



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA SOBRE EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN INDUCCIÓN DE LA OVULACIÓN EN MUJERES ESTÉRILES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Enero 2020

Autor: Minerva Cantó Martínez
Modalidad: Revisión bibliográfica
Tutor/es: María Salud García Gutiérrez

Índice

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE.....	1
ABSTRACT AND KEY WORDS	2
1. ANTECEDENTES.....	3
2. OBJETIVOS.....	16
3. MATERIALES Y MÉTODOS	17
4. RESULTADOS.....	19
5. DISCUSIÓN y CONCLUSIONES	32
4. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34



RESUMEN

Antecedentes: El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una de las causas más comunes de alteraciones en la ovulación que a menudo conlleva problemas de esterilidad, afectando del 8% al 13% de mujeres en edad reproductiva.

Objetivos: Realizar una búsqueda bibliográfica sobre la situación actual del manejo farmacológico para inducir la ovulación en mujeres con SOP con problemas de esterilidad.

Materiales y métodos: Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en la base de datos MEDLINE, con las palabras clave "Polycystic ovary syndrome", "Fertility agents" y "Ovulation Induction" incluyendo artículos publicados entre 2014 y 2019. Aplicando los criterios de inclusión y exclusión se han incluido en el presente trabajo un total de 8 artículos.

Resultados: La mayoría de los estudios que comparan citrato de clomifeno con letrozol (en combinación o monoterapia) muestran tasas más altas de folículos maduros, ovulación y embarazo además de mejor el espesor endometrial y moco cervical en el grupo tratado con letrozol. Asimismo, este fármaco se asocia con un menor número de ciclos y cancelación, aunque con mayores tasas de embarazo múltiple. En el tratamiento con hormona foliculoestimulante (FSH) recombinante asociada a mioinositol y ácido fólico se emplearon menor número de dosis de FSH, se redujeron los días de tratamiento, además se muestran mayores tasas de embarazo comparadas con su administración asociada únicamente al ácido fólico.

Conclusiones: En la mayoría de los estudios, el letrozol, tanto en monoterapia como en combinación, presenta mejores resultados que el citrato de clomifeno, empleado habitualmente. Si bien son necesarios adicionales estudios, estos resultados sugieren que el letrozol podría ser considerado como fármaco de primera línea. Asimismo, el mioinositol mejora los resultados al emplearse en tratamientos de reproducción asistida en mujeres con SOP.

Palabras clave: "Síndrome de ovario poliquístico", "Agentes fertilizantes", "Inducción de la ovulación"

ABSTRACT

Background: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common causes of alterations in ovulation that often leads to sterility problems, affecting 8% to 13% of women of reproductive age.

Objectives: To carry out a bibliographic search on the current situation of pharmacological management in the induction of ovulation in women with PCOS with sterility problems.

Materials and methods: A bibliographic search has been carried out using the MEDLINE database, with the following keywords "Polycystic ovary syndrome", "Fertilizing agents" and "Ovulation induction" including articles published between 2014 and 2019. Applying the inclusion and exclusion criteria, a total of 8 articles have been included in this work.

Results: Most of studies comparing clomiphene citrate with letrozole (in combination or monotherapy) show higher rates of mature follicles, ovulation and pregnancy as well as better endometrial thickness and cervical mucus in the letrozole-treated group. This drug is associated with lower number of cycles and cancellation, although with higher rates of multiple pregnancy. In the treatment with recombinant follicle-stimulating hormone (FSH) associated with myoinositol and folic acid, fewer doses of FSH were used, the days of treatment were reduced. In addition, higher pregnancy rates are observed compared to FSH + folic acid group.

Conclusions: letrozole, both in monotherapy and in combination, has better results than clomiphene citrate. Despite additional studies are needed, these results suggest that letrozole could be considered as a first-line drug. Also, myoinositol improves the outcomes when is used in assisted reproduction treatments in women with PCOS.

Keywords: "Polycystic ovary syndrome", "Fertility agents", "Ovulation Induction".

