

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER
en
***Biología y Tecnología Aplicada a la
Reproducción Humana Asistida***

Síndrome de ovario poliquístico, abordaje de la enfermedad.

Autor: Irene Muñoz Rodríguez

Tutor: Manuel Fernández-Sánchez

Alcobendas, Septiembre 2023

Índice

1. Resumen.....	3
Abstract.....	3
Palabras claves.....	4
2. Introducción	5
3. Objetivos	6
4. Materiales y métodos	7
5. Resultados	7
5.1. Tratamientos para mitigar los síntomas	7
5.1.1. Cambios en el estilo de vida.....	8
5.1.2. Tratamiento farmacológico.....	10
5.2. Afrontar la infertilidad	11
5.2.1. Cambios en el estilo de vida.....	12
5.2.2. Tratamiento farmacológico.....	12
5.2.3. Tratamiento quirúrgico	14
5.2.4. Técnicas de reproducción asistida	17
5.3. Complicaciones en el embarazo.....	21
6. Discusión.....	24
7. Conclusiones	25
8. Bibliografía.....	27

1. Resumen

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) es un trastorno endocrino metabólico común en mujeres en edad reproductiva. Se caracteriza por diversos síntomas como periodos irregulares, acné o infertilidad. Además, este síndrome lleva asociado el desarrollo de otras afecciones como la insulinoresistencia. En cuanto a su diagnóstico, se realiza en función del consenso de Rotterdam y su origen es aún desconocido, aunque se estipula que puede deberse a un trastorno multigénico.

Aunque actualmente no existe un tratamiento eficaz capaz de curar el síndrome, se cuenta con numerosas estrategias para paliar sus síntomas y mejorar la calidad de vida de las pacientes, así como para prevenir posibles complicaciones. Los cambios en el estilo de vida, como la dieta saludable, el ejercicio regular y la eliminación de sustancias tóxicas como el tabaco, pueden mejorar la función metabólica y los trastornos reproductivos asociados al SOP. Además, se ha observado que una dieta baja en carbohidratos y rica en grasas insaturadas puede tener efectos positivos. Por otro lado, el tratamiento farmacológico es capaz de disminuir la sintomatología a través del control hormonal.

El Síndrome de Ovario Poliquístico puede afectar a la fertilidad debido a la falta de ovulación y alteraciones endometriales. Para abordar esta problemática existen numerosas estrategias. Los cambios en el estilo de vida como la pérdida de peso y el ejercicio son fundamentales como primera línea de tratamiento. El tratamiento farmacológico incluye el uso de medicamentos como el citrato de clomifeno, el letrozol y las gonadotropinas para inducir la ovulación. En casos de ausencia de respuesta a los tratamientos anteriores, se puede considerar la opción quirúrgica, como la resección cuneiforme de ovario o el drilling ovárico. En última instancia, las técnicas de reproducción asistida, como la fecundación in vitro o MiniFIV, deben considerarse como opción.

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a metabolic endocrine disorder common in women of reproductive age. It is characterized by several symptoms such as irregular periods, acne or infertility. In addition, this syndrome is associated with the development of other conditions such as insulin resistance. Its diagnosis is based on the Rotterdam consensus and its origin is still unknown, although it is stipulated that it may be due to a multigenic disorder.

Although there is currently no effective treatment capable of curing the syndrome, there are numerous strategies to alleviate its symptoms and improve the quality of life of patients, as well as to prevent possible complications. Lifestyle changes, such as a healthy diet, regular exercise, and the removal of toxic substances such as tobacco, can improve metabolic function and reproductive disorders associated with PCOS. In addition, it has been observed that a diet low in carbohydrates and rich in unsaturated fats can have positive effects. On the other hand, pharmacological treatment is able to reduce symptoms through hormonal control.

Polycystic ovary syndrome can affect fertility due to lack of ovulation and endometrial alterations. There are many strategies to address this problem. Lifestyle changes such as weight loss and exercise are critical as the first line of treatment. Pharmacological treatment includes the use of medications such as clomiphene citrate, letrozole, and gonadotropins to induce ovulation. In cases of lack of response to previous treatments, the surgical option, such as cuneiform resection of the ovary or ovarian drilling, may be considered. Ultimately, assisted reproduction techniques, such as in vitro fertilization or MiniFIV, should be considered as an option.

Palabras claves

Infertilidad, Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP), Tratamiento, Ovulación

2. Introducción

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) también llamado síndrome de Stein-Leventhal se trata de un trastorno endocrino metabólico de alta prevalencia que afecta en España a entre el 8-13% de mujeres en edad reproductiva (IVI, 2022). Su sintomatología es muy diversa, pudiendo manifestarse de diferentes formas en las mujeres que lo padecen. Estos síntomas incluyen entre otros, periodos irregulares, acné, infertilidad, ovarios aumentados de tamaño, sobrepeso u obesidad, o hirsutismo. Además, las mujeres que padecen SOP presentan un riesgo aumentado de sufrir síndrome metabólico, un trastorno que trae consigo, resistencia a la insulina, niveles elevados de colesterol o presión sanguínea alta (“Polycystic Ovary Syndrome (PCOS),” 2019).

En la compleja fisiopatología de este síndrome destacamos tres tipos de alteraciones relacionadas entre sí: una disfunción neuroendocrina, un trastorno metabólico y una disfunción de la esteroidogénesis y de la foliculogénesis ovárica. La disfunción neuroendocrina está caracterizada por un aumento en la amplitud y frecuencia de los pulsos de la hormona luteinizante (LH) acompañado de la liberación normal o disminuida de la hormona folículo estimulante (FSH). El trastorno metabólico está representado por una resistencia a la insulina periférica que trae consigo una mayor secreción de andrógenos por el ovario y las glándulas suprarrenales, una estimulación en la secreción de LH y una disminución de la síntesis hepática de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG). Finalmente, en cuanto a la disfunción de la esteroidogénesis y de la foliculogénesis ovárica se ha podido observar un mayor reclutamiento de folículos antrales, unas 2 o 3 veces mayor que en pacientes sin SOP, así como una menor selección de los mismos o incluso la detención de este mecanismo, impidiendo la ovulación y obteniendo de esta forma un ovario de aspecto poliquístico debido a la acumulación de folículos. Además, se ha comprobado que las mujeres que padecen el síndrome presentan niveles significativamente mayores de la hormona antimulleriana (AMH) desde la infancia hasta la pubertad, lo que nos sugiere que estas niñas nacen con una masa de folículos aumentada (Teresa Sir et al., 2013).

En cuanto a su diagnóstico, el consenso de Rotterdam (2003) definió como SOP a aquellas mujeres que cumplan dos de los siguientes tres criterios: presencia de oligo y/o anovulación, signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo y ovarios de apariencia ecográfica poliquística (Tirado et al., 2015).

Su origen es aún desconocido, sin embargo, existe una creciente evidencia que sugiere que el SOP podría ser un trastorno multigénico complejo con grandes influencias epigenéticas y ambientales, entre ellas factores relacionados con la dieta y el estilo de vida.

