



## FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

# REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA SOBRE LAS TERAPIAS NO FARMACOLÓGICAS EN EL MANEJO DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO.

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

2024

**Autor:** Verónica Igual Soria

**Modalidad:** Revisión bibliográfica

**Tutor/es:** Enrique Barraón Catalán

# ÍNDICE

RESUMEN.....	3
ABSTRACT.....	4
INTRODUCCIÓN.....	5
OBJETIVOS.....	12
MATERIALES Y MÉTODOS.....	13
RESULTADOS.....	15
DISCUSIÓN.....	33
CONCLUSIONES.....	36
BIBLIOGRAFÍA.....	37



## RESUMEN

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una de las condiciones endocrinológicas y reproductivas más común en la mujer. Entre sus signos más característicos encontramos las irregularidades menstruales, el acné, el hirsutismo, la obesidad y la infertilidad. La Directriz Internacional Basada en la Evidencia aconseja el uso de criterios de Rotterdam para el diagnóstico del SOP. Según la presencia o ausencia de 3 elementos (oligoanovulación, hiperandrogenismo y alteración de la morfología ovárica), se clasifica el SOP en 4 fenotipos. El manejo del SOP es bastante complejo y los tratamientos se personalizan dependiendo de los síntomas y signos.

El objetivo principal de este trabajo es realizar una búsqueda bibliográfica sobre los tratamientos no farmacológicos para el manejo de la sintomatología del Síndrome de Ovario Poliquístico. Esta búsqueda se ha realizado en la base de datos Medline.

Se ha podido comprobar que el uso de terapias no farmacológicas para el tratamiento de este síndrome ayuda a controlar su sintomatología mejorando el metabolismo de la glucosa, los valores hormonales y la calidad de vida de las pacientes.

Se puede concluir que estos suplementos junto a un estilo de vida saludable sirven como adyuvantes al tratamiento farmacológico y en casos excepcionales cuando por alguna razón éste está contraindicado, se podrá conseguir una mejoría en el transcurso de este síndrome. A pesar de ello se debe investigar más sobre el tema para llegar a conclusiones definitivas sobre las dosis y beneficios.

## **ABSTRACT**

Polycystic ovary syndrome is one of the most common endocrinological and reproductive conditions in women. Among its most characteristic signs are menstrual irregularities, acne, hirsutism, obesity and infertility. The Evidence-Based International Guideline recommends the use of the Rotterdam criteria for the diagnosis of PCOS. According to the presence or absence of three elements (oligoanovulation, hyperandrogenism and ovarian morphology alteration), PCOS is classified into four phenotypes. The management of PCOS is quite complex, and treatments are personalized depending on the symptoms and signs.

The main objective of this study is to conduct a literature review on non-pharmacological treatments for the management of polycystic ovary syndrome symptoms. This search was conducted in the Medline database.

It has been found that the use of non-pharmacological therapies for the treatment of this syndrome helps control its symptoms by improving glucose metabolism, hormonal levels and patient's quality of life.

It can be concluded that these supplements, along with a healthy lifestyle, serve as adjuvants to pharmacological treatment, and in exceptional cases when pharmacological treatment is contraindicated, improvement in the course of this syndrome may be achieved. Nevertheless, further research is needed on the subject to reach definitive conclusions regarding doses and benefits.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovario poliquístico (SOP), también identificado como síndrome de Stein-Leventhal es una de las condiciones endocrinológicas y reproductivas más común en la mujer. A pesar de su elevada prevalencia de hasta un 21%, aún existen dificultades a la hora de su identificación y manejo debido a la variedad de síntomas que lo componen y a la individualización del tratamiento. Esto resulta en una insatisfacción por parte de las pacientes debido a retrasos en los diagnósticos, errores en el tratamiento y falta de recomendaciones. Entre sus signos más característicos se encuentran las irregularidades menstruales, el acné, el hirsutismo, la obesidad y la infertilidad <sup>(1-4)</sup>.

El proceso de desarrollo del SOP es multifactorial, tiene componente genético, ambiental y transgeneracional, lo que genera un hiperandrogenismo debido a un desequilibrio en el eje hipotálamo-hipófisis-ovario <sup>(4)</sup>.

Este síndrome es heterogéneo, con un gran número de variables significativas en su desarrollo. Aunque su etiología no se conoce aún con exactitud, recientemente se ha relacionado la resistencia a la insulina (RI) como un factor etiológico clave. La RI, la cual padecen un 80% de las pacientes con SOP, es la incapacidad de las células para responder adecuadamente a la señalización de la insulina. El SOP ha sido considerado por la Federación Internacional de Diabetes y la Asociación Americana de Diabetes como un factor de riesgo no modificable para el desarrollo de la diabetes mellitus tipo II <sup>(1,3,5)</sup>.

El SOP se caracteriza por una disfunción en la red neuronal de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). Esto genera un aumento de la amplitud de los pulsos para la actividad de la hipófisis mostrando niveles altos de hormona luteinizante (LH) y una alta respuesta androgénica por parte del ovario produciéndose así alteraciones en la maduración folicular. Por otro lado, hay una secreción normal o disminuida de la hormona foliculoestimulante (FSH) y en consecuencia estas mujeres frecuentemente tienen una relación LH/FSH aumentada. En el SOP disminuye la síntesis de la globulina transportadora de

hormonas sexuales (SHBG) aumentando la fracción libre y la actividad biológica de los andrógenos. También se ha visto que hay una elevación de la hormona antimulleriana (AMH) que es la hormona que refleja la reserva de folículos, causando una foliculogénesis ovárica anormal <sup>(1,4,6)</sup>.

El exceso de andrógenos se puede observar tanto a nivel bioquímico como clínico. A nivel bioquímico se mide el nivel de andrógenos, en especial el nivel de testosterona total, biodisponible o libre, aunque también la androstenediona y la dehidroepiandrosterona sulfato. A nivel clínico, se mide a través de la aparición de manifestaciones cutáneas como pueden ser <sup>(1,3,5)</sup>:

- Hirsutismo: Relacionado con la existencia de resistencia a la insulina. Tiene una gran importancia a nivel de salud mental y es considerado el síntoma más angustioso debido al estigma social y el impacto en la identidad femenina.
- Acné: Asociada a una escasa autoestima, depresión y ansiedad. Afecta a la salud psíquica dando lugar a una peor CVRS (Calidad de vida relacionada con la salud).
- Alopecia androgénica (de patrón masculino).

Este síndrome no cuenta con una prueba de diagnóstico específica, sino que su diagnóstico se basa en los Criterios de Rotterdam, como bien aconseja la Directriz Internacional Basada en la Evidencia. Estos se basan en la presencia variable de 3 elementos después de excluir otras enfermedades que cursen con un nivel elevado de andrógenos y/o problemas en la ovulación. Estos elementos son: oligoanovulación (ausencia o escasa ovulación), hiperandrogenismo y alteraciones en la morfología ovárica. Según la presencia o ausencia de estos 3 elementos, se clasifica el SOP en 4 fenotipos, los cuales se pueden observar en la siguiente tabla <sup>(4,6)</sup>.

Phenotype	Androgen excess	Ovulatory dysfunction	PCOM on ultrasound
<b>A</b>	√	√	√
<b>B</b>	√	√	
<b>C</b>	√		√
<b>D</b>		√	√

Abbreviations: PCOM, polycystic ovary morphology; PCOS, polycystic ovary syndrome.

*Tabla 1: Fenotipos de SOP basados en los criterios Rotterdam. Extraído de (4).*

Los fenotipos A y B son conocidos como el SOP “clásico”. Según datos extraídos de poblaciones clínicas, estos fenotipos están vinculados a una evidente disfunción menstrual, al incremento de los niveles de insulina, a mayores tasas de RI y a riesgo de síndrome metabólico. Asimismo, se vinculan con un índice de masa corporal (IMC) elevado, habiendo una mayor prevalencia de la obesidad. También se asocian a más graves dislipidemias aterogénicas en comparación con los otros fenotipos (7).

El fenotipo C, también conocido como SOP ovulatorio, generalmente muestra unos niveles intermedios de insulina, lípidos aterogénicos y andrógenos séricos. Por otro lado, también presentan una prevalencia intermedia de hirsutismo y síndrome metabólico en comparación con los fenotipos clásico y no hiperandrogénico (7).