1. ANTECEDENTES

Actualmente, existe controversia en cuanto a la definición de esterilidad, infertilidad y conceptos relacionados según las definiciones aportadas por distintas organizaciones. La *Real Academia de la Lengua Española* (RAE) define la esterilidad como la “incapacidad de un ser humano o de un animal para reproducirse”, considerándose en este caso, sinónimo de infertilidad¹. Si atendemos a la definición proporcionada por la *Organización Mundial de la Salud* (OMS), la infertilidad es “una enfermedad del sistema reproductivo definida por la imposibilidad de lograr un embarazo clínico después de 12 meses o más de relaciones sexuales regulares sin protección”, distinguiendo entre dos tipos:

- *Infertilidad primaria*: Cuando una mujer no puede tener un hijo, ya sea por la incapacidad de quedar embarazada o por la incapacidad para llevar un embarazo a un parto vivo.
- *Infertilidad secundaria*: Cuando una mujer no puede tener un hijo, ya sea por la imposibilidad de quedar embarazada o por la imposibilidad de llevar un embarazo a un nacimiento vivo después de un embarazo anterior o capacidad previa de llevar un embarazo a un nacimiento vivo².

Finalmente, las recomendaciones de la *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) empleadas por la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) y por lo tanto de carácter nacional, definen la esterilidad como “la incapacidad de la pareja para conseguir un embarazo tras un año de exposición regular al coito” distinguiendo entre:

- *Esterilidad primaria* cuando nunca se ha conseguido un embarazo sin tratamiento.
- *Esterilidad secundaria*: cuando transcurren más de 12 meses sin conseguir un nuevo embarazo tras una gestación conseguida sin tratamiento.
- Y la *subfertilidad* como la capacidad para conseguir embarazo sin ayuda médica, pero en un periodo superior a un año.

Dada las diferencias en cuanto a las definiciones expuestas, actualmente se está buscando un consenso para unificar la terminología coordinado por la ESHRE³.

Los problemas de esterilidad se dan a escala mundial, detectándose en una de cada seis parejas en edad reproductiva. En la Unión Europea aproximadamente 25 millones de personas presentan o han presentado problemas de esterilidad, según el estudio “*A Policy Audit on Fertility. Analysis of 9 EU countries*”, publicado en marzo de 2017, por la asociación de Fertilidad Europea (FE) y la *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) con el patrocinio de Merck KGaA⁴.

A partir de los datos publicados en 2019, recogidos a través de encuestas a la población española con edades comprendidas entre 18 y 55 años (ambas incluidas) a lo largo de 15 semanas (marzo hasta junio 2018) del Instituto Nacional de Estadística (INE), obtenemos la siguiente información respecto a los tratamientos de reproducción asistida: de las mujeres incluidas en estas encuestas (11.850.407) el 5,4% (639.922) se ha sometido alguna vez a un tratamiento de reproducción asistida (TRA) (**figura 1**)⁵.