El 70% de mujeres que padecen Síndrome de Ovario Poliquístico sufren de infertilidad (IVI, 2022). Esta infertilidad está directamente relacionada con los ciclos anovulatorios: si no se produce la ovulación, no podrá, por tanto, producirse la fecundación. Además, esta anovulación lleva asociada consigo la ausencia de síntesis de progesterona y en consecuencia una exposición constante del endometrio a estrógenos. Esto se traduce en un crecimiento anormal del endometrio y patrones impredecibles de sangrado, alterando de esta forma la receptividad endometrial. Este es el motivo por el cual, las pacientes con SOP presentan un riesgo tres veces mayor de sufrir abortos de repetición. Sin embargo, no solo debemos considerar la disfunción ovulatoria propia del SOP como causa de la infertilidad en estas pacientes, la resistencia a la insulina puede dificultar la respuesta ovulatoria, la implantación y/o el desarrollo temprano del embarazo (Mirza et al., 2022)

Por tanto, a la hora de abordar la infertilidad asociada al SOP debemos prestar especial atención tanto a la disfunción ovulatoria como al resto de consecuencias asociadas a este síndrome, como pueden ser la insulinorresistencia o la alteración endometrial.

3. Objetivos

Los objetivos del presente trabajo serían los siguientes.

Objetivo principal

Analizar el abordaje del síndrome de ovario poliquístico en la sociedad actual, así como conocer los tratamientos más adecuados para estas pacientes.

Objetivos específicos

- Estudiar la forma en la que el síndrome de ovario poliquístico influye en la vida de las pacientes.
- Comparar los diferentes tratamientos para reducir los síntomas del síndrome de ovario poliquístico

- Desarrollar las técnicas de reproducción humana asistida que pueden ser empleadas en el abordaje de la infertilidad en pacientes con Síndrome de ovario poliquístico.

4. Materiales y métodos

Para la realización de esta revisión bibliográfica se ha recopilado, filtrado y sintetizado información procedente de artículos, libros y páginas webs especializadas en medicina reproductiva. Por otro lado, para abordar con suficiente profundidad el tema principal, Síndrome de Ovario Poliquístico, se han consultado también otras revisiones e investigaciones más especializadas en tratamientos para las afectadas.

Para la búsqueda de información se han seguido unos criterio de inclusión y exclusión concretos. Estos criterios han sido principalmente la fecha de publicación, la temática principal del artículo y la fuente de procedencia del mismo. En cuanto a la fecha de publicación, esta no es superior a cinco años. La temática principal de los artículos elegidos han sido estrategias para combatir el Síndrome de Ovario Poliquístico, tanto sus síntomas como la infertilidad asociada. Finalmente, la fuente de procedencia de la información han sido revistas, páginas web o libros con un alto grado de fiabilidad debido a su prestigio.

La base de datos usada mayoritariamente para la obtención de información ha sido Pubmed y en menor proporción la web del Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI). A partir de Pubmed se han seleccionado artículos de revistas científicas tales como *Human Reproduction* o *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*.

Finalmente, para organizar la información previa a la redacción del trabajo se ha empleado el gestor bibliográfico *Mendeley*, el cual ha sido usado además para referenciar la bibliografía a lo largo del documento.

5. Resultados

5.1. Tratamientos para mitigar los síntomas

En la mayor parte de los casos el SOP se diagnóstica entre los 20 y 30 años (Grigorescu, 2021), aunque en ocasiones se diagnostica a edades más tempranas. No obstante, sus síntomas pueden aparecer desde la menarquía.

En la actualidad, el síndrome de ovario poliquístico carece de cura. Sin embargo, resulta de gran importancia tomar medidas una vez está diagnosticado para evitar, en la medida de lo posible, la acentuación de los síntomas o el desarrollo de patologías asociadas, como el síndrome metabólico mencionado anteriormente. Debemos, además, tener en cuenta que, estas medidas pueden, en un futuro, facilitarnos el camino hacia la maternidad evitando en ciertos casos recurrir a las técnicas de reproducción asistida.

Por tanto, es de vital importancia un diagnóstico temprano de la enfermedad para poder comenzar cuanto antes un tratamiento.

Las estrategias para paliar los síntomas del síndrome de Ovario Poliquístico podemos agruparlas en tres grandes bloques:

5.1.1. Cambios en el estilo de vida

Las modificaciones en el estilo de vida tales como modificaciones en la dieta, la práctica regular de ejercicio y cambios en los patrones de sueño parecen mejorar tanto la disfunción metabólica como los trastornos reproductivos en mujeres con SOP, especialmente en aquellas que padecen obesidad (Cowan et al., 2022). Además, los cambios dietéticos pueden incluir la toma de suplementos naturales, los conocidos como remedios herbales.

Por otro lado, los cambios en el estilo de vida incluyen la eliminación de sustancias tóxicas como el tabaco y el alcohol.

- **Modificaciones dietéticas**

Es de vital importancia el mantenimiento de un peso adecuado, ya que el sobrepeso y la obesidad ejercen un papel negativo sobre la resistencia a la insulina y el hiperandrogenismo. Se ha demostrado que la pérdida de entre el 5 y 10% del peso puede mejorar tanto los síntomas físicos y psicológicos del síndrome como la infertilidad asociada al mismo (Moran et al., 2017).

Aunque aún no están claros los mecanismos, existen evidencias de que una dieta baja en carbohidratos (dieta cetogénica), suponiendo estos el 45% del total de calorías diarias, podría ser útil para reducir el Índice de Masa Corporal (IMC), así como el nivel de colesterol sérico. Además, el mantenimiento de la dieta cetogénica durante más de un mes podría aumentar los niveles de FSH y SHGB (Gu et al., 2022).

Por otro lado, el consumo de ácidos grasos saturados se relaciona negativamente con el hiperandrogenismo y los desequilibrios hormonales, mientras que las grasas insaturadas como el omega-3 y el omega-6 presentan efectos positivos sobre la ovulación (Shahid et al., 2022). Por tanto, pacientes con SOP deberían incluir en su dieta alimentos ricos en este tipo de ácidos grasos, tales como el salmón, las nueces o el aguacate.

En contraposición a los carbohidratos y los lípidos, no hay evidencias sobre efectos nocivos de las proteínas en el Síndrome de Ovario Poliquístico, de hecho, se encontró que una dieta rica en proteínas resulta beneficiosa para la regulación hormonal.(Shahid et al., 2022)

- **Ejercicio físico**

Recientemente, se ha informado que el beneficio del ejercicio, en lo que al SOP se refiere, depende en mayor parte de la intensidad del ejercicio que del propio ejercicio en sí. Un estudio realizado por la Universidad Sheffield Hallam en colaboración con la Fundación NHS de los Hospitales Docentes de Sheffield en 2018, indicó que sesiones de 60 minutos que incluyeran 40 minutos de cicloergómetro o cinta motorizada, 10 minutos de calentamiento previo y otros 10 minutos de vuelta a la calma podría tener un buen impacto sobre este síndrome (Woodward et al., 2020).

Por otro lado, se ha observado que ejercicios aeróbicos vigorosos y entrenamientos de resistencia podrían mejorar tanto la sensibilidad a la insulina como el nivel anormal de andrógenos. Expertos recomiendan la realización de un mínimo de 150 minutos de actividad aeróbica a la semana para contrarrestar los efectos del síndrome (Gu et al., 2022)

- **Suplementos naturales**

Existen diversos recursos naturales cuyas propiedades pueden ser grandes aliados para combatir las consecuencias del SOP sin la necesidad de recurrir a un tratamiento farmacológico. Además, en ocasiones estos suplementos se pueden emplear mientras se está en tratamiento farmacológico ayudando aún más a mejorar los síntomas propios de la enfermedad. Algunos de los suplementos naturales con mayor eficacia sobre el SOP se muestran en la siguiente tabla, en la que se indica además la dosis en la que deben ser suministrados, así como el efecto que estos realizan.