Los pacientes con fenotipo D, también conocido como SOP no hiperandrogénico, muestran en la mayor parte de las investigaciones el grado más leve de disfunción endocrina y metabólica y la menor prevalencia de síndrome metabólico en comparación con controles sanos (7).

Cuando el exceso de andrógenos está acompañado de una menstruación irregular ya se puede diagnosticar el SOP. Sin embargo, si no se realiza la evaluación de la morfología ovárica mediante ultrasonido pélvico se restringe la asignación del fenotipo completo (4).

A pesar de que el SOP puede comenzar a manifestarse en la adolescencia puede ser complicado su diagnóstico hasta la edad adulta. Esto se debe a que varias características durante la transición de la pubertad a la edad adulta son comunes a las que sugieren el SOP. Los ovarios multifoliculares se encuentran en un 26% de las adolescentes, por lo que estos junto a los síntomas anovulatorios no son suficientes para hacer un diagnóstico en estas edades debido a que pueden ser parte de la maduración reproductiva. Para diagnosticar en esta etapa se debe observar la evidencia clínica y bioquímica de hiperandrogenismo y la presencia de oligomenorrea de forma persistente <sup>(7,8)</sup>.

El diagnóstico en mujeres perimenopáusicas y menopáusicas se hace en base al historial clínico en los años reproductivos de oligomenorrea e hiperandrogenismo. La presencia de quistes en los ovarios proporciona evidencia adicional, aunque es poco probable en mujeres menopáusicas <sup>(8)</sup>.

Este síndrome implica las siguientes consecuencias <sup>(4)</sup>:

- Metabólicas:
  - Hay un mayor riesgo metabólico desde edades más tempranas.
  - Aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares, obesidad, alteración de la tolerancia a la glucosa, diabetes tipo 2, dislipidemias e hipertensión.
- Reproductivas:
  - Hay un mayor riesgo de tener hiperplasia endometrial y de ser infértiles por la falta de ovulación.
  - Las mujeres premenopáusicas con este síndrome tienen 4 veces más de probabilidad de tener cáncer de endometrio.
  - Durante el embarazo hay un mayor riesgo de aborto espontáneo, diabetes gestacional, hipertensión y preeclampsia.
- Psicológicas:
  - En estudios transversales se ha visto que aumentan los síntomas de la ansiedad y la depresión.
  - Se ha podido observar que hay una mayor prevalencia en los trastornos alimentarios.

En la Tabla 2 se puede observar la frecuencia de los trastornos metabólicos, problemas reproductivos y del hirsutismo como síntoma del hiperandrogenismo.

Abnormality	Frequency
Infertility	73–75%
Hirsutism	85–90%
Metabolic syndrome:	40%
abdominal obesity	30–70%
diabetes type 2	10%
arterial hypertension	20%
disturbed lipid metabolism	unavailable

*Tabla 2: Frecuencia de trastornos típicos del síndrome de ovario poliquístico. Extraído de <sup>(2)</sup>.*

El manejo del SOP es bastante complejo y va a depender del efecto clínico deseado: tratamiento de la infertilidad, regulación de alteraciones menstruales, alivio de síntomas del hiperandrogenismo o tratamiento de la obesidad. Los objetivos de este tratamiento son el control de peso, la mejora de los trastornos hormonales, la prevención de complicaciones reproductivas y metabólicas y la mejora de calidad de vida <sup>(2,9)</sup>.

Los tratamientos se personalizan dependiendo de los síntomas y signos e implicarán cambios en el estilo de vida y medicamentos como los antiandrogénicos, los antidiabéticos y los anticonceptivos orales <sup>(5)</sup>.

Para tratar la infertilidad se combinan los cambios en el estilo de vida con agentes de inducción de la ovulación (citrato de clomifeno) y los inhibidores de la aromatasa (letrozol). En el caso de que estos tratamientos no funcionen, se pueden incluir gonadotropinas, técnicas de fertilización in vitro o cirugía ovárica laparoscópica <sup>(5,9,10)</sup>.

Para tratar la resistencia a la insulina junto al hiperandrogenismo se administran individual o conjuntamente sensibilizadores de insulina y antiandrogénicos. Por

un lado, entre los sensibilizadores de insulina destacamos la metformina y otros como las tiazolidinedionas que van a inducir la ovulación gracias a la mejora de la RI. Entre los nuevos sensibilizadores de insulina en el SOP encontramos el myo-inositol, los agonistas del GLP-1 y los inhibidores de la DDP-4 y SGLT2. Por otro lado, los antiandrógenos (espironolactona, flutamida y finasterida) reducen sistemáticamente la cantidad de andrógenos por lo que reducen síntomas como el hirsutismo <sup>(5)</sup>.

Para el tratamiento de las anomalías menstruales y del hiperandrogenismo se usa como primera línea los anticonceptivos orales. Sin embargo, el uso de estos puede provocar el enmascaramiento de las irregularidades menstruales, por lo que, al dejar de consumirlos, éstas reaparecen. También pueden agravar la resistencia a la insulina y aumentar los trastornos inflamatorios. Se deben usar con precaución en mujeres con dislipemias. Uno de los anticonceptivos orales más nuevo e ideal para tratar a las mujeres con SOP contiene la combinación de drospirenona y etinilestradiol <sup>(3,5)</sup>.

Para tratar el hirsutismo, síntoma que se considera más angustioso en la mujer, se puede optar por la depilación láser, lo que conseguirá una destrucción permanente de los folículos pilosos. Recientemente se utiliza también el clorhidrato de eflornitina, una crema que inhibe de forma irreversible la enzima ornitina descarboxilasa en la piel por lo que se produce la inhibición de la división celular y funciones sintéticas reduciendo así la tasa de crecimiento del vello. La recomendación sería la depilación láser junto a la aplicación de esta crema e incremento de los hábitos saludables <sup>(5)</sup>.

Los cambios en el estilo de vida como la modificación de la dieta, el ejercicio o los cambios de comportamiento, son primera línea de tratamiento, pero no son una alternativa al tratamiento farmacológico <sup>(9,11)</sup>.

En estas mujeres se detectan alteraciones en la regulación del apetito. Los niveles de grelina y colecistoquinina, hormonas con un importante papel en la regulación de este, se encuentran a su vez afectadas generando problemas en el control de peso que empeoran este síndrome <sup>(12)</sup>.

Se han visto mejorías en el índice HOMA-IR<sup>1</sup>, colesterol total, triglicéridos, testosterona total y en la circunferencia de la cintura cuando se han introducido dietas bajas en calorías con un índice glucémico bajo. También se ha visto que la dieta cetogénica (dieta que limita el consumo de carbohidratos) ha mejorado el ciclo menstrual, reducido la glucosa en sangre y el peso corporal y mejorado la función hepática en mujeres con SOP y disfunción hepática que eran obesas. En cuanto al ejercicio físico, éste tiene un impacto positivo en la condición cardiorrespiratoria, la composición corporal y la RI, aunque faltan estudios que comparen los diferentes tipos de actividad física y su intensidad como terapia en el SOP <sup>(11,13)</sup>.

La falta de sueño se relaciona con un mayor riesgo de RI, obesidad y diabetes tipo II, por lo que los trastornos de sueño pueden considerarse uno de los primeros síntomas que conducirán a la intensificación de las vías asociadas con la RI en el SOP <sup>(11)</sup>.

Dado este complejo escenario, el presente Trabajo de Fin de Grado, pretende estudiar las terapias no farmacológicas que permitan un mejor manejo del SOP o una mejora de sus síntomas.

---

<sup>1</sup> Modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina el cual permite estudiar la RI en una población, pero no establecer la RI de un individuo determinado, ya que su normalidad no descarta la presencia de RI.

## OBJETIVOS

El objetivo general de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre los tratamientos no farmacológicos para el manejo de la sintomatología del Síndrome de Ovario Poliquístico.

Los objetivos específicos son:

- Evaluar el impacto de estas terapias en el metabolismo de la glucosa.
- Determinar si estas terapias tienen un impacto en la calidad de vida de las pacientes.
- Identificar mejoras hormonales en las pacientes suplementadas.
- Comparar diversas posologías de los suplementos.
- Comparar los efectos observados en diferentes cepas de simbióticos.



