insulina (34,35,36).

La vitamina D también está implicada en la fertilidad y en el adecuado desarrollo de los embarazos. Se ha visto que la suplementación con vitamina D3 al inicio de la fase lútea se correlaciona con mayor éxito en la implantación de los productos de la concepción. Niveles deficientes de vitamina D han sido asociados a mayor riesgo de aborto y pérdidas gestacionales recurrentes, además se encontró una relación directamente proporcional entre sus niveles séricos y la ovulación (34,36). Varios autores recomiendan su suplementación con dosis de 200 a 4000 UI/día, o de 20000 a 50000 UI/semana, principalmente en pacientes obesas o con sobrepeso (18,34,35,36).

AGONISTAS DEL RECEPTOR GLP-1

El péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) es una hormona incretina, la cual se produce en las células L a nivel del intestino delgado y actúa como estimulador de liberación de insulina dependiente de glucosa, principalmente en respuesta a la ingesta de alimentos (también conocido como el efecto incretina) (37). Dentro de sus funciones biológicas se encuentran: la estimulación de la síntesis y la secreción de insulina glucosa-dependiente en las células beta-pancreáticas, reprime la secreción del glucagón y del vaciamiento del contenido estomacal y la disminución del apetito (38).

Los agonistas del receptor de GLP-1 han sido estudiados en SOP debido a su efecto positivo ante la pérdida de peso, disminución sérica de andrógenos y mejora en la función reproductiva en pacientes portadoras. Además, han evidenciado reducir el riesgo cardiovascular, aumentar la sensibilidad a la insulina y obtener beneficios en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (37). Este medicamento no aumenta la incidencia de hipoglicemias y su efecto adverso más común es el malestar gastrointestinal moderado (vómitos, náuseas, distensión abdominal) (37).

Exenatide y Liraglutide son los dos agonistas GLP-1 más estudiados en SOP. Exenatide es de corta acción que cuenta con una vida media de 2.4 horas, mientras que el liraglutide es de acción más larga, con una vida media de 13 horas (37). Ambos medicamentos son efectivos para reducir el peso corporal (reducción de IMC y circunferencia de cadera) al ser aplicados de manera aislada o concomitantemente con meformina. La literatura evidencia que dichos fármacos reducen la concentración de andrógenos moderadamente y mejoran los parámetros glicémicos, tanto la resistencia a la insulina (utilizando el puntaje con HOMA-IR), como en la glucosa de 2 horas postprandiales (39,40).

LEPTINA

La leptina es una hormona anorexígena secretada por el tejido adiposo, la cual se encarga de disminuir el apetito, aumentar el gasto de energía y reducir la producción de neuropéptido Y (AR6). Además, se ha visto que tiene un rol en la reproducción sexual, actuando a nivel del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, influye en la secreción pulsátil de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRh) y por ende, tiene injerencia en el proceso de ovulación (41,42). Se ha demostrado que niveles de leptina elevados se relacionan con receptividad endometrial y capacidad de implantación embrionaria (43,44).

PROBIÓTICOS

En los últimos años se han caracterizado los efectos de probióticos en varias patologías, incluyendo SOP. El eje de estudio se centra en estrategias para mitigar la inflamación crónica por medio de establecer o restablecer el equilibrio en términos de microbiota en pacientes con esta condición (1).

Existen documentadas diferencias en la composición de la microbiota en pacientes con SOP en varios estudios clínicos. La abundancia de *Porphyromonas* spp., *B. coprophilus*, *Blautia* spp, y se demostró que *F. prausnitzii*

es mayor en mujeres con SOP, mientras que niveles de *Anaerococcus* spp., *Odoribacter* spp., *Roseburia* spp., y *R. bromii* fueron inferiores (1,45). Por otro lado, se ha encontrado que la abundancia de *C. Difficile* era mayor en esta población que, además, mostraron una menor concentración de ácidos grasos de cadena corta en las muestras fecales, es decir, los principales metabolitos beneficiosos de los microorganismos intestinales (1,46).

Lo anterior no solo causa un perfil de señalización proinflamatorio, sino que también aumenta el riesgo a infecciones como *C. Difficile*. Afortunadamente, se ha encontrado que la administración de *Bifidobacterium lactis* y *Faecalibacterium prausnitzii* tiene repercusión en la composición de la microbiota en pacientes con SOP; primeramente, se obtiene un perfil no inflamatorio a nivel de citoquinas y mediadores celulares; segundo, se han visto beneficios en la relación de LH/FSH; y finalmente, se observa una reducción de infecciones por microorganismos Gram negativos intestinales en esta población (46,47).