Tabla 1: Resumen de componentes activos efectivos en el tratamiento y/o prevención del SOP (Shahid et al., 2022)

Fuente	Componente activo	Dosis	Función	Referencia
Aloe Vera	Ácido Salicílico	Gel de aloe vera 10mg peso seco/día durante 2 meses	Reduce el hiperandrogenismo y mejora los ciclos menstruales	Reddy et al. (2016)
Cúrcuma	Curcumina	1500mg de extracto de curcumina tres veces al día durante 3 meses	Reducción de las concentraciones de marcadores de estrés oxidativo	Heshmati et al. (2020)
Semillas de lino	Ácido α -linolénico	30g de semillas de lino en polvo por un día durante un período de 12 semanas	Reducción del tamaño y volumen del útero	Haidari et al. (2020)
Fenogreco	saponina	Extracto de laholva 250mg dos veces al día 42 días	Mejora en las concentraciones séricas de estradiol, progesterona y testosterona	Khanna et al. (2020)
Regaliz	Glabridina	3,5g de extracto	Reducción de los síntomas	Andhalkar et al. (2021)

5.1.2. Tratamiento farmacológico

- **Anticonceptivos hormonales**

La píldora anticonceptiva combinada contiene un estrógeno y un progestágeno. La píldora presenta un efecto de retroalimentación negativa sobre el hipotálamo inhibiendo la liberación de la hormona liberadora de gonadotropina, evitando de esta forma la liberación de FSH y LH por parte de la hipófisis. Si no se produce la liberación de estas hormonas no se lleva a cabo la reclutación folicular ni la ovulación. Esto conlleva a la desaparición de los picos hormonales durante las diferentes fases del ciclo, encontrándose el organismo en constante equilibrio hormonal.

Consecuencia de lo anterior, mientras se produce la toma de anticonceptivos orales los ovarios se encuentran en una situación de reposo, evitando de esta forma, por un lado, la aparición de nuevos folículos ováricos y, por tanto, el aumento del volumen ovárico. Y, por otro lado, la supresión de los cambios hormonales disminuirá los signos propios del hiperandrogenismo como pueden ser el hirsutismo o el acné (Frances, 2022).

- **D-chiro-inositol**

El D-chiro-inositol se trata de un agente insulinosensibilizante cuya función es la mejora del perfil hormonal y metabólico en pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico disminuyendo la testosterona libre y aumentando la SHBG. Se ha demostrado que una dosis de 2g/12h es suficiente para mejorar las tasas de ovulación y la regularidad de los ciclos menstruales.(Dr. Ortega, 2023)

- **Metformina y tiazolidindionas**

Al igual que el D-chiro-inositol la metformina y las tiazolidindionas son fármacos insulinosensibilizantes que mejoran tanto la resistencia a la insulina como los niveles elevados de andrógenos, por tanto, mejoran los síntomas asociados a estos, como comentábamos con los anticonceptivos orales. Sin embargo, estos actúan de forma distinta.

La metformina parece tener mejor relación causa-efecto que las tiazolidindionas, al inducir pérdida de peso. Por el contrario, las tiazolidindionas induce una ganancia en el peso consecuencia de la retención de líquidos (Dr. Ortega, 2023).

5.2. Afrontar la infertilidad

La infertilidad es una de las múltiples consecuencias del Síndrome de Ovario Poliquístico, y quizás la más difícil de afrontar a nivel psicológico. El 15% de las parejas a nivel mundial padecen esta problemática, siendo dicho síndrome una de las principales causas de infertilidad femenina.

Tras doce meses de búsqueda de embarazo sin éxito se debe acudir a un centro especializado, en el que, en primer lugar, se deberán descartar otras patologías, además del SOP, como pueden ser disfunción tiroidea, insuficiencia ovárica prematura, endometriosis o síndrome de Cushing. Por tanto, se realizará un examen físico y ginecológico completo, además, se solicitará el historial médico y quirúrgico de la

paciente. En ocasiones, serán necesarias pruebas diagnósticas adicionales, tales como histeroscopia o histerosalpingografía (Collée et al., 2021).

A la hora de afrontar la infertilidad encontraremos varias estrategias que engloban desde cambios en el estilo de vida hasta técnicas de reproducción asistida.

5.2.1. Cambios en el estilo de vida

Al igual que a la hora de mitigar los síntomas, los cambios en el estilo de vida son de vital importancia de cara a enfrentar la infertilidad. Estos cambios forman parte de la primera línea de tratamiento.

La práctica de ejercicio físico y la pérdida, de peso entre un 5 y un 10% en mujeres con sobrepeso y obesidad, aumenta la probabilidad de instaurar la ovulación de forma regular. Por otro lado, cabe considerar la cirugía bariátrica en pacientes cuyo IMC se encuentre por encima de 35kg/m² y los cambios en el estilo de vida durante más de un año no hayan dado resultado. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que a pesar de que algunas pacientes se benefician de esta intervención, en muchas otras no presenta efecto alguno. Además, cabe considerar los riesgos propios de la cirugía (Collée et al., 2021).

Las modificaciones en el estilo de vida para afrontar la infertilidad serán similares a las comentadas anteriormente en el apartado “Tratamientos para mitigar los síntomas”.

5.2.2. Tratamiento farmacológico

- **Citrato de clomifeno**

El citrato de clomifeno (CC) es el principal tratamiento para inducir la ovulación en pacientes anovulatorias con SOP, ya que presenta pocos efectos secundarios, su modo de administración es sencillo y requiere baja monitorización.

Su mecanismo de acción se basa en el bloqueo de los receptores de estrógenos en el hipotálamo, bloqueando de esta forma, el feedback negativo y aumentando la producción de FSH.

Previo a la administración de CC se recomienda a la paciente la realización de ejercicio y la pérdida de peso si el Índice de Masa Corporal es mayor a 28 (IMC>28). La dosis sería de 50mg/día durante 5 días, comenzando entre el día 2-5 del ciclo. La tasa de ovulación tras la administración del tratamiento es del 80%, y solo el 22% de las pacientes que lo toman consiguen el embarazo. No obstante, con la repetición del tratamiento en hasta seis ciclos se consigue una tasa de embarazo acumulada de hasta el 50-60% (Dr. Ortega, 2023)

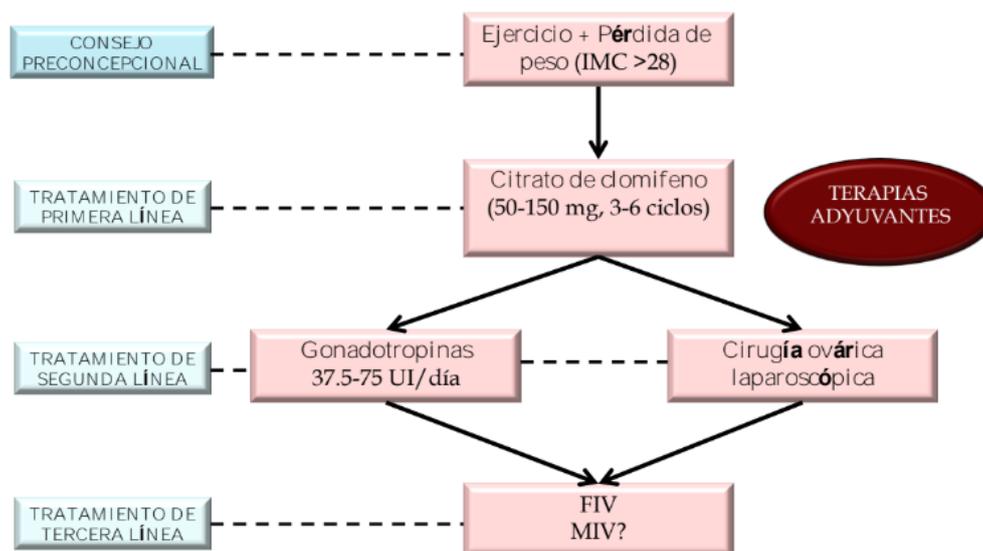


Figura 1. Protocolo propuesto para el tratamiento de la infertilidad en mujeres con SOP. (Dr. Ortega, 2023)

- **Letrozol**

El Letrozol es empleado como tratamiento de segunda línea para pacientes con resistencia a la insulina o en las cuales no se ha obtenido respuesta con el CC. Se trata de un inhibidor de la aromatasas cuya función es la disminución de los niveles de estradiol, reduciendo el riesgo del desarrollo multifolicular.