## MATERIALES Y MÉTODOS

Se ha realizado una revisión bibliográfica identificando y resumiendo estudios centrados en encontrar terapias no farmacológicas para el manejo del SOP, incluyendo artículos desde enero de 2019 hasta febrero 2024. Los artículos se han extraído de la base de datos Medline usando PubMed.

Todas las búsquedas realizadas se han filtrado por texto completo, ensayos clínicos, mujeres y de una fecha de publicación de como máximo 5 años utilizando como operador booleano "AND".

Las tres ecuaciones de búsquedas usadas son las siguientes:

- ("Dietary Supplements"[MeSH Terms] AND "Polycystic Ovary Syndrome"[MeSH Terms] AND "Quality of Life"[MeSH Terms]) AND ((y\_5[Filter]) AND (clinicaltrial[Filter]) AND (fft[Filter]) AND (female[Filter])).
- ("Polycystic Ovary Syndrome"[MeSH Terms] AND "Dietary Supplements"[MeSH Terms] AND "Treatment Outcome"[MeSH Terms]) AND ((y\_5[Filter]) AND (clinicaltrial[Filter]) AND (fft[Filter]) AND (female[Filter])).
- ("Inositol"[MeSH Terms] AND "Polycystic Ovary Syndrome"[MeSH Terms] AND "Treatment Outcome"[MeSH Terms]) AND ((y\_5[Filter]) AND (clinicaltrial[Filter]) AND (fft[Filter]) AND (female[Filter])).

Los criterios de inclusión y exclusión para la selección de los artículos fueron los siguientes:

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Artículos que trabajen con la especie humana.
- Artículos que estudien a mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico diagnosticadas por los criterios de Rotterdam.
- Documentos con texto completo.
- Artículos que estudien mujeres en edad reproductiva.

- Tener acceso al texto completo del estudio.

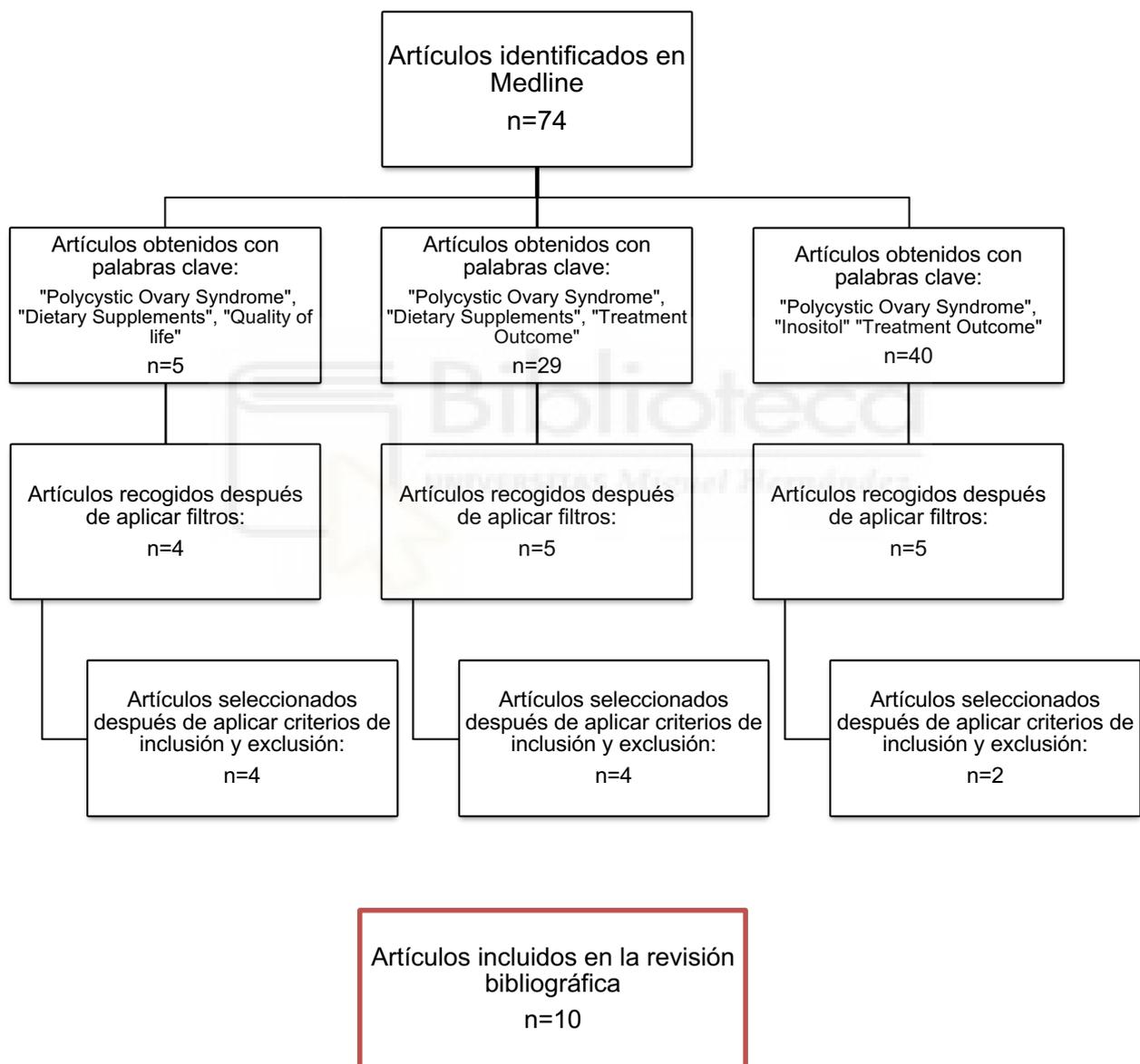
### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- No recoger información relevante para los objetivos del estudio.
- Artículos que estudien a mujeres con otras enfermedades concomitantes.
- Artículos que estudien a mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.



## RESULTADOS

Como se puede observar en la *Figura 1*, de las tres ecuaciones de búsqueda utilizadas en Medline se obtuvieron un total de 74 resultados. Después de aplicar los filtros y los criterios de inclusión y de exclusión los resultados de esta revisión bibliográfica están compuestos por 10 ensayos clínicos.



*Figura 1: Diagrama de flujo para la selección de los artículos incluidos en los resultados de esta revisión bibliográfica.*

Hoy en día, no existe ningún tratamiento farmacológico que pueda abordar todos los aspectos clínicos del SOP. Esto conlleva a la insatisfacción de muchas mujeres con su tratamiento, haciendo indispensable la búsqueda de alternativas adicionales <sup>(14)</sup>.

Los anticonceptivos orales son una de las opciones terapéuticas más usadas en pacientes con SOP, mostrando mejoría en el hirsutismo, acné y en la regulación menstrual. Sin embargo, es importante considerar su riesgo cardiometabólico, especialmente en lo que respecta al tromboembolismo venoso. Por otro lado, algunas pacientes no están dispuestas a tomar anticonceptivos orales porque buscan quedar embarazadas <sup>(14,15)</sup>.

Como sensibilizador a la insulina en las pacientes que tienen SOP asociado a la resistencia a la insulina el medicamento más usado es la metformina. Ésta promueve la reducción de peso, mejora el ciclo menstrual, el acné y controla la glucemia. A pesar de ello, tiene como efectos adversos problemas gastrointestinales como diarrea, náuseas y acidosis láctica <sup>(14,15)</sup>.

Modificar el estilo de vida es una opción en el tratamiento de primera línea del SOP. La reducción de peso en mujeres con este síndrome que padecen sobrepeso favorece la mejora de la función ovulatoria y contribuye a reducir la testosterona y la resistencia a la insulina <sup>(14)</sup>.

La suplementación y los cambios en el estilo de vida pueden ser beneficiosos para mejorar los resultados en mujeres con SOP, al influir en la resistencia a la insulina, el perfil lipídico, el metabolismo y la calidad de vida de las pacientes, entre otros <sup>(16)</sup>.