TRATAMIENTOS DE FERTILIDAD

La infertilidad secundaria a la falta de ovulación ocurre en el 70% de las portadoras de SOP. Dicha condición se ha visto relacionada con diferentes mecanismos tales como bases genéticas hereditarias, epigenética, disfunción neuroendocrina relacionada con los pulsos de hormona luteinizante, hiperandrogenismo, hiperinsulinismo, resistencia a la insulina, detención prematura del desarrollo folicular, inflamación crónica. El abordaje de la infertilidad en el SOP incluye cambios de estilos de vida, terapias farmacológicas para inducción de ovulación, cirugía, TRAA y maduración in vitro de ovocitos (48).

La estimulación de la ovulación es un tratamiento utilizado para tratar la infertilidad ovulatoria, el objetivo es lograr la ovulación y el ciclo reproductivo folicular normal. Para esto, se pueden utilizar moduladores selectivos del receptor de estrógenos (como el citrato de clomifeno), inhibidores de aromatasa (como el letrozol), gonadotropinas, agonistas de dopamina, sensibilizadores de insulina, o perforación ovárica endoscópica (48).

El tratamiento con citrato de clomifeno representaba la primera línea de tratamiento para la inducción ovárica; sin embargo, se ha visto que tiene un componente anti-estrogénico a nivel de endometrio y moco cervical que puede afectar las tasas de embarazo. Por otro lado, el letrozol en tiempos actuales representa el tratamiento primario para la inducción ovárica en este grupo de pacientes, ya que tiene una mayor eficacia con respecto a tasas de embarazo, y presenta menores tasa de fallo y embarazos múltiples. Las gonadotropinas han demostrado mejores tasas de embarazo que los anti-estrógenos orales por lo cual se podrían utilizar también como terapia primaria en pacientes adecuadas, ya que deben llevar una monitorización más cercana y por su mayor valor económico (48).

MANEJO QUIRÚRGICO

DRILLING OVÁRICO LAPAROSCÓPICO (DOL)

Para la inducción de la ovulación se ha empleado el citrato de clomifeno (CC) como primera línea de tratamiento. Sin embargo, aproximadamente el 20% de estas pacientes presenta resistencia al CC. Otras opciones farmacológicas son aumentar la dosis de gonadotropinas o recurrir a otros fármacos inductores de la ovulación, sin embargo, un grupo de pacientes no logra obtener resultados exitosos ante ninguna de estas opciones. En estos casos es cuando se considera el manejo quirúrgico, siendo la primera opción el drilling ovárico laparoscópico, también conocido como electro punción ovárica. La técnica tradicional del DOL consiste en utilizar un electrocauterio monopolar o láser para crear de 3 - 8 perforaciones sobre la superficie de cada ovario y de esta forma destruir el estroma ovárico para reducir la matriz ovárica y conseguir una menor producción de andrógenos endógenos (10,50). La formación de adherencias iatrogénicas es una complicación usual de este procedimiento, la cual es más frecuentes cuando se emplea láser y/o cuando se realizan más de 8 perforaciones (50).

Según una revisión sistemática de la base de datos de Cochrane, al comparar el DOL con los tratamientos farmacológicos para la inducción de la ovulación, se demostró que el DOL presentó menos casos de embarazo múltiple y menor riesgo de producir el síndrome de hiperestimulación ovárica. Pese a esto, no hubo una diferencia significativa en cuanto a las tasas de ovulación y embarazos entre ambos tratamientos (50). El manejo quirúrgico con DOL se debe considerar como una posible alternativa, no constituye la primera línea de tratamiento en el SOP (50).

CIRUGÍA BARIÁTRICA

Como es conocido, la cirugía bariátrica tiene excelentes resultados en la pérdida de peso y la reversión del síndrome metabólico en personas obesas (49). Dentro de las opciones quirúrgicas se encuentra el baipás gástrico, la manga y la banda gástrica ajustable (49). En pacientes portadoras de SOP, la cirugía bariátrica mejora las tasas de ovulación espontánea y la tasa de embarazos, minimiza el riesgo de preeclampsia y diabetes gestacional, mejora el perfil lipídico a largo plazo, reduce los niveles androgénicos y la resistencia a la insulina (50). Esta opción de tratamiento quirúrgico se recomienda principalmente para aquellas pacientes quienes no logran alcanzar una pérdida de peso significativa inclusive después de realizar y mantener cambios en el estilo de vida y que además poseen un IMC mayor a 40 kg/m² (o superior a 35 kg/m² si existen comorbilidades) (50).

Declaración De Conflicto De Interés.

En esta revisión no hay conflicto de intereses que declarar.

Declaración de Financiamiento.