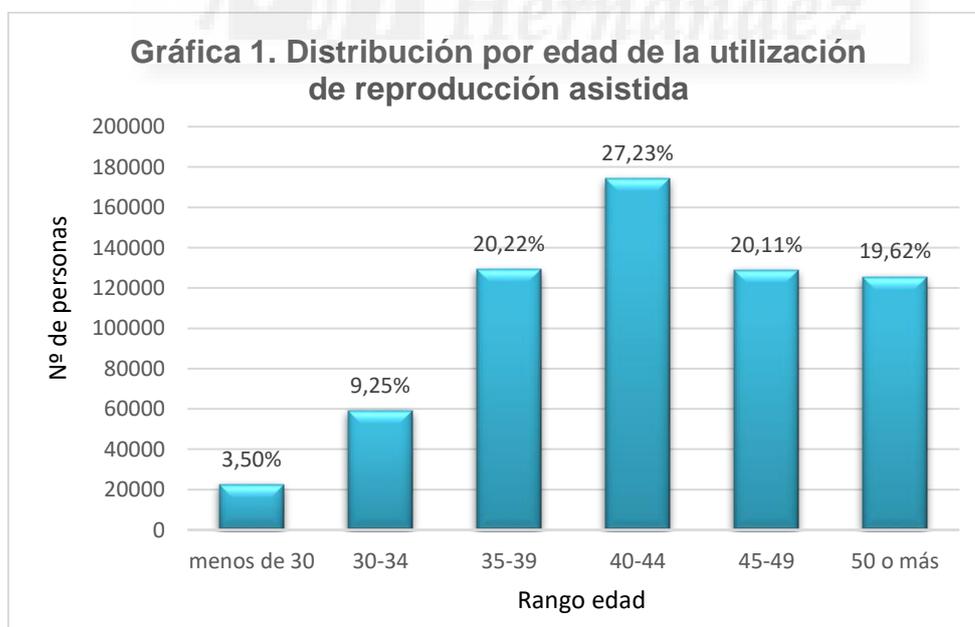


Figura 1. Distribución por edad de la utilización de reproducción asistida. Instituto Nacional de Estadística (INE) [Sede web]. Madrid, España: INE; 2019 [Fecha acceso noviembre 2019]. Fecundidad de la población de 18 a 55 años. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t20/p317/a2018/def/p01/e01/I0/&file=09002.px>

En la **figura 1** se muestra como el empleo de las técnicas o tratamientos de reproducción asistida aumentan con la edad, hasta un máximo de 27,23% de los 40 a 44 años, decreciendo en los siguientes rangos de edades⁶.

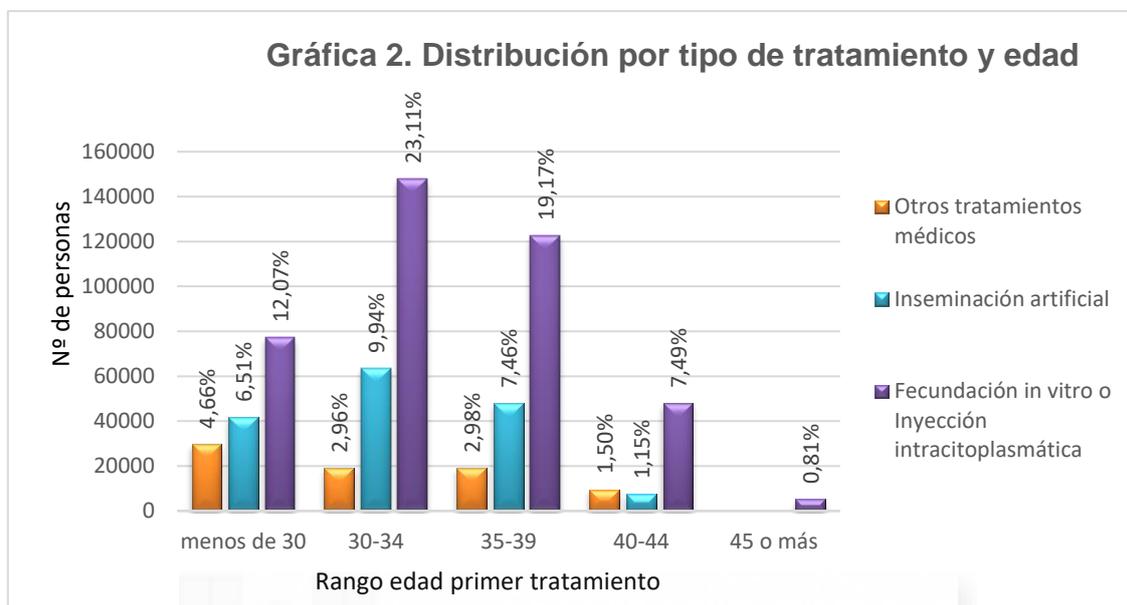


Figura 2. Distribución por tipo de tratamiento y edad. Instituto Nacional de Estadística (INE) [Sede web]. Madrid, España: INE; 2019 [Fecha acceso noviembre 2019]. Mujeres que se han sometido alguna vez o están sometiéndose a un tratamiento de reproducción asistida, tipo de tratamiento y edad al primer tratamiento. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t20/p317/a2018/def/p01/e01/l0/&file=09003.px>