A continuación, se va a analizar los estudios relacionados con los principales abordajes no farmacológicos del SOP, que incluyen las siguientes categorías:

## **A. SUPLEMENTOS ALIMENTICIOS.**

### **A.1. SUPLEMENTACIÓN CON UNA COMBINACIÓN DE ANTIOXIDANTES.**

#### **A.1.1. Estudio sobre la administración de MetioNac.**

Es este estudio <sup>(15)</sup> se evaluó la eficacia para revertir los principales síntomas del SOP mediante MetioNac<sup>®</sup> de Margan Biotech. Este nutracéutico es una combinación de compuestos antioxidantes que contiene 75 mg de ALA (Ácido alfa lipoico), 100 mg de NAC (N-acetil cisteína), 0,65 mg de Vitamina B6 y 200 mg de SAME (S-adenosil Metionina). La hipótesis de este estudio es que la unión de estos cuatro antioxidantes podría resultar en una terapia efectiva, ya sea de forma independiente o en conjunto con los anticonceptivos orales, para así, abordar los aspectos metabólicos, endocrinos y clínicos del SOP.

Se trata de un estudio prospectivo, parcialmente aleatorizado, ya que, el grupo que tomó exclusivamente MetioNac no fue aleatorizado, realizado en condiciones de práctica clínica habitual en consultas ginecológicas. 41 pacientes se incluyeron en el grupo MN, las cuales tomaron únicamente MetioNac, 27 pacientes fueron incluidas en el grupo OC, tomando únicamente el anticonceptivo oral. Por último, el tercer grupo MN+OC fue formado por 25 pacientes y tomó una combinación de MetioNac + anticonceptivo oral. A todas se les recomendó que siguiesen una dieta saludable e hiciesen ejercicio regularmente. El anticonceptivo oral utilizado fue etinilestradiol 0,02 mg + drospirenona 3 mg al día o drospirenona 4 mg al día dependiendo del criterio médico. Fueron excluidas del estudio las pacientes que no tomaron el 80% de las dosis, finalizando el estudio 84 pacientes. La duración fue de 6 meses.

El nivel de HOMA-IR se redujo solo en el grupo MN. En los grupos OC y MN+OC hubo reducciones en 17-beta-estradiol, LH y LH/FSH. La SHBG se redujo únicamente en el grupo OC, mientras que el sulfato de dehidroepiandrosterona (S-DHEA) se redujo en el grupo MN+OC y la androstenediona se redujo en todos los grupos. Todos estos cambios fueron de forma significativa ( $p < 0.05$ ).

Como se puede observar en la Tabla 3, todos los grupos mostraron mejoría cuantitativa significativa en el hirsutismo y acné. Sin embargo, solo el grupo MN

mejoró en la puntuación de alopecia. En cuanto a los parámetros cualitativos, la frecuencia de acné en cuello y espalda solo se redujo significativamente en el grupo MN+OC. La menstruación irregular y la calidad de vida mejoró en todos los grupos.

Grupo	Parámetros cuantitativos			Parámetros cualitativos		
	Hirsutismo	Alopecia	Acné, cara	Frecuencia acné, cuello	Frecuencia acné, espalda	Menstruación irregular
$p$ MN	<0.05	<0.01	<0.05	0.250	1.00	<0.001
$p$ OC	<0.001	0.267	<0.001	0.063	0.543	<0.001
$p$ MN + OC	<0.01	0.122	<0.05	<0.05	<0.05	<0.01

*Tabla 3:  $p$  obtenida al comparar los parámetros clínicos al inicio y fin del estudio.*

La mejora de los indicadores clínicos y analíticos puede asociarse con un doble mecanismo de acción. Por un lado, a través de la síntesis de glutatión aumenta la sensibilidad a la insulina y ayuda a prevenir la diabetes ya que la regulación de la acción de la insulina depende del contenido de glutatión hepático. Por otro lado, en cuanto al segundo mecanismo, se cree que la respuesta antiandrogénica está modulada por SAME, aunque se requieren más investigaciones de su potencial en la modulación epigenética de la patogénesis del SOP.

Se demostró que la combinación de antioxidantes mejoró la RI, los parámetros hormonales, los parámetros clínicos, la menstruación irregular y la calidad de vida.

## **A.2. SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D.**

Existe una prevalencia mayor de deficiencia de vitamina D entre las mujeres con SOP en comparación con la población adulta en general <sup>(17)</sup>.

En mujeres con SOP, los niveles de 25-hidroxivitamina D (forma en la que se suele medir los niveles de vitamina D en sangre) han sido asociados positivamente con la SHBG y negativamente con el índice de andrógenos libres (FAI), el grado de hirsutismo, la TT, el sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S), la obesidad y la RI <sup>(18)</sup>.

Los niveles bajos de vitamina D también están asociados con niveles séricos elevados de productos finales de glicación avanzada y con la acción de los andrógenos sobre la maduración del folículo, lo cual causa disfunción ovulatoria <sup>(18)</sup>.

El colecalciferol altera la hormona antimülleriana (AMH) y la sensibilidad a la hormona estimulante folicular (FSH). Asimismo, modifica la producción y liberación de progesterona en la granulosa humana, lo que puede indicar un papel fisiológico de este en el desarrollo y luteinización del folículo ovárico <sup>(18)</sup>.

### **A.2.1. Estudio sobre la administración de una única dosis de vitamina D3 de 300000 UI.**

Este estudio <sup>(17)</sup> fue un ensayo no controlado con placebo que involucró a mujeres con SOP y deficiencia de vitamina D. En total fueron 41 pacientes. Todas las pacientes recibieron una única dosis de vitamina D (colicalciferol) de 300000 UI por vía intramuscular.

Como se observa en la Tabla 4, los cambios significativos ( $p < 0,05$ ) al cabo de 2 meses fueron el aumento de vitamina D y la disminución del nivel de glucosa en ayunas (FBG), la insulina sérica en ayunas y el HOMA-IR.

	Vitamina D (ng/ml)	FBG (mg/dl)	Insulina sérica ayunas ( $\mu$ U/ml)	HOMA-IR
<b>INICIO</b>	5.07 $\pm$ 1.77	109.56 $\pm$ 14,59	8.52 $\pm$ 5.48	2.37 $\pm$ 1.76
<b>FIN</b>	16.34 $\pm$ 8.99	103.71 $\pm$ 13.72	7.07 $\pm$ 5.03	1.87 $\pm$ 1.49
<b>p</b>	<0.001	0.003	0.019	0.004

Tabla 4: Comparación de los parámetros estudiados al inicio y al final del estudio.

#### A.2.2. Estudio sobre la administración de 50000 UI de vitamina D3 semanal.

En este estudio <sup>(18)</sup> se realizó un ensayo prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo sobre mujeres con sobrepeso, deficiencia de vitamina D y SOP. El estudio involucró a 60 pacientes que se dividieron a partes iguales en dos grupos. El primer grupo recibió 50000 UI por semana de vitamina D3 y el segundo recibió placebo. El tratamiento tuvo una duración de 12 semanas. Dos participantes abandonaron el estudio quedando 29 pacientes en cada grupo.

Como resultados, en el grupo que tomó la vitamina D se vio una disminución significativa de los niveles de TT, del índice de andrógenos libres, de la glucosa en ayunas y del hirsutismo. Por otro lado, se vio un aumento de los niveles de 25-hidroxivitamina D y de la SHBG de forma significativa. Hubo cambios significativos en el volumen ovárico, el número y tamaño de folículos y en la regularidad menstrual. Estos resultados podrían significar una mayor fertilidad y una mejor salud reproductiva.

Este es el único estudio en el que se ha seguido observando a las pacientes después de 14 días de la última dosis de vitamina D o placebo (104 días después del inicio del estudio).

### **A.3. SUPLEMENTACIÓN CON CURCUMINA.**

La curcumina es una sustancia fitoquímica activa biológicamente que se encuentra en la cúrcuma (*Curcuma longa*) cuyos efectos antiinflamatorios y antioxidantes podrían causar beneficio en las mujeres con SOP <sup>(19)</sup>.

#### **A.3.1. Estudio sobre la administración de 1500 mg diarios de curcumina.**

Este estudio <sup>(19)</sup> investigó los efectos de la curcumina en mujeres con SOP tratadas o no con metformina y clomifeno. Se trata de un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que 72 mujeres con SOP fueron suplementadas con curcumina o placebo durante 12 semanas. La curcumina fue administrada 3 veces al día, en cápsulas de 500 mg. Finalmente, 67 mujeres completaron el estudio, de las cuales 31 tomaron a su vez metformina o clomifeno.