Por otro lado, el letrozol no presenta efecto sobre los receptores estrogénicos endometriales, no afectando al grosor del endometrio ni al moco cervical.

Se sugiere una evidencia más alta de ovulación con letrozol en comparación con el Citrato de Clomifeno, sin embargo, la tasa de embarazo es similar en ambos (Collée et al., 2021).

- **Gonadotropinas**

El empleo de gonadotropinas en dosis bajas presenta una doble funcionalidad. Por un lado, inducen la ovulación, y por otro, evitan el desarrollo folicular excesivo,

contribuyendo a una menor tasa de embarazos múltiples y disminuyendo el riesgo de padecer un Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO).

Al igual que el Letrozol, el empleo de Gonadotropinas se trata de un tratamiento de segunda línea en pacientes anovuladoras con SOP. Se distinguen dos tipos de protocolos.

- **Régimen de dosis creciente (step-up):** Consiste en el aumento de la dosis de FSH hasta encontrar el umbral de FSH necesario para el desarrollo folicular. El tratamiento comienza con una dosis baja. Tras una semana, si no existe respuesta ecográfica, la dosis se aumenta lo mínimo posible (37.5 UI aproximadamente). El proceso continuará semanalmente hasta alcanzar el desarrollo folicular. En caso de estar ante un crecimiento folicular excesivo la dosis se reduce.
- **Régimen de dosis decreciente (step-down):** En este caso se realiza el tratamiento a la inversa. Se comienza con una dosis alta de FSH (alrededor de 100-150 UI) y se va reduciendo (37.5-50 UI) cada 2-3 días hasta conseguir un desarrollo folicular de 18mm. Para realizar este procedimiento se requiere mayor entrenamiento y control, además, se suele producir un mayor reclutamiento folicular.

Por lo general, este tratamiento no debería emplearse en más de seis ciclos ovulatorios. La repuesta monofolicular con el empleo de este protocolo se obtiene en un 70% de las pacientes, la tasa de embarazo se sitúa en un 20% y la tasa de gestación múltiple en un 5,7%.

5.2.3. Tratamiento quirúrgico

La cirugía es la opción menos frecuente entre las anteriormente mencionadas, solo se empleará en caso de que la paciente no obtenga respuesta a los protocolos de estimulación habituales.

- **Resección cuneiforme de ovario**

Este procedimiento quirúrgico tiene como objetivo la disminución de los niveles de testosterona. Consiste en la extirpación de una parte de la corteza ovárica con la finalidad de eliminar gran parte de la zona productora de hormonas masculinas.

Tanto los niveles de hormonas en sangre como la ovulación se normalizarán tras varios días de la cirugía.

La mayor parte de las pacientes a las que se les realiza el tratamiento se vuelven anovulatorias tras pocos meses de ciclos regulares. A pesar de ello, un porcentaje de las pacientes recuperará la ovulación de forma permanente y otras, sin embargo, no consiguen recuperarla en ningún momento.

Este procedimiento, al igual que cualquier cirugía, presenta sus riesgos. Además de los riesgos propios de la anestesia, la resección cuneiforme de ovario puede provocar la aparición de adherencias post-operatorias aumentando el riesgo de sufrir una obstrucción de trompas y, por tanto, provocaría otro tipo de infertilidad (Rodrigo et al., 2020).

- **Drilling ovárico**

Este procedimiento está indicado en aquellas pacientes anovuladoras con Síndrome de Ovario Poliquístico que presentan resistencia al citrato de clomifeno (CC); hipersecreción de LH en ciclo natural o en respuesta a CC; en pacientes a las que se le va a realizar una valoración laparoscópica de la pelvis o en pacientes que presentan problemas físicos para poder ser monitorizadas durante el tratamiento con gonadotropinas. Se trata de un tratamiento de segunda línea, ya que esta técnica suele llevarse a cabo tras 4 o 6 ciclos de citrato de clomifeno (Dr. Ortega, 2023). Con esta técnica se intenta reemplazar la anterior debido al mayor riesgo de adherencias y complicaciones quirúrgicas que presenta.



Figura 1 Drilling ovárico. Vista vía laparoscopia(Dr. Rodríguez, 2010)

El objetivo es perforar la corteza ovárica con la ayuda de una sonda electroquirúrgica en unos 3 a 6 puntos. En cada punto se hará una perforación de 4 mm de diámetro y de 5 a 7 mm de profundidad en un tiempo de 5 segundos por cada punto y una intensidad de 40W.

La intervención se realizará vía laparoscopia, empleándose un endoscopio tradicional y dos trocares adicionales. Además de la laparoscopia tradicional este procedimiento puede realizarse mediante hidrolaparoscopia transvaginal (THL), la cual se realiza con la ayuda de una solución salina en la cavidad peritoneal. Se ha demostrado que la técnica THL es más rápida, mejor tolerada por las pacientes y reduce la formación de adherencias.

El mecanismo de acción del drilling ovárico aún no se conoce con exactitud. No obstante, se piensa que la perforación altera la síntesis de andrógenos en el ovario reduciendo el nivel de los mismos, disminuyendo a su vez, el efecto inhibitorio sobre la maduración folicular. La disminución en la concentración de andrógenos disminuye la conversión de estos en estrógenos, por tanto, se disminuye la retroalimentación positiva para la liberación de LH. Al tener una baja concentración de LH, aumenta la liberación de FSH permitiendo el reclutamiento de nuevos folículos.

La perforación ovárica, por un lado, mejora los síntomas del hiperandrogenismo como el acné o el hirsutismo. Y, por otro lado, presenta un importante papel en la consecución del embarazo, ya que esta técnica permite la regularización de los ciclos menstruales produciéndose la ovulación, ya sea con o sin estimulación (Collée et al., 2021).