Como se muestra en la **figura 2**, los tratamientos más empleados, independientemente del rango de edad, son la fecundación *in vitro* (FIV) o inyección intracitoplasmática (ICSI) seguidos de la inseminación artificial y por último otros tratamientos médicos. El 12% de mujeres que empiezan el primer tratamiento de FIV o ICSI son menores de 30 años, llegando a su punto máximo del 23% en mujeres de 30 a 35 años para posteriormente ir decreciendo. Lo mismo ocurre con el primer tratamiento de inseminación artificial que llega a su punto máximo del 10% en el mismo rango de edad (30 a 34 años). Por el contrario, otros tratamientos alcanzan su punto máximo de 4,66% en mujeres menores de 30 años⁷.

Sin embargo, debemos tener en cuenta que estas estimaciones podrían no ser reales, hay parejas que pueden presentar dificultades a la hora de expresar su situación en las encuestas por miedos y/o creencias, además de no demandar

este tipo de asistencia por dichos motivos. Asimismo, hay parejas que no desean tener hijos. Por el contrario, estas técnicas se emplean en parejas homosexuales o mujeres que desean ser madres de manera individual, sin presentar necesariamente problemas de esterilidad.

En el estudio anteriormente mencionado (*"A Policy Audit on Fertility. Analysis of 9 EU countries"*) en el que se compara la fertilidad entre los distintos países de la Unión Europea, España, junto a Chipre y Polonia, es uno de los países con tasas de fertilidad más bajas, además de ser el país europeo en el cual la edad media del primer parto es la más tardía, estableciéndose en 31,8 años. Este hecho constituye una de las principales causas subyacentes al incremento de la esterilidad acontecido durante la última década, presentándose la máxima fecundidad entre los 20 y 30 años, a partir de esta edad se inicia el declive fisiológico, que será mayor a partir de los 35 años. Los posibles factores más frecuentes de esterilidad son los siguientes:

- Factor masculino (30%): alteraciones testiculares, patologías prostáticas, obstrucción de conductos, alteraciones en la eyaculación o erección y alteraciones en el semen.
- Causas mixtas o combinadas (30%): los dos miembros de la pareja son responsables.
- Causa inexplicable (10%): no se puede identificar la causa.
- Causas femeninas (30%): menopausia precoz, endometriosis, obstrucciones o lesiones de las trompas de Falopio, anomalías uterinas y cervicales o alteraciones del factor ovulatorio.

Dentro de las *alteraciones del factor ovulatorio* se encuentra el síndrome de ovario poliquístico (SOP) representa una de las condiciones más comunes en mujeres en edad reproductiva afectando del 8% al 13%. El porcentaje de mujeres sin diagnosticar es del 70% debido a la variabilidad de la presentación y retraso en el diagnóstico⁸.

En cuanto a las causas del SOP, se postula que podría estar implicada una alteración compleja genética multifactorial, en la que el fenotipo se encuentra influido por la interacción entre genes y factores ambientales.

A nivel del sistema hipotálamo-hipofisario, se caracteriza por la secreción pulsátil inapropiada de gonadotropinas, con una hiperpulsatilidad de hormona luteinizante (LH), podría ser secundaria a una hiperpulsatilidad de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), detectándose concentraciones séricas elevadas de hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH) en el límite inferior de la normalidad según la fase del ciclo (fase folicular menor a 3,8mUI/mL; fase lútea menor a 1,8 mUI/mL; mitad del ciclo menor a 4,5mUI/mL), alterando el cociente LH/FSH y con ello el ciclo menstrual y la fertilidad.

La FSH proporciona el estímulo inicial para el desarrollo folicular y promueve la conversión de los andrógenos en estrógenos estimulando las enzimas con actividad aromatasa. La LH induce la producción de andrógenos e inicia la maduración del ovocito a mitad de ciclo; en la fase lútea estimula la producción necesaria de progesterona, encargada de producir el cambio en el endometrio para la posible implantación del embrión. En el SOP, la actividad aromatasa es insuficiente, los andrógenos se convierten en derivados 5- α reducidos no transformables y precipitan la atresia folicular.