Al concluir el estudio se observó una reducción significativa de los niveles medios de glucosa plasmática en ayunas (FPG) y de la dehidroepiandrostenona (DHEA) en el grupo intervenido en comparación con el grupo placebo.

### **A.4. SUPLEMENTACIÓN CON INOSITOL.**

El inositol es un hexahidroxiciclohexano con 9 posibles formas estereoisoméricas. De ellas, la más representada es el myo-inositol (MI), aunque, aun así, también destaca el D-chiro-inositol (DCI). Ambos se consideran beneficiosos en el SOP. Son segundos mensajeros de la insulina y median diferentes acciones de esta. El MI se transforma en un segundo mensajero de la insulina (MI-IPG) y participa en la captación de glucosa celular, mientras que el DCI produce un segundo mensajero de la insulina (DCI-IPG) el cual tiene una importante función en la síntesis del glucógeno <sup>(20)</sup>.

#### **A.4.1. Estudio sobre la proporción de myo-inositol/D-chiro-inositol de 40:1 <sup>(20)</sup>.**

Existe cierta dificultad a la hora de definir una cantidad óptima de MI y DCI. El DCI se origina a partir del MI a través de una enzima epimerasa que actúa bajo el estímulo y control de la insulina. En patologías como la diabetes tipo II, hay

una sensibilidad disminuida a la insulina en muchos tejidos lo cual hace que también disminuya la actividad de la epimerasa y en consecuencia el DCI. El ovario no se vuelve resistente a la insulina y la hiperinsulinemia sobreestimula la actividad de la epimerasa provocando una gran síntesis de DCI y, en consecuencia, una disminución de MI. Se determinó que la relación más adecuada era 40:1 y en este estudio se compara esta hipótesis con otras proporciones.

En este estudio participaron 56 pacientes diagnosticadas con SOP que fueron divididas en 7 grupos por lo que, cada grupo fue formado por 8 pacientes. 6 de estos grupos tomaron MI y DCI en diferentes proporciones (1:3,5;2,5:1;5:1;20:1;40:1;80:1) y el séptimo grupo tomó DCI únicamente. La dosis fue de 2 gramos dos veces al día (por la mañana y por la noche) durante 3 meses. El estudio fue aleatorizado y abierto.

Como se puede observar en la Tabla 5, la progesterona aumentó significativamente en las proporciones 40:1, 80:1 y 20:1, obteniendo los mejores resultados en la proporción 40:1. Este aumento de progesterona coincide con la reaparición de la ovulación en estas mujeres. Los niveles de FSH no variaron con ningún tratamiento mientras que los niveles de LH disminuyeron de forma significativa en las proporciones 40:1 y 80:1 en comparación con los valores iniciales. Todas las proporciones aumentaron los niveles de SHBG y 17-beta-estradiol (E2), aun así, las únicas que lo hicieron significativamente fueron 40:1 en mayor medida y 20:1 y 80:1 en menor. En cuanto a los niveles de testosterona, todas las proporciones obtuvieron mejoras, destacando la proporción 40:1. El índice HOMA-IR no obtuvo mejoras significativas en ninguna proporción. Los niveles de insulina, tanto basal como posprandial, disminuyeron en todos los tratamientos, obteniéndose, otra vez, el mejor resultado en la proporción 40:1.

Proporción MI/DCI	80:1		40:1		20:1	
	INICIO	FIN	INICIO	FIN	INICIO	FIN
Progesterona (ng/ml)	0	8,5	0	12,55	0	5
LH (mIU/ml)	13	9	11	7	10	9 (NS)
SHBG (nmol/L)	23	32	21	36	20	29
Estradiol (pg/ml)	40	99	40	105	40	90
Testosterona libre (ng/dl)	1,25	0,75	1,5	0,6	1,75	1
HOMA-IR	4,62	2,98	4,49	2,98	4,21	2,51
Insulina Basal y Posprandial (mU/ml)	B: 30 P: 70	B: 19 P: 50	B: 30 P: 79	B: 17 P: 50	B: 30 P: 70	B: 18 P: 50

Tabla 5: Comparación de los resultados de las proporciones de MI/DCI. NS: no significativo, B: basal y P: posprandial.

Se puede confirmar que la proporción 40:1 es la más efectiva, aunque otras proporciones como 80:1 y 20:1 demostraron tener una actividad similar. También se pudo ver que aumentar los niveles de DCI no supone obtener una mejoría en los distintos parámetros e incluso parece que obstaculiza la eficacia del MI

debido a que en el SOP hay una sobreestimulación de la actividad epimerasa en el ovario y el añadir DCI externo en gran cantidad puede ser perjudicial.

#### A.4.2. Estudio sobre la administración de myo-inositol en comparación con la metformina.

El objetivo de este estudio <sup>(21)</sup> es comparar los efectos de MI y metformina (MET) y observar si consiguen regular positivamente los niveles séricos de adiponectina con respecto al IMC. Este estudio fue abierto, paralelo y aleatorizado. Participaron 66 mujeres con SOP, la mitad de las participantes tomó 2 gramos de MI y 200 µg de ácido fólico 2 veces al día y la otra mitad 500 mg de MET 3 veces al día durante 6 meses. Se estratificó los grupos por IMC ( $IMC \leq 25 \text{ kg/m}^2$  y  $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$ ), por lo que la mitad de cada grupo tuvo un IMC normal y la otra mitad un IMC elevado. A los 6 meses, 30 participantes completaron el estudio.

El MI fue mejor tolerado que la MET. En este segundo grupo, 3 pacientes abandonaron debido a trastornos gastrointestinales que no se pudieron corregir reduciendo temporalmente la dosis.

Al finalizar el estudio se obtuvieron efectos similares en ambos grupos sobre el IMC, la composición corporal, el perfil hormonal y el metabolismo de la glucosa y la insulina, teniendo el grupo MET una mejora mayor en la composición corporal de las mujeres con sobrepeso u obesidad.

La adiponectina es una proteína que disminuye con la obesidad. Esta es específica del tejido adiposo. La RI en el SOP hace que disminuya la adiponectina. No está claro el papel de esta proteína en el SOP, pero se cree que puede tener una actividad de sensibilización a la insulina o que puede estar regulada por la insulina y ser un marcador de la RI. En las pacientes con  $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$  aumentó la adiponectina con un  $p=0.03$  cuando tomaron MET mientras que al tomar MI aumentó de forma insignificante con un  $p=0.478$ , sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar un grupo con el otro. Por otro lado, se mostró una correlación negativa

de la adiponectina con los índices de composición corporal, sensibilidad a la insulina e hiperandrogenismo.

#### **A.5. SUPLEMENTACIÓN CON MAGNESIO.**

Las mujeres con SOP tienen unos niveles séricos de magnesio (Mg) inferiores a las personas sanas. El Mg puede ayudar a estas mujeres a reducir el dolor menstrual, la caída del cabello y el acné. Este participa en la formación de proteínas, en el crecimiento celular y en la división de las células que están implicadas en el cabello y en la producción del colágeno en la piel <sup>(22)</sup>.

##### **A.5.1. Estudio sobre la administración de 250 mg de óxido de magnesio diarios.**

El objetivo de este estudio <sup>(22)</sup> es evaluar el efecto del Mg en el sangrado uterino normal (AUB), la alopecia, el acné y la calidad de vida de estas mujeres. Se trata de un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que a un grupo se le dio 250 mg de óxido de magnesio diarios y al otro grupo placebo durante 10 semanas. En el estudio participaron 64 mujeres, de las cuales 54 acabaron el estudio. Aun así, todas se examinaron ya que el estudio fue por intención a tratar, quedando 32 en cada grupo. Ambos grupos recibieron recomendaciones dietéticas y de actividad física. En cuanto a los resultados, no se obtuvo mejoras significativas en el acné, en el AUB, ni en la alopecia. Aun así, se ha de destacar la mejora de calidad de vida de las mujeres del estudio, ya que en comparación con el grupo placebo hubo mejoras significativas en el índice energía/fatiga, en el bienestar emocional, la salud general y calidad de vida total.