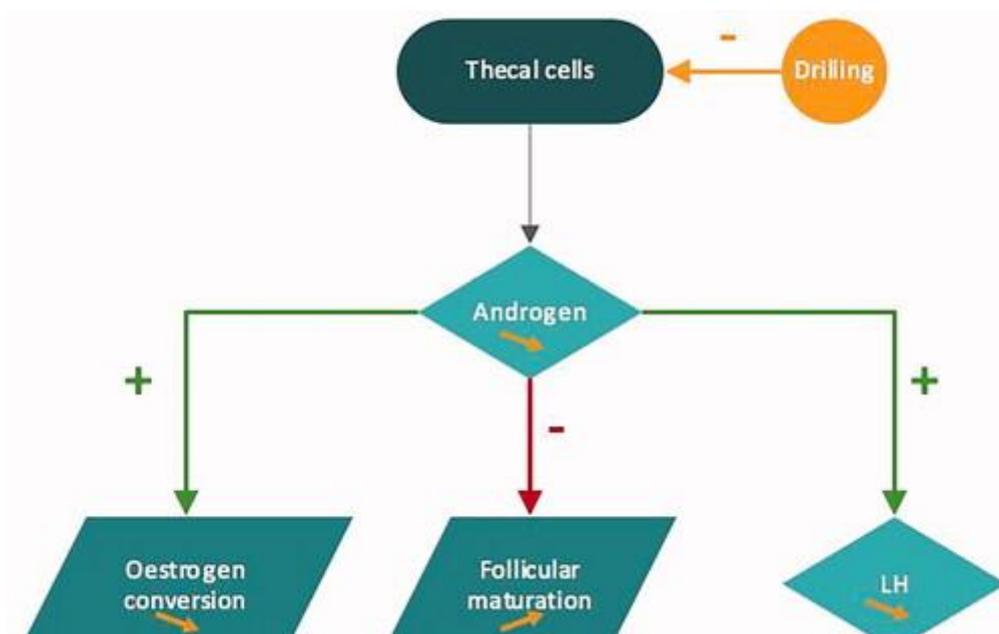


Figura 2 Mecanismo de acción del drilling ovárico(Collée et al., 2021)

Se han informado de tasas de ovulación y embarazo entorno al 30-90% y 18-80% respectivamente. No obstante, estos porcentajes varía en función de los meses post-cirugía, obteniendo un 82,9% y un 70% en los primeros seis meses en las tasas de ovulación y embarazo respectivamente (Debras et al., 2019).

5.2.4. Técnicas de reproducción asistida

En muchas ocasiones, aunque no en todos los casos, las pacientes con SOP han de recurrir finalmente a tratamientos de reproducción asistida. Un gran porcentaje de las mujeres que lo padecen consiguen completar un embarazo a término, con los tratamientos anteriormente mencionados, sin embargo, otras, no consiguen alcanzar el embarazo o sufren abortos.

Los tratamientos de reproducción asistida son cada vez más seguros. No obstante, estos no están exentos de riesgos especialmente para este tipo de pacientes, las cuales presentan un riesgo aumentado de sufrir un Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO) o un embarazo múltiple.

El SHO consiste en una respuesta excesivamente elevada a la estimulación ovárica. En las mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico al poseer un mayor número de folículos antrales, este puede desarrollarse con mayor facilidad. En los casos más graves la paciente puede experimentar ascitis, taquicardia e incluso podría llegar a ser mortal.

Por otro lado, el aumento en la probabilidad de tener un embarazo múltiple aparece principalmente en coito programado o en inseminación artificial. Esto se debe a la misma causa comentada anteriormente. Al poseer un mayor número de folículos antrales existen más posibilidades de que se produzca la maduración y posterior ovulación de varios ovocitos simultáneamente.

Por tanto, como podemos observar no es conveniente el empleo de inseminación artificial o coito programado en pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico. Al igual que debemos tener especial control en la estimulación ovárica para evitar un SHO (Rodrigo et al., 2020).

Las técnicas que se emplean mayoritariamente en esta pacientes serían la fecundación in vitro con protocolo de estimulación habitual, MiniFIV y la estimulación con medroxiprogesterona oral acompañada de una fecundación in vitro.

- **FIV**

La fecundación in vitro pertenece a los tratamientos de tercera línea, ya que están indicada en pacientes en las que no ha habido respuesta en los procedimientos anteriormente descritos como la pérdida de peso, el CC o el drilling ovárico. Por otro lado, la FIV será el tratamiento de primera elección en parejas que además de padecer SOP sufren de otra patología tales como la endometriosis o factor masculino severo.

El protocolo clásico de estimulación se lleva a cabo mediante el empleo de antagonistas de GnRH. Se trata de hormonas sintéticas que evitan la liberación hipofisiaria de LH y FSH (Dr. Ortega, 2023).

Previo al comienzo del tratamiento se debe realizar un control ecográfico para comprobar que este puede iniciarse. La estimulación comenzará entre el primer y tercer día del ciclo con la administración de gonadotropinas durante 9 días. En el día 7 de tratamiento se deberá introducir el antagonista que se prolongará hasta el día 9. En el día 11 se realizará la punción. Una vez esté programada la transferencia la paciente comenzará la administración de progesterona 4 día previos a la misma. El soporte de progesterona se prolongará durante 13 días inclusive el día de la transferencia (Dra. Vergara, 2023).

Durante el proceso de estimulación la paciente deberá someterse a varios controles ecográficos para detectar a tiempo un posible SHO.

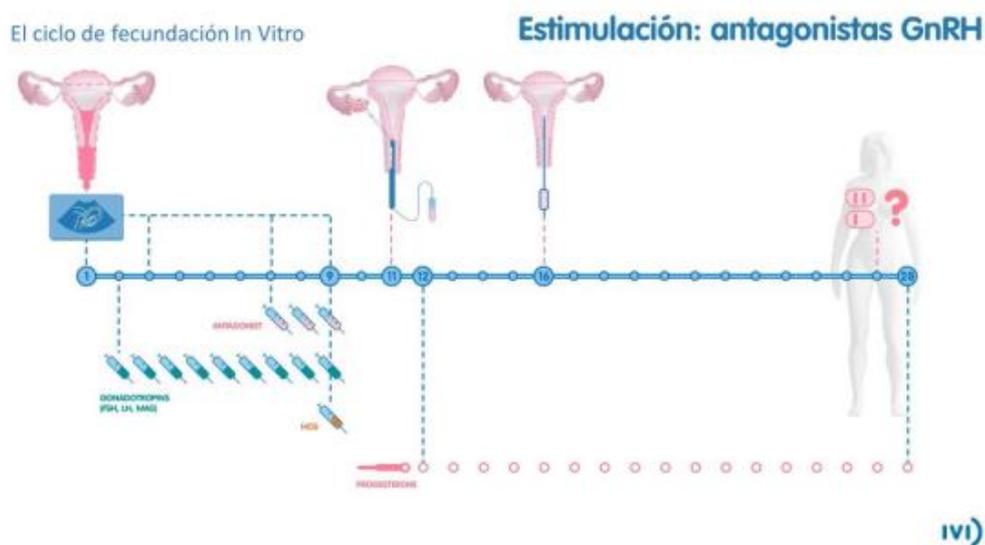


Figura 3 Protocolo clásico de estimulación con antagonistas de GnRH. (Dra. Vergara, 2023)

En recientes estudios se ha comprobado la existencia de una mayor tasa de cancelación y un mayor número de ovocitos recuperados en mujeres con SOP en comparación con

mujeres que no lo padecen, sin embargo, respecto a la tasa de embarazo no parece haber diferencia entre ambos grupos de pacientes (Dr. Ortega, 2023).

La principal complicación de este procedimiento sería, como comentaba anteriormente, el desarrollo del Síndrome de Hiperestimulación Ovárica.

- **MiniFIV**

El tratamiento MiniFIV consiste en un protocolo de estimulación suave acompañado de una FIV. La única diferencia con el tratamiento anteriormente comentado sería el protocolo de estimulación. Este procedimiento es muy empleado en pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico ya que con él se disminuye notablemente el riesgo de padecer un SHO.