Esta revisión fue financiada con fondos propios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wang L, Zhou J, Gober H-J, Leung WT, Huang Z, Pan X, et al. Alterations in the intestinal microbiome associated with PCOS affect the clinical phenotype. *Biomed Pharmacother.* 2021 Oct;133(110958):1-7.
2. Tremblay-Davis AC, Holley SL, Downes LA. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome in primary care. *J Nurse Pract.* 2021 Sep;17(10):1226-9.
3. Cena H, Chiovato L, Nappi R. Obesity, Polycystic Ovary Syndrome, and Infertility: A New Avenue for GLP-1 Receptor Agonists. *Int J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Jul;105(8): e2695-e2709.
4. Lie Fong S, Douma A, Verhaeghe J. Implementing the international evidence-based guideline of assessment and management of polycystic ovary syndrome (PCOS): How to achieve weight loss in overweight and obese women with PCOS?. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021 Jun;50(6):1-8.
5. Rao M, Zumbro EL, Broughton KS, LeMieux MJ. Whey protein preload enhances the active GLP-1 response and reduces circulating glucose in women with polycystic ovarian syndrome. *Nutr Res.* 2021 Jun; 92:84-98.
6. 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. *Human Reproduction.* 2021 Abr;36(4):1108-19.
7. Glueck CJ, Goldenberg N. Characteristics of obesity in polycystic ovary syndrome: Etiology, treatment, and Genetics. *Metabolism.* 2019 Nov; 92:108-20.

8. Cui P, Hu W, Ma T, Hu M, Tong X, Zhang F, et al. Long-term androgen excess induces insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease in PCOS-like rats. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2021 Ene; 208:105829.
9. Escobar-Morreale HF. Defining PCOS: A syndrome with an intrinsic heterogeneous nature. *Polycystic Ovary Syndrome*. 2022 Nov: 3-13.
10. Azziz R. Polycystic ovary syndrome. *AOG*. 2018 Ago;132(2):321-36.
11. Teresa Sir P, Jessica Preisler R, Amiram Magendzo N. Síndrome de ovario poliquístico. diagnóstico y manejo. *Rev Méd Clín Las Condes*. 2013 Jun;24(5):818-826.
12. Vivas CA, Castaño-Trujillo P, García-Trujillo G, Ospina-Gutiérrez ML. Síndrome de ovario poliquístico. Fisiopatología en mujeres obesas y no obesas. *Rev CES Med*. 2012 Nov; 25(2):169-180
13. McCartney C, Marshall J. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med*. 2016 Jul;375(1): 54-64.
14. Ortiz-Flores AE, Luque-Ramírez M, Escobar-Morreale HF. Síndrome de Ovario Poliquístico en la mujer adulta. *Medicina Clínica*. 2019 Jun 7;152(11):450-7.
15. Dewailly D. Diagnostic criteria for PCOS: Is there a need for a rethink? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016 Nov;37:5-11.
16. Chang S, Dunaif A. Diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2021 Mar ;50(1):11-23.
17. Lim SS, Hutchison SK, Van Ryswyk E, Norman RJ, Teede HJ, Moran LJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Mar 28; 2019(3).
18. Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos ED. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for Cardiovascular Disease Prevention. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2020 Oct;30(7):399-404.
19. Neves L, Marcondes R, Maffazioli G, Simões R, Maciel G, Soares J et al. Nutritional and dietary aspects in polycystic ovary syndrome: insights into the biology of nutritional interventions. *Gynecol Endocrinol*. 2020 Sep;36(12):1047-1050.
20. Harrison C, Lombard C, Moran L, Teede H. Exercise therapy in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2010 Ago;17(2):171-183.
21. Brennan L, Teede H, Skouteris H, Linardon J, Hill B, Moran L. Lifestyle and Behavioral Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Womens Health (Larchmt)*. 2017 Ene;26(8):836-848.
22. Capozzi A, Scambia G, Lello S. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and adolescence: How can we manage it? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X*. 2020 Jul ;250:235-40
23. Al-Bayyari N, Al-Domi H, Zayed F, Hailat R, Eaton A. Androgens and hirsutism score of overweight women with polycystic ovary syndrome improved after vitamin D treatment: A randomized placebo controlled clinical trial. *Clin Nutr*. 2021 Mar;40(3):870-8.