#### **B. SIMBIÓTICOS.**

Los probióticos corrigen la disbiosis de la microbiota intestinal, reducen marcadores inflamatorios y alivian enfermedades metabólicas mejorando la sensibilidad a la insulina, las concentraciones de lipopolisacáridos, las hormonas sexuales, el peso, el IMC, el perfil lipídico, la regularidad de la menstruación y la fertilidad en mujeres con SOP <sup>(14)</sup>.

Se requieren más estudios para establecer una relación correcta del SOP y la microbiota intestinal, sin embargo, diversas investigaciones indican que la disbiosis de la microbiota intestinal provoca permeabilidad intestinal e incrementa la translocación del componente bacteriano (lipopolisacáridos) a la circulación. Esto puede inducir la producción de citoquinas proinflamatorias que son las responsables de la inflamación crónica, la cual perjudica la función del receptor de insulina. Un aumento en los niveles de insulina fomenta la producción de testosterona en los ovarios lo que puede conllevar a un desarrollo inadecuado del folículo y contribuir al SOP <sup>(14)</sup>.

La administración de simbióticos (mezcla de pre y probióticos) puede estimular específicamente el crecimiento y activación de bacterias intestinales beneficiosas más eficazmente que la administración por separado de prebióticos y probióticos. Esto se debe a que los prebióticos van a mejorar la supervivencia y la colocación de los probióticos en el intestino grueso <sup>(23)</sup>.

## **B.1. ADMINISTRACIÓN DE SIMBIÓTICOS.**

### **B.1.1. Estudio sobre la administración de simbióticos I.**

En este estudio <sup>(14)</sup> se probó la eficacia de un producto simbiótico que contenía *Lactobacillus acidophilus* (2000 millones de unidades formadoras de colonias), *L. rhamnosus* (2000 millones de UFC), *L. reuteri* (2000 millones de UFC), *L. plantarum* (1000 millones de UFC), *L. casei* (1000 millones de UFC), *L. fermentum* (1000 millones de UFC), *Bifidobacterium bifidum* (1000 millones de UFC) y fructooligosacáridos (100 mg). En total 10 mil millones de UFC. A ambos grupos se les recomendó una dieta saludable y cambios en su estilo de vida.

Este ensayo fue aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Estuvo formado por 104 personas que se dividieron a partes iguales en los dos grupos. Durante el estudio se perdieron 7 pacientes.

Después de 6 meses de duración se consiguió mejorar los niveles de testosterona e insulina, la relación LH/FSH ( $p < 0.001$ ) y el IMC ( $p < 0.001$ ) en el grupo tratado con probióticos. En este grupo también disminuyeron los niveles

del lipopolisacárido plasmático (LPS) de manera significativa. Mejoró la calidad de vida, dando como resultado mejorías significativas en el control emocional, peso y circunferencia de la cintura/cadera. A su vez mejoraron los resultados de las ecografías y se regularizó el ciclo menstrual, ambos con  $p < 0.001$ . Por último, mejoró el hirsutismo e infertilidad, aunque no de manera significativa. En cuanto al grupo placebo, debido a las modificaciones de dieta y estilo de vida se vio mejoras significativas en el impacto emocional, la relación LH/FSH y la circunferencia cintura/cadera.

#### B.1.2. Estudio sobre la administración de simbióticos II.

En este ensayo <sup>(23)</sup> participaron 56 mujeres que se dividieron de forma aleatoria en dos grupos de 28 mujeres cada uno. Este ensayo fue triple ciego para los investigadores, estadísticos y pacientes. El primer grupo tomó de forma diaria unos sobres de 2 gramos que contenían  $10^{11}$  esporas de *Bacillus coagulans*,  $10^{10}$  UFC de *Lactobacillus rhamnosus*,  $10^{10}$  UFC de *Lactobacillus helveticus*, 500 mg de fructooligosacaridos y saborizante natural de naranja al 0.7% y el segundo grupo tomó placebo. El ensayo duró 12 semanas y acabó con 52 participantes. Estos fueron estratificados en bloques según: IMC ( $< 25 \text{ kg/m}^2$  o  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ), uso de fármacos hormonales reguladores de la menstruación (sí o no) y uso de metformina (sí o no).

Al finalizar las 12 semanas no se observaron diferencias en el peso, en el IMC ni en la circunferencia de la cintura. Tampoco hubo diferencias en la menstruación. Sin embargo, sí hubo diferencias a nivel emocional, en la fertilidad, en el peso y en la cantidad de vello corporal, aunque estos cambios no fueron significativos.

#### B.1.3. Estudio sobre la administración de simbióticos de granada.

En este estudio <sup>(24)</sup> los pacientes se asignaron de forma aleatoria a recibir 300 ml/día de jugo de granada (PJ), bebida simbiótica (SB), jugo de granada simbiótico (SPJ) o bebida placebo. La duración fue de 8 semanas y el ensayo era aleatorizado, controlado y triple ciego. El jugo de granada se administró como fuente de antioxidantes con la intención de mejorar los perfiles lipídicos, la

presión arterial y la microbiota intestinal. Se consumió  $10^8$  UFC/ml de cada una de las siguientes bacterias: *Lactobacillus rhamnosus*, *Bacillus coagulans* y *Bacillus indicous*. 86 pacientes finalizaron el estudio.

Los grupos PJ, SB y SPJ mostraron mejoras en el perfil lipídico, estrés oxidativo, inflamación y presión arterial. Comparando con placebo, el colesterol total tuvo una disminución significativa en el grupo SB. En LDL disminuyó significativamente en los grupos SPJ y SB mientras que le HDL fue mayor en los grupos SPJ y PJ. Las mejoras en estrés oxidativo se observaron en los tres grupos en comparación con placebo mientras que la presión arterial disminuyó de forma significativa en los grupos SPJ y PJ.

### **C. TABLA RESUMEN.**

A modo de recapitulación de los estudios analizados en el presente trabajo, la tabla 6 muestra los principales resultados y características de cada uno de ellos para facilitar su comparación.



INTERVENCIÓN		CARACTERÍSTICAS ENSAYO	CARACTERÍSTICAS POBLACIÓN	RESULTADOS PRINCIPALES	REF
Suplementación con combinación de antioxidantes: MetioNac (ALA, NAC, B6, SAME) + recomendación vida saludable.		<p>Prospectivo, parcialmente aleatorizado (excepción grupo MN).</p> <p>Tres grupos: MN, MN+OC y OC.</p> <p>Duración: 6 meses.</p>	84 pacientes con SOP.	<p>Mejoras significativas:</p> <p><u>MN</u>: en HOMA-IR y la alopecia androgénica.</p> <p><u>OC</u>: en SHBG.</p> <p><u>MN + OC</u>: en S-DEAH y en el acné cuello/espalda.</p> <p><u>MN + OC y OC</u>: en LH y LH/FSH.</p> <p><u>Todos</u> los grupos mejoraron la androstenediona, el acné, el hirsutismo, la calidad de vida y la irregularidad menstrual.</p>	(15)
Suplementación con vitamina D3.	Única dosis 300.000 UI.	<p>No controlado con placebo.</p> <p>Duración: 2 meses.</p>	41 pacientes con SOP y deficiencia de vitamina D.	<p>Aumento significativo de los niveles de vitamina D.</p> <p>Disminución significativa de FBG, insulina sérica en ayunas y HOMA-IR.</p>	(17)
	Dosis semanal de 50.000UI.	<p>Prospectivo, aleatorizado, doble</p>	58 pacientes con SOP, deficiencia de	<p>Aumento significativo de los niveles de vitamina D y de SHBG. Disminución</p>	(18)