Este síndrome se caracteriza por una insuficiencia en la maduración folicular, ya sea por un desequilibrio gonotrófico o por efecto de sustancias locales, los folículos no liberan los óvulos por falta de maduración y se producen quistes. Esta reducción implica un hiperandrogenismo circulante y microambiente ovárico de dominio androgénico que constituye un factor más para esta inhibición⁹.

Algunas de las manifestaciones clínicas son el hirsutismo, acné, irregularidades menstruales, alopecia o caída del cabello, obesidad, acantosis nigricans (piel oscura y engrosada en cuello o axilas) y distribución androide de la grasa. Analíticamente se pueden encontrar niveles elevados de andrógenos, insulina basal, LH y alteraciones leves de prolactina y estradiol en relación con el día del ciclo. Asimismo, presentan diversas características a distintos niveles:

- Nivel reproductivo: Ciclos menstruales irregulares/oligomenorrea (duración de los ciclos mayor a 35 días o menos de 8 ciclos al año), infertilidad y complicaciones del embarazo como aborto espontáneo y diabetes gestacional.

- Nivel metabólico: Resistencia a la insulina (IR), síndrome metabólico, prediabetes, diabetes tipo 2 (DM2), factores de riesgo cardiovascular, perfiles séricos alterados y carcinoma endometrial.
- Nivel psicológico: ansiedad y depresión por su imagen corporal.

Su diagnóstico y tratamiento siguen siendo controvertidos debido a los componentes individuales, la heterogeneidad clínica, la variedad de fenotipos con o sin obesidad, la etnia y las variaciones clínicas por edades, contribuyendo a un diagnóstico tardío.

En la guía internacional basada en la evidencia, para la evaluación, diagnóstico y manejo de este síndrome se respaldan los criterios diagnósticos de Rotterdam en adultos. Para ello antes se debe excluir enfermedad tiroidea (hormona estimulante de la tiroides), hiperprolactinemia (prolactina), trastornos congénitos, hiperplasia suprarrenal (17-hidroxiprogesterona) con elevación adicional en casos con amenorrea y características clínicas más graves como el hipogonadismo hipogonadotrofo, enfermedad de Cushing o tumores productores de andrógenos.

Los criterios diagnósticos de Rotterdam requieren dos de los tres siguientes criterios, con exclusión de las anteriores etiologías:

- Oligoovulación: ovulación poco frecuente >35 días o menos de 8 periodos al año.
- Anovulación: ausencia de ovulación.
- Signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo (niveles elevados de hormonas masculinas).
- Ovarios poliquísticos en ecografía (ovarios agrandados volumen >10ml y ≥ 12 folículos de un tamaño de 2mm a 9mm o más distribuidos de forma difusa en uno o ambos ovarios ESHRE/ASMR 2003).

El tratamiento farmacológico tiene un papel clave en el manejo tanto de los síntomas como de los problemas asociados a esta etiología, como la esterilidad, por lo que hay que considerar los riesgos, beneficios, preferencias y

características individuales de las mujeres con SOP e individualizar el tratamiento según estos criterios¹⁰.

Farmacología empleada en técnicas de reproducción asistida (TRA):

Se puede realizar la fecundación dentro del cuerpo de la mujer, en el caso de la inseminación artificial, o la fecundación puede producirse fuera del cuerpo humano en condiciones de cultivo (*in vitro*) o a través de la inyección intracitoplasmática del espermatozoide (ICSI) o fecundación *in vitro* en el laboratorio, precisando la preparación tanto de los gametos femeninos (ovocitos) como masculinos (espermatozoides). Las fases son las siguientes:

✓ **Estimulación ovárica controlada (EOC):**

Dependiendo de las características de la mujer se elige la pauta de estimulación (edad, reserva ovárica, respuesta estimulaciones previas, IMC).

1. Supresión hipofisaria:

Administración de análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) para bloquear la producción endógena de gonadotropinas (FSH y LH) y los ovarios estén en reposo.