24. Briden L, Shirin S, Prior JC. The central role of ovulatory disturbances in the etiology of androgenic polycystic ovary syndrome (pcos)—evidence for treatment with cyclic progesterone. *Drug Discov Today Dis Models*. 2020 Dic;32:71-82.
25. Basu P, Elman SA, Abudu B, Beckles A, Salian P, Yanes DA, et al. High-dose spironolactone for acne in patients with polycystic ovarian syndrome: A single-institution retrospective study. *JAAD*. 2021 Sep;85(3):740-1.
26. Garg V, Choi JK, James WD, Barbieri JS. Long-term use of spironolactone for acne in women: A case series of 403 patients. *JAAD Int*. 2021 May;84(5):1348-55.
27. Adeyanju OA, Falodun TO, Fabunmi OA, Olatunji LA, Soladoye AO. Very low dose spironolactone protects experimentally-induced polycystic ovarian syndrome from insulin-resistant metabolic disturbances by suppressing elevated circulating testosterone. *Chem Biol Interact*. 2019 Sep;310:108742.
28. Glintborg D, Andersen M. Medical treatment and comorbidity in polycystic ovary syndrome: An updated review. *Curr Opin Endocr Metab Res*. 2020 Jun;12:33-40.
29. 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*. 2015 Nov;21(11):1291-300.
30. Oguz SH, Sendur SN, Unluturk U, Yildiz BO. Targeting metabolism in the management of PCOS: Metformin and beyond. *Polycystic Ovary Syndrome*. 2022 Nov;;117-33.
31. Markantes GK, Tsihli G, Georgopoulos NA. Diet and exercise in the management of PCOS: Starting from the basics. *Polycystic Ovary Syndrome*. 2022Nov;;97-115
32. Sanchez-Garrido MA, Tena-Sempere M. Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: Pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies. *Molecular Metabolism*. 2020 Jan;35:100937.
33. Bordewijk EM, Ng KY, Rakic L, Mol BW, Brown J, Crawford TJ, et al. Laparoscopic ovarian drilling for ovulation induction in women with anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Feb 11; (2)
34. Unfer V, Monastra G, Tilotta M, Forte G, Dinicola S. Inositols and other supplements in the management of PCOS. *Polycystic Ovary Syndrome*. 2022 Nov;;167-86.
35. Di Bari F, Benvenga S. Vitamin D metabolism in polycystic ovary syndrome (PCOS). *Polycystic Ovary Syndrome*. 2022 Nov;287-96.
36. Patra SK, Nasrat H, Goswami B, Jain A. Vitamin D as a predictor of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *Diabetes Metab Syndr*. 2012 Sep;6(3):146-9.
37. Siamashvili M, Davis S. Update on the effects of GLP-1 receptor agonists for the treatment of polycystic ovary syndrome. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021 May;14(9):1081-1089.
38. Escalada F. Fisiología del GLP-1 y su papel en la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2. *Med Clin (Barc)*. 2014 Sep;143:2-7.

39. Han Y, Li Y, He B. GLP-1 receptor agonists versus METFORMIN IN PCOS: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2019Aug;39(2):332-42.
40. Escalada F. Fisiología del GLP-1 y su papel en la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2. *Med Clin (Barc)*. 2014 Sep;143:2-7. Enríquez-Reyes R. Obesidad: Epidemia del siglo XXI y su relación con la fertilidad. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2021 Mar;32(2):161-5.
41. Lecke SB, Morsch DM, Spritzer PM. Association between adipose tissue expression and serum levels of leptin and adiponectin in women with polycystic ovary syndrome. *Genet. Mol. Res*. 2013 Feb;12(4):4292-6.
42. Hansda SR, Haldar C. Uterine anomalies in cell proliferation, energy homeostasis and oxidative stress in PCOS hamsters, *M. Auratus*: Therapeutic potentials of Melatonin. *Life Sci*. 2021 Sep;281:119755.
43. Choudhary P, Kumawat M, Aggarwal S. Association of serum leptin with anthropometric indices of obesity, blood lipids, steroidal hormones, and insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *J Hum Reprod Sci*. 2021 Sep;14(3):228
44. Lie Fong S, Douma A, Verhaeghe J. Implementing the international evidence-based guideline of assessment and management of polycystic ovary syndrome (PCOS): How to achieve weight loss in overweight and obese women with PCOS?. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021 Jun;50(6):1-8.
45. Maldonado-Gómez MX, Martínez I, Bottacini F, O'Callaghan A, Ventura M, van Sinderen D, et al. Stable engraftment of *Bifidobacterium Longum* AH1206 in the human gut depends on individualized features of the resident microbiome. *Cell Host Microbe*. 2016 Sep 29;20(4):515-26.
46. Zhang J, Sun Z, Jiang S, Bai X, Ma C, Peng Q, et al. Probiotic *Bifidobacterium Lactis* V9 regulates the secretion of sex hormones in polycystic ovary syndrome patients through the gut-brain axis. *mSystems*. 2019Abr 30;4(2).
47. Vanhauwaert PS. Síndrome de Ovario Poliquístico e infertilidad. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2021 Mar;32(2):166-72.
48. Vanhauwaert PS. Síndrome de Ovario Poliquístico e infertilidad. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2021 Mar;32(2):166-72.
49. Jin P, Xie Y. Treatment strategies for women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2017 Oct;34(4):272-277.
50. Nayak P, Agrawal S, Mitra S. Laparoscopic ovarian drilling: An alternative but not the ultimate in the management of polycystic ovary syndrome. *J Nat Sci Biol Med*. 2015 Ene;6(1):40.