		ciego, controlado con placebo. Duración: 12 semanas.	vitamina D y sobrepeso.	significativa de TT, glucosa en ayunas, hirsutismo y del índice de andrógenos libres. Mejora de la apariencia ovárica y regularidad menstrual.	
<b>Suplementación con curcumina.</b>	<b>1500 mg diarios.</b>	Aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Duración: 12 semanas.	57 mujeres con SOP. 31 de ellas tomaron a su vez metformina o clomifeno.	Disminución de FPG y DHEA de forma significativa.	(19)
<b>Suplementación con inositol.</b>	<b>Proporciones MI/DCI: 1:3,5;2,5:1;5:1;20:1;40:1;80:1.</b>	Aleatorizado y abierto. Duración: 3 meses.	56 pacientes con SOP.	La proporción más efectiva es 40:1, seguida de 80:1 y 20:1. Estas tres son las únicas con resultados significativos (progesterona, LH, SHBG, estradiol, testosterona libre, HOMA-IR, insulina basal y posprandial).	(20)
	<b>MI vs MET.</b>	Aleatorizado y abierto. Duración: 6 meses.	30 participantes con SOP.	Se obtuvo efectos similares en ambos grupos teniendo el grupo MET una mejora mayor en la composición corporal de	(21)

				las mujeres con sobrepeso u obesidad.	
<b>Suplementación con 250 mg de óxido de magnesio diario + recomendaciones vida saludable.</b>		Aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Duración: 10 semanas.	54 pacientes con SOP.	Mejora significativa emocional, en el índice energía/fatiga y en la calidad de vida.	(22)
<b>Administración de simbióticos.</b>	<b><i>Lactobacillus acidophilus</i>, <i>L. rhamnosus</i>, <i>L. reuteri</i>, <i>L. plantarum</i>, <i>L. casei</i>, <i>L. fermentum</i>, <i>Bifidobacterium bifidum</i> + prebiótico + recomendación vida saludable.</b>	Aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Duración: 6 meses.	97 pacientes con SOP.	Mejora significativa de la relación LH/FSH, IMC, LPS, calidad de vida, control emocional, ecografías y ciclo menstrual. Debido a recomendación vida saludable → grupo placebo mejoras significativas en relación LH/FSH, circunferencia/cadera, impacto emocional.	(14)
	<b><i>Bacillus coagulans</i>, <i>Lactobacillus rhamnosus</i>, <i>L. helveticus</i> + prebiótico.</b>	Aleatorizado, triple ciego. Duración: 12 semanas.	56 pacientes con SOP. Estratificación por bloques: - IMC (<25 kg/m <sup>2</sup> o ≥ 25kg/m <sup>2</sup> )	No hubo diferencias significativas en comparación con placebo.	(23)

			<ul style="list-style-type: none"> <li>- Uso de fármacos hormonales (sí/no).</li> <li>- Uso de metformina (sí/no).</li> </ul>		
	<p><b>PJ, SB, SPJ.</b>  <b><i>Lactobacillus rhamnosus,</i></b>  <b><i>Bacillus coagulans, B. indicus</i></b> +  <b>prebiótico.</b></p>	<p>Aleatorizado, controlado con placebo y triple ciego. Duración: 8 semanas.</p>	<p>86 pacientes con SOP.</p>	<p>Mejora significativa del colesterol total en el grupo SB.</p> <p>Mejora significativa de LDL en SPJ y SB.</p> <p>Mejora significativa de HDL en SPJ y PJ.</p> <p>Mejora de estrés oxidativo en SPJ, SB y PJ.</p> <p>Mejora significativa de PA en SPJ y PJ.</p>	<p>(24)</p>

Tabla 6: Principales resultados y características de los estudios analizados. REF: referencias.

## DISCUSIÓN

Tras examinar en detalle los resultados se deben destacar los siguientes aspectos:

En referencia al uso de MetioNac, hay que destacar la falta de aleatorización del grupo MN, en el cual se asignaron pacientes que no querían tomar OC o querían quedarse embarazadas. Otras limitaciones fueron la falta de un laboratorio centralizado y de un grupo placebo en el que se viesen las mejorías debidas únicamente a las recomendaciones sobre el estilo de vida. A pesar de estas deficiencias, el grupo MN+OC y el MN mostraron resultados similares, lo que puede indicar que el uso de MN es una terapia adecuada en pacientes que no puedan tomar OC <sup>(15)</sup>.

En cuanto al uso de Vitamina D se comparó el uso de una dosis única de 300.000 UI durante 8 semanas con el uso de una dosis de 50.000 UI semanalmente durante 12 semanas. En ambos estudios se vio un incremento significativo de la vitamina D. Por un lado, en el estudio que se administró una única dosis de 300.000 UI se vio una disminución de los niveles de glucosa, insulina y del índice HOMA-IR estadísticamente significativa. Por otro lado, en el estudio que se administró semanalmente 50.000 UI disminuyó el hirsutismo, el índice de andrógenos libres (FAI) y la glucosa en ayunas y aumentó el nivel de SHBG, lo cual conllevó a una mejora en la ecografía ovárica y en la regulación del ciclo menstrual. Por tanto, un uso de la vitamina D mejora significativamente los parámetros alterados en el SOP coincidiendo ambas dosis en la mejora de la glucosa en ayunas y no coincidiendo en el HOMA-IR y en la insulina ya que ambas se examinaron en los dos estudios y solo se obtuvo una mejora significativa en la dosis única de 300.000 UI <sup>(17,18)</sup>.

Las limitaciones del estudio que probó la Vitamina D con una dosis única de 300.000 UI fueron la falta de control con placebo y el tamaño de muestra relativamente pequeño. Hay que destacar que en este estudio no se restringió el IMC <sup>(17)</sup>.

La limitación más destacable del estudio que probó la Vitamina D en una dosis de 50.000 UI semanal fue el pequeño tamaño de muestra. En comparación con el estudio que administró una dosis única de vitamina D, en este estudio sí se restringió el peso de las pacientes <sup>(18)</sup>.

En referencia al uso de curcumina, hay que destacar como limitación del estudio analizado la falta de distinción entre las pacientes que recibieron tratamiento farmacológico y las que no, lo cual pudo afectar a la evaluación de los resultados <sup>(19)</sup>.

En el estudio que se comparan las diferentes proporciones de MI/DCI, se considera limitación la pequeña cantidad de pacientes por grupo y la falta de control con placebo, aun así, los resultados de este estudio son convincentes, demostrando que la combinación de myo-inositol y D-chiro-inositol que más efectos positivos tiene en el tratamiento del SOP es 40:1 <sup>(20)</sup>.

El estudio que comparó MET y MI tiene como limitación la falta de enmascaramiento debido al uso de envases comerciales. En este estudio se obtienen resultados beneficiosos para ambos tratamientos en los que la MET obtiene resultados más significativos <sup>(21)</sup>.

En cuanto al estudio sobre el Mg, este se realizó durante la pandemia lo que fue un motivo de abandono de varias pacientes en el estudio. Por otro lado, algunas variables fueron recopiladas por métodos subjetivos, lo que suele ir acompañado del sesgo de recuerdo. Aun así, los métodos usados para recopilar estas variables fueron validados. Las mejoras significativas se obtuvieron únicamente en la calidad de vida de las pacientes <sup>(22)</sup>.

En cuanto a las limitaciones del primer estudio mencionado de probióticos y prebióticos, por un lado, no se evaluaron los cambios en la microbiota intestinal y, por otro lado, el tamaño de la muestra fue pequeño en relación con la larga duración del estudio, que fue de 6 meses. Tampoco hubo un grupo de intervención por separado que estableciese el efecto de los simbióticos en el SOP sin dieta ni ejercicio físico. Se debe destacar la mejoría experimentada por

las pacientes que recibieron placebo en el estudio probablemente debido a las recomendaciones de modificaciones en el estilo de vida <sup>(14)</sup>.

El segundo estudio de simbióticos ha sido el primero en evaluar los resultados de estos en la calidad de vida relacionada con la salud de las mujeres con SOP. En este no se obtuvieron resultados significativos, los cuales sí que se obtuvieron en el primer estudio de simbióticos. Esto se puede deber a la diferencia de probióticos utilizados en ambos estudios. El único probiótico que coincide en ambos estudios es *L. rhamnosus*. En el caso del primer estudio mencionado encontramos otras 5 especies de *Lactobacillus* y también *Bifidobacterium Bifidum*. En el segundo solo encontramos una especie más de *Lactobacillus*, *L. helveticus* y también *Bacillus coagulans* <sup>(14,23)</sup>.

En cuanto al estudio de simbióticos de granada, se necesitan más investigaciones para concluir las diferencias entre SPJ y PJ. En este estudio se administra *Lactobacillus rhamnosus*, al igual que en los otros estudios sobre simbióticos de esta revisión, *Bacillus coagulans* coincidiendo con el estudio sin resultados significativos y *B. indicus* <sup>(24)</sup>.