En este caso, se emplean hormonas estimulantes FSH o hMG a dosis más bajas de las habituales (<150UI/día) y/o por periodos más cortos. Además, estas hormonas pueden emplearse en combinación con gonadotropinas, Citrato de Clomifeno (antiestrógenos) o letrozol (inhibidor de aromatasa).

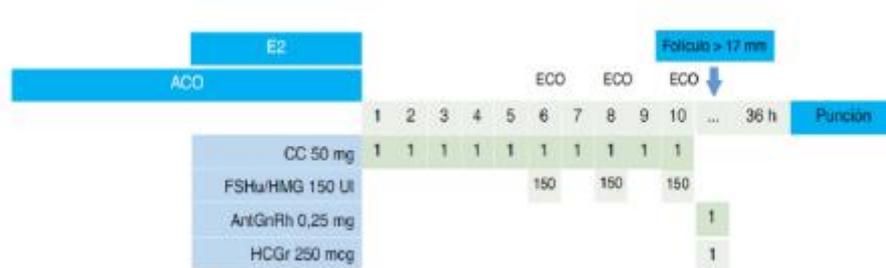


Figura 4. Protocolo estimulación MiniFIV.(Dra. Vergara, 2023)

Como en el caso anterior, previamente a comenzar la estimulación se debe realizar un control ecográfico. Con el primer día de menstruación se comienza la administración vía oral de 50mg Citrato de Clomifeno. Este se unirá al receptor hipotalámico de estrógenos, al tratarse de un fármaco antiestrogénico. De esta forma, se bloquean los receptores, aumentando la producción de GnRH y, por tanto, la liberación de gonadotropinas que estimularán los ovarios. En el sexto, octavo y décimo día de ciclo se introducen 150 UI de FSH o HMG.

Cuando, mediante control ecográfico, observamos un folículo de unos 17mm debemos controlar la ovulación mediante la administración de 0,25mg de antagonista de GnRH y 250mcg de HCGr. De esta forma, estaremos evitando una ovulación espontanea.

Finalmente, se realiza la punción folicular para recuperar los ovocitos obtenidos de la estimulación.

Una variación del MiniFIV sería la Minimal stimulation, que consiste en un protocolo de estimulación mínima en el cual se emplea únicamente Citrato de Clomifeno sin inyección de gonadotropinas.

Este protocolo de estimulación suave presenta tanto beneficios como limitaciones.

Por un lado, en cuanto a los beneficios, estos están directamente relacionados con la menor dosis de medicación empleada. Al tratarse de un protocolo de estimulación suave, los efectos secundarios son mucho menores o incluso pueden pasar desapercibidos. Por otro lado, la medicación propia de este protocolo presenta un coste menor. Además, se administra vía oral, suprimiendo las molestias que provocan los pinchazos diarios a las pacientes.

Por otro lado, las limitaciones están también relacionadas con la menor dosis farmacológica. Al tratarse de una estimulación suave se obtiene un menor número de ovocitos tras la punción lo que limitará las oportunidades de transferencias, y a su vez, la crioconservación de embriones tras la misma. Además, los ciclos de estimulación suave llevan asociado consigo una tasa de cancelación de ciclo mayor que los ciclos de estimulación convencional, ya que las dosis bajas de medicación aumentan el riesgo de no alcanzar la dosis necesaria de FSH para el desarrollo folicular objetivo.

Pese a las limitaciones que este tratamiento plantea, estas son menores que sus beneficios. Además, aunque no existe evidencia científica sólida, hay teorías que indican que esta menor dosis de medicación hará que solo los folículos más competentes o con mayor capacidad serán estimulados para desarrollarse, obteniendo embriones de buena calidad. En cuanto a nivel de endometrio, se genera un ambiente más fisiológico favoreciendo la implantación (Dra. Vergara, 2023).

El MiniFIV es un procedimiento novedoso que va cobrando cada vez más fuerza en los tratamientos de reproducción asistida por las numerosas comodidades y el menor riesgo que supone para las pacientes.

- **Estimulación con medroxiprogesterona oral**

La medroxiprogesterona es un análogo de progesterona, cuya función consiste en evitar un aumento suprafisiológico de estradiol fruto de la estimulación, el cual desencadene un

pico de LH y se produzca la ovulación espontánea antes de extraer los ovocitos en la punción.

Su funcionamiento consiste en un aumento de progesterona, el cual bloquea la secreción de GnRH y, por tanto, la liberación de gonadotropinas mediante el bloqueo del mecanismo de retroalimentación negativa. Evitando de esta forma el pico de LH.

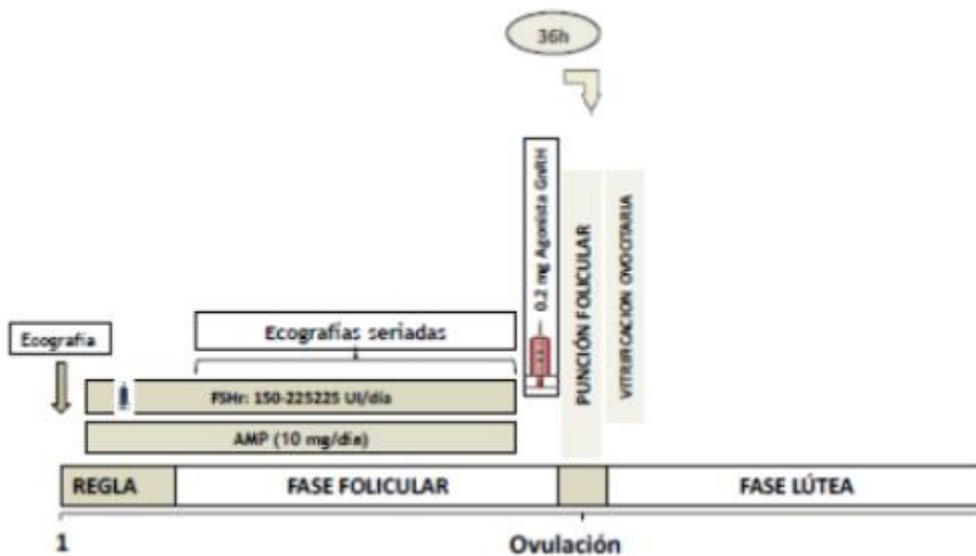


Figura 4. Protocolo estimulación con medroxiprogesterona oral. (Dra. Vergara, 2023)

Actualmente, este tratamiento se inicia simultáneamente con la administración de diaria de gonadotropinas en un protocolo de estimulación con antagonistas, con una dosis de 10mg de medroxiprogesterona (Dra. Vergara, 2023).

Aunque en el presente el uso de medroxiprogesterona se emplea únicamente en ciclos de antagonistas, para mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico sería de mayor utilidad la inclusión de la medroxiprogesterona en ciclos de estimulación suave o mínima (MiniFIV o Minimal stimulation).

No obstante, actualmente no existen estudios que demuestren la compatibilidad entre la medroxiprogesterona y el Citrato de Clomifeno para poder ser empelados simultáneamente en un protocolo de estimulación.