2. Desarrollo folicular múltiple:

Se emplean distintas gonadotropinas y dosis según las características de la mujer. Su administración empieza en los días 2 a 5 del ciclo menstrual y tras 5 días de tratamiento se realiza el primer control ecográfico y bioquímico, se calcula el diámetro medio de los folículos, controles posteriores se individualizan según respuesta ovárica y se programa la ovulación/punción.

Los agonistas de GnRH se administran a partir del quinto o sexto día a dosis de 0,25mg hasta el día de la punción folicular, después de la administración de las gonadotropinas para que los folículos se mantengan en 16-18mm y evitar la liberación prematura de los óvulos.

3. Maduración folicular final:

Cuando en la ecografía se visualiza un diámetro folicular de 18-19mm se procede a la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG) (6.500UI) para que los óvulos maduren, se programa 36h antes de la punción ovárica.

✓ **Punción ovárica bajo sedación:**

La noche de antes se realiza una profilaxis antibiótica con azitromicina 1gr vía oral (dosis única) y antes de la punción se realiza un lavado vaginal con solución salina, los antisépticos son tóxicos para los ovocitos.

En función del tratamiento se necesitan una cantidad de óvulos: para la inseminación artificial 1 o 2 óvulos y para la fecundación in vitro de 6 a 18 óvulos.

✓ **Soporte fase lútea:**

▪ ***Fármacos con progesterona:***

Tras la transferencia de embriones o inseminación. Su función es producir la maduración de las células endometriales para que se vuelva receptivo y se implante el embrión. Se segrega de forma natural por el cuerpo lúteo del ovario después de la ovulación.

La forma más habitual es administrar 200mg/24h de progesterona natural micronizada vía vaginal, comenzando la misma noche de gestación y prolongando hasta la semana 8 a 10 de embarazo (si se consigue).

▪ ***Fármacos con estrógenos:***

Su función es provocar el crecimiento del endometrio, suelen administrarse en la transferencia de embriones congelados o de ovodonación.

1. Análogos de la GnRH:

Hormona secretada por el hipotálamo que regula la secreción de la hipófisis. Se pretende imitar su función, bloqueando la hipófisis y deteniendo el ciclo menstrual, para permitir que la estimulación ovárica se realice de forma coordinada con el crecimiento de todos los óvulos a la vez y evitar la ovulación natural, inhibiendo el ciclo menstrual endógeno. Hay dos tipos:

- *Agonistas de la GnRh: triptorelina y nafarelina.*

Provocan la liberación de gonadotropinas, después de varios días de administración continua quedan bloqueados. Se inhibe el pico de LH evitando la ovulación espontánea además de controlar la actividad en los ovarios, empleados en ovodonación para que el endometrio esté en condiciones óptimas para la implantación.

- *Antagonistas de la GnRh: Acetato de cetrorelix*

Bloquean los receptores de la GnRH y se inhibe la síntesis de gonadotropinas (FSH y LH). Su efecto inhibitor es más inmediato, se bloquea la hipófisis tras pocas horas, hace que sea necesario inyectar menos dosis para conseguir la misma supresión hipofisaria y simplificar la estimulación ovárica, también es menos molesta para la paciente: pasando de 1 mes de tratamiento hormonal a 10-12 días.

Como diferencia encontramos que los antagonistas pueden administrarse en el momento en que haya riesgo de que ocurra el pico de LH, en el caso de los agonistas es necesario 7-10 días para conseguir este efecto.

Entre los inconvenientes de los antagonistas reside la tasa de embarazo, ha resultado ligeramente inferior a la obtenida en protocolos con análogos de la GnRH, debido al efecto de los antagonistas sobre la receptividad endometrial.

Se pueden seguir dos protocolos o métodos de administración de estos fármacos hormonales durante la estimulación ovárica: protocolo largo y protocolo corto, las principales diferencias es la duración y por tanto el número de inyecciones a administrar, en función del tratamiento y características se personaliza la dosis y protocolo, el médico responsable decide el tratamiento con la finalidad de obtener el mayor éxito.

En las pacientes con SOP se realizan controles exhaustivos por ecografías