Por último, se debe tener en cuenta el cambio de los niveles hormonales de las mujeres según el momento del ciclo menstrual en el que se examinen. Es importante que las analíticas hormonales se realicen siempre en la misma fase del ciclo. Solo se especifica que esto se lleva a cabo en tres estudios de esta revisión, cuando es un factor importante para tener en cuenta. En el estudio que compara las diferentes proporciones de MI/DCI la ovulación es controlada mediante la medición de la progesterona en la fase lútea media (día veintiuno del ciclo), por otro lado, en el estudio que compara el MI con la MET las muestras de sangre se recogieron en la fase folicular temprana (entre el tercer y séptimo día del ciclo) y para finalizar, en el estudio en el que se administró 1500 mg de curcumina diarios se recogieron las muestras el tercer día del ciclo <sup>(19-21)</sup>.

## CONCLUSIONES

Existe diversos tratamientos no farmacológicos con evidencia científica para tratar la sintomatología del Síndrome de Ovario Poliquístico.

El uso de una combinación de antioxidantes mejoró la calidad de vida y el perfil hormonal de las pacientes mientras que la suplementación con vitamina D, curcumina e inositol, destacando la proporción 40:1 de MI/DCI, demostró eficacia equilibrando las hormonas de estas pacientes y mejorando sus niveles de glucosa. Por último, la suplementación con Mg consiguió mejorar únicamente la calidad de vida de estas pacientes.

En cuanto a los simbióticos, se ha demostrado que diferentes cepas de *Lactobacillus* junto a *Bifidobacterium bifidum*, prebióticos y cambios en el estilo de vida consiguieron resultados favorables en el perfil hormonal de las pacientes y en su calidad de vida. Por otro lado, la combinación con jugo de granada consiguió mejoras en el perfil lipídico y en el estrés oxidativo.

Por tanto, observando estos favorables resultados, se puede concluir que estos suplementos junto a un estilo de vida saludable sirven como adyuvantes al tratamiento farmacológico y en casos excepcionales cuando por alguna razón éste está contraindicado, se podrá conseguir una mejoría en el transcurso de este síndrome. A pesar de ello, se necesita más investigaciones sobre el tema para llegar a conclusiones definitivas sobre las dosificaciones y los beneficios.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Facio-Lince García A, Isabel Pérez-Palacio M, Lucía Molina-Valencia J, María Martínez-Sánchez L. Artículo Especial Síndrome de ovario poliquístico y complicaciones metabólicas: más allá del exceso de andrógenos.
2. Bednarska S, Siejka A. The pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome: What's new? Vol. 26, *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. Wroclaw University of Medicine; 2017. p. 359–67.
3. Carazo Hernández B, Lafalla Bernad O, Simón RG, Mas EG, Romea EM, Rojas Pérez-Ezquerro B. Health-related Quality of Life in Women with Polycystic Ovary Syndrome [Internet]. Available from: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/2530>
4. Hoeger KM, Dokras A, Piltonen T. Update on PCOS: Consequences, Challenges, and Guiding Treatment. Vol. 106, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Endocrine Society; 2021. p. E1071–83.
5. Rashid R, Mir SA, Kareem O, Ali T, Ara R, Malik A, et al. Polycystic ovarian syndrome-current pharmacotherapy and clinical implications. Vol. 61, *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. Elsevier Ltd; 2022. p. 40–50.
6. Teresa Sir P, Jessica Preisler R, Amiram Magendzo N. Síndrome de ovario poliquístico. diagnóstico y manejo. *Revista Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2013 Sep 1 [cited 2024 Apr 29];24(5):818–26. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-sindrome-ovario-poliquistico-diagnostico-manejo-S0716864013702293>
7. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. Vol. 106, *Fertility and Sterility*. Elsevier Inc.; 2016. p. 6–15.
8. 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. *J Clin Endocrinol Metab*

- [Internet]. 2013 [cited 2024 Apr 3];98(12):4565–92. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/98/12/4565/2833703>
9. Lim SS, Hutchison SK, Van Ryswyk E, Norman RJ, Teede HJ, Moran LJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. Vol. 2019, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2019.
  10. 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 † , ‡. *Human Reproduction* [Internet]. 2018;33(9):1602–18. Available from: <https://www.monash.edu/medicine/sphpm/>
  11. Szczuko M, Kikut J, Szczuko U, Szydłowska I, Nawrocka-Rutkowska J, Ziętek M, et al. Nutrition strategy and life style in polycystic ovary syndrome—narrative review. Vol. 13, *Nutrients*. MDPI AG; 2021.
  12. Faghfoori Z, Fazelian S, Shadnoush M, Goodarzi R. Nutritional management in women with polycystic ovary syndrome: A review study. 2017 [cited 2024 Mar 28]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2017.03.030>
  13. Patten RK, Boyle RA, Moholdt T, Kiel I, Hopkins WG, Harrison CL, et al. Exercise Interventions in Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Physiol*. 2020 Jul 7;11.
  14. Kaur I, Suri V, Sachdeva N, Rana SV, Medhi B, Sahni N, et al. Efficacy of multi-strain probiotic along with dietary and lifestyle modifications on polycystic ovary syndrome: a randomised, double-blind placebo-controlled study. *Eur J Nutr*. 2022 Dec 1;61(8):4145–54.
  15. Pingarrón Santofimia C, Poyo Torcal S, López Verdú H, Henríquez Linares A, Calvente Aguilar V, Terol Sánchez P, et al. Evaluation of the efficacy of an antioxidant combination for the modulation of metabolic, endocrine, and clinical parameters in patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*. 2023;39(1).

16. Alesi S, Ee C, Moran LJ, Rao V, Mousa A. Nutritional Supplements and Complementary Therapies in Polycystic Ovary Syndrome. Vol. 13, *Advances in Nutrition*. Oxford University Press; 2022. p. 1243–66.
17. Salehpour S, Hosseini S, Nazari L, Hosseini M, Saharkhiz N. The effect of vitamin d supplementation on insulin resistance among women with polycystic ovary syndrome. *J Bras Reprod Assist*. 2019;23(3):235–8.
18. 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. *Clinical Nutrition*. 2021 Mar 1;40(3):870–8.
19. Heshmati J, Moini A, Sepidarkish M, Morvaridzadeh M, Salehi M, Palmowski A, et al. Effects of curcumin supplementation on blood glucose, insulin resistance and androgens in patients with polycystic ovary syndrome: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Phytomedicine*. 2021 Jan 1;80.
20. M. Nordio, S. Basciani, E. Camajani. The 40:1 myo-inositol/D-chiro-inositol plasma ratio is able to restore ovulation in PCOS patients: comparison with other ratios. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2019;23:5512–21.
21. Soldat-Stanković V, Popović-Pejičić S, Stanković S, Prtina A, Malešević G, Bjekić-Macut J, et al. The effect of metformin and myoinositol on metabolic outcomes in women with polycystic ovary syndrome: role of body mass and adiponectin in a randomized controlled trial. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2024 Apr 19];45(3):583–95. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40618-021-01691-5>
22. Jaripur M, Ghasemi-Tehrani H, Askari G, Gholizadeh-Moghaddam M, Clark CCT, Rouhani MH. The effects of magnesium supplementation on abnormal uterine bleeding, alopecia, quality of life, and acne in women with polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. *Reproductive Biology and Endocrinology* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Apr 19];20(1):1–11. Available from: <https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12958-022-00982-7>

23. Hariri Z, Yari Z, Hoseini S, Abhari K, Sohrab G. Synbiotic as an ameliorating factor in the health-related quality of life in women with polycystic ovary syndrome. A randomized, triple-blind, placebo-controlled trial. *BMC Womens Health*. 2024 Dec 1;24(1).
24. Esmaeilinezhad Z, Barati-Boldaji R, Brett NR, de Zepetnek JOT, Bellissimo N, Babajafari S, et al. The effect of synbiotics pomegranate juice on cardiovascular risk factors in PCOS patients: a randomized, triple-blinded, controlled trial. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2024 Apr 20];43(4):539–48. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40618-019-01139-x>