5.3. Complicaciones en el embarazo

Las complicaciones durante el embarazo pueden ocurrir en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP) debido a los cambios hormonales y metabólicos asociados con esta condición. Aunque muchas mujeres con SOP pueden tener embarazos saludables y

sin complicaciones, algunas pueden enfrentar desafíos adicionales. Algunas de las posibles complicaciones incluyen:

- **Aborto espontáneo:** Las pacientes con síndrome de ovario poliquístico presentan entre un 30 y un 50% de probabilidad de sufrir un aborto, además el 30% de las mujeres que sufren aborto de repetición son diagnosticadas finalmente con SOP. Resulta frecuente el hallazgo común en estas pacientes de niveles de LH elevados, aumento de la testosterona libre, niveles bajos de progesterona en fase lútea y desarrollo endometrial tardío. Por tanto, parece ser que estos parámetros, ligados además al SOP, presentan una estrecha relación con el aborto espontáneo. Otros factores de riesgo para la pérdida temprana del embarazo relacionados con el síndrome serían la obesidad favorecida por el mismo, así como la elevación sérica de los niveles androgénicos (Mirza et al., 2022).

Por otro lado, la influencia de otros factores como la calidad ovocitaria, la cual puede verse afectada con el síndrome, presenta un papel sumamente importante a la hora del desarrollo correcto del embarazo.

- **Preeclampsia:** La preeclampsia consiste en un aumento inesperado de la presión arterial tras la semana 20 de embarazo. Este aumento significativo de la presión arterial puede tener consecuencias a nivel renal, hepático y cerebral de la madre. La preeclampsia como su nombre indica, se trata de un paso previo a la eclampsia la cual puede provocar severos daños en los órganos maternos, convulsiones e incluso la muerte. Por tanto, la preeclampsia necesita de tratamiento inmediato para evitar alcanzar la eclampsia. En la mayor parte de los casos ante una preeclampsia se debe inducir el parto para poder poner a salvo la vida de la gestante. Las mujeres con síndrome de ovario poliquístico presentan un riesgo 3,43 veces mayor que las gestantes sanas estando este hecho estrechamente relacionado con la resistencia a la insulina y la obesidad que algunas de las pacientes pueden sufrir (Mirza et al., 2022).

- **Diabetes gestacional:** El mayor riesgo de sufrir diabetes gestacional en pacientes con SOP está directamente relacionado al riesgo que padecen estas mujeres a sufrir diabetes a lo largo de su vida. La diabetes gestacional se trata

de una variante que solo pueden presentar las mujeres en el embarazo, y la cual, en la mayor parte de los casos desaparece tras el parto. En ocasiones, esta diabetes está relacionada con partos por cesárea, ya que los bebés de madres con diabetes gestacional pueden tener un peso mayor, niveles bajos de azúcar en sangre y/o dificultades para respirar. La prevalencia de diabetes gestacional en mujeres embarazadas sanas es del 5%, sin embargo, en embarazadas con SOP este índice es mayor, aunque no se puede dar un porcentaje certero. Este hecho está relacionado principalmente con la mayor tendencia a la obesidad que presentan las mujeres padecientes del síndrome, así como la resistencia a la insulina anteriormente comentada (Mirza et al., 2022).

- **Parto prematuro:** Se considera prematuro, a un bebe nacido antes de completar las 37 semanas de embarazo (World Health Organization, 2023). Esta situación puede darse por diversas causas. En el caso de pacientes con SOP puede deberse en primer lugar a una inducción del parto derivada de una preeclampsia. Por otro lado, las propias condiciones a las que una mujer con SOP es más prevalente, obesidad, resistencia a la insulina, diabetes gestacional, diferencias anatómicas en la cavidad pélvica derivada del mayor tamaño ovárico, ..., aumentan la probabilidad de sufrir un parto prematuro.
- **Parto por cesárea:** Como se comentaba anteriormente, las mujeres que sufren diabetes gestacional presentan una mayor probabilidad de tener un parto por cesárea debido a las características que estos bebés presentan. Por tanto, al mostrar las pacientes con SOP una mayor tendencia a la diabetes gestacional durante el embarazo, poseen de forma indirecta una mayor probabilidad de presentar un parto por cesárea.

Todas las complicaciones anteriormente mencionadas convierten a las gestantes con síndrome de ovario poliquísticos en gestantes de alto riesgo, siendo, por tanto, sometidas a un mayor control durante el embarazo con el objetivo de evitar, en la medida de lo posible, todas y cada una de las complicaciones que se puedan ocasionar y priorizando en todo momento la vida de la gestante y el futuro bebé.

6. Discusión

Como se ha comprobado, el Síndrome de Ovario Poliquístico es una patología muy compleja ya que presenta una sintomatología muy diversa y se expresará de forma diferente en cada mujer. Además, el hecho de que su origen sea aún desconocido nos dificulta aún más la búsqueda de una cura definitiva para él, así como el abordaje de los diferentes síntomas en las pacientes.

Actualmente, el tratamiento del Síndrome está enfocado en el empleo de recursos para luchar contra su sintomatología y evitar la complicación del mismo, que como se ha mencionado puede favorecer el desarrollo de otras patologías como resistencia a la insulina y/o Síndrome metabólico. Estas estrategias son en gran medida cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico. La diferente clasificación de estos tratamientos no indica que no puedan emplearse simultáneamente, de hecho, lo ideal sería llevar a cabo una combinación de todos ellos.

Para una paciente con Síndrome de Ovario Poliquístico sería de gran beneficio, según las evidencias encontradas en los diferentes artículos, el mantenimiento de una dieta sana y equilibrada con un bajo consumo de hidratos de carbonos y grasas saturadas y un elevado consumo de ácidos grasos insaturados. Esta dieta acompañada de un mínimo de 150 minutos de ejercicio aeróbico a la semana y complementos herbales como el aloe vera o las semillas de lino sería una gran combinación para poder reducir los niveles de andrógenos y la sensibilidad a la insulina, ayudando a mantener un correcto equilibrio hormonal y favoreciendo la regularización de los ciclos menstruales.

Siempre y cuando sea necesario se puede recurrir al tratamiento farmacológico, el cual actuara de una forma más eficaz siguiendo el estilo de vida mencionado en el párrafo anterior.

Los anticonceptivos orales, el D-chiro-inositol, la metformina y la tiazolidindionas por si solos pueden ofrecer numerosos beneficios, pero su máximo rendimiento lo obtendremos combinándolos con los cambios en el estilo de vida.

En cuanto a la infertilidad, podemos observar que presenta una estrecha relación con la sintomatología. De manera general, si la paciente presenta una gran sintomatología con la presencia de hirsutismo, anovulación, irregularidades menstruales o acné, nos estará indicando que efectivamente presenta un desequilibrio hormonal que le dificultará el

camino hacia la maternidad. Por tanto, el tratamiento de estos síntomas desde el primer momento en que se diagnostica el Síndrome será un gran aliado para evitar en la medida de lo posible una futura infertilidad.

No obstante, no siempre funciona de la misma manera. Podemos encontrar pacientes en las cuales no exista sintomatología o esta esté controlada y, sin embargo, presentan dificultad para conseguir un embarazo ya sea debido a nivel ovárico por ausencia de ovulación o a nivel uterino por fallos en la receptividad endometrial. En estos casos, se recurre a la última línea de tratamiento, las técnicas de reproducción asistida.

De los tratamientos actualmente existentes, por norma general, el más apropiado para pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico sería el MiniFIV. Con este tratamiento, en el cual se emplea un protocolo de estimulación suave de los ovarios, se consiguen obtener ovocitos de buena calidad, en la mayor parte de los casos, reduciendo además el riesgo de padecer un Síndrome de Hiperestimulación Ovárica, el cual las mujeres con SOP presentan mayor tendencia a sufrir.

En lo que respecta a las opciones quirúrgicas actualmente, se emplea con mayor frecuencia el drilling ovárico que la resección cuneiforme de ovario debido a que el drilling presenta mejores resultados y menos complicaciones, aunque no está exento de ellas.

7. Conclusiones

A modo de cierre de este trabajo, podemos señalar que a pesar de la diversa sintomatología del Síndrome de Ovario Poliquístico se ha conseguido llegar a un acuerdo sobre las estrategias que deben de emplearse en el abordaje de la enfermedad.

En definitiva, el enfoque óptimo para el tratamiento del Síndrome de Ovario Poliquístico involucra una combinación de cambios en el estilo de vida, tratamiento farmacológico y, en casos de infertilidad persistente, técnicas de reproducción asistida. Cada mujer puede requerir un abordaje personalizado, y es importante trabajar en estrecha colaboración con un equipo médico para encontrar la estrategia de tratamiento más adecuada en cada caso.

El hallazgo más relevante y novedoso desarrollado en el artículo es la técnica MiniFIV ya que en ella se solventan mucho de las molestias y riesgos que la estimulación ovárica supone para las pacientes.

En segundo lugar, el drilling ovárico es también una técnica novedosa de gran importancia al favorecer la consecución del embarazo sin la necesidad de la reproducción asistida. No obstante, la técnica debe seguir mejorando para reducir los riesgos y aumentar la probabilidad de éxito en las pacientes.

Por otro lado, en el último apartado del trabajo hemos podido comprobar que el desafío del síndrome de ovario poliquístico no finaliza con la consecución del embarazo, sino que con el logro del mismo comienza otro gran desafío para la gestante ya que puede tener que enfrentarse a diversas complicaciones a lo largo de la gestación.

Finalmente, en cuanto a perspectivas de futuro, se debe seguir trabajando para ofrecer nuevos y mejorados tratamientos a las pacientes e indudablemente se debe seguir investigando para hallar el origen del Síndrome y poder de esta forma obtener una cura definitiva para el mismo.

8. Bibliografía

- Collée, J., Mawet, M., Tebache, L., Nisolle, M., & Brichant, G. (2021). Polycystic ovarian syndrome and infertility: overview and insights of the putative treatments. *Https://Doi.Org/10.1080/09513590.2021.1958310*, 37(10), 869–874. doi: 10.1080/09513590.2021.1958310
- Cowan, S., Lim, S., Alycia, C., Pirota, S., Thomson, R., Gibson-Helm, M., Blackmore, R., Naderpoor, N., Bennett, C., Ee, C., Rao, V., Mousa, A., Alesi, S., & Moran, L. (2022). *Lifestyle management in polycystic ovary syndrome-beyond diet and physical activity*. doi: 10.1186/s12902-022-01208-y
- Debras, E., Fernandez, H., Neveu, M. E., Deffieux, X., & Capmas, P. (2019). Ovarian drilling in polycystic ovary syndrome: Long term pregnancy rate. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology: X*, 4. doi: 10.1016/J.EUROX.2019.100093
- Del Castillo Tirado, Francisco Javier¹, Martínez Ortega, Antonio Jesús², Del Castillo Tirado, & Rosa Ana. (2015). Guía de práctica clínica de síndrome de ovario poliquístico. *Archivos de Medicina*. Retrieved from <https://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/gua-de-prctica-clnica-de-sndrome-de-ovario-poliqustico.pdf>
- Dr. Ortega, I. (2023). *Síndrome de Ovario Poliquístico. Módulo I: Reproducción e infertilidad. Submódulo 1.4. Máster Universitario en Biología y Tecnología aplicada a la Reproducción Humana Asistida. Universidad Europea de Madrid*. Retrieved from <https://docs.google.com/document/d/1tw6dwbE0nVkjXjL7SSskTtDUUJcOFYUi05o8ltFp8TY/edit>
- Dr. Rodríguez, S. (2010). *CLINICA DE LA MUJER: TRATAMIENTO LAPAROSCÓPICO DEL SÍNDROME DE LOS OVARIOS POLIQUÍSTICOS*. Retrieved from <http://clinkdelamujer.blogspot.com/2010/05/tratamiento-laparoscopico-del-sindrome.html>
- Dra. Vergara, V. (2023). *Nuevas estrategias de Estimulación Ovárica - Módulo I: Reproducción e infertilidad. Submódulo 1.5. Máster Universitario en Biología y Tecnología aplicada a la Reproducción Humana Asistida. Universidad Europea de Madrid*. Retrieved from <https://docs.google.com/document/d/1bEQITY0Si6A4P8pQptQOgxBKlnmO OzD0n0CPvQWC-b4/edit>
- Frances, E. C. (2022, February). *Anticonceptivos orales - Ginecología y obstetricia - Manual MSD versión para profesionales*. Retrieved from <https://www.msdmanuals.com/es-es/professional/ginecolog%C3%ADa-y-obstetricia/planificaci%C3%B3n-familiar/anticonceptivos-orales>
- Grigorescu, V. (2021). *Síndrome de ovario poliquístico | Oficina para la Salud de la Mujer*. Retrieved from <https://espanol.womenshealth.gov/a-z-topics/polycystic-ovary-syndrome>

- Gu, Y., Zhou, G., Zhou, F., Wu, Q., Ma, C., Zhang, Y., Ding, J., & Hua, K. (2022). Life Modifications and PCOS: Old Story But New Tales. *Frontiers in Endocrinology*, 13. doi: 10.3389/FENDO.2022.808898
- IVI. (2022). *Guía Síndrome de Ovarios Poliquísticos SOP*.
- Mirza, F. G., Tahlak, M. A., Rjeili, R. B., Hazari, K., Ennab, F., Hodgman, C., Khamis, A. H., & Atiomo, W. (2022). Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS): Does the Challenge End at Conception? *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(22). doi: 10.3390/IJERPH192214914
- Moran, L. J., Brown, W. J., McNaughton, S. A., Joham, A. E., & Teede, H. J. (2017). Weight management practices associated with PCOS and their relationships with diet and physical activity. *Human Reproduction*, 32(3), 669–678. doi: 10.1093/HUMREP/DEW348
- Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). (2019). *Stanford Medicine*. Retrieved from <https://www.stanfordchildrens.org/es/topic/default?id=polycystic-ovary-syndrome-pcos-85-P08347>
- Rodrigo, A., Dr. Checa Vizcaino, M. Á., Dr. Baltá, R., & Moliner, V. (2020, December 16). *Tratamiento del síndrome de ovarios poliquísticos (SOP)*. Retrieved from <https://www.reproduccionasistida.org/tratamiento-del-sindrome-de-ovario-poliquistico/#reseccion-cuneiforme>
- Shahid, R., Iahisham-Ul-Haq, Mahnoor, Awan, K. A., Iqbal, M. J., Munir, H., & Saeed, I. (2022). Diet and lifestyle modifications for effective management of polycystic ovarian syndrome (PCOS). *Journal of Food Biochemistry*, 46(7). doi: 10.1111/JFBC.14117
- Teresa Sir, P., Jessica Preisler, R., & Amiram Magendzo, N. (2013). Síndrome de ovario poliquístico. diagnóstico y manejo. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 24(5), 818–826. doi: 10.1016/S0716-8640(13)70229-3
- Woodward, A., Broom, D., Dalton, C., Metwally, M., & Klonizakis, M. (2020). Supervised exercise training and increased physical activity to reduce cardiovascular disease risk in women with polycystic ovary syndrome: study protocol for a randomized controlled feasibility trial. *Trials*, 21(1). doi: 10.1186/S13063-019-3962-7
- World Health Organization. (2023). *Nacimientos prematuros*. Retrieved from <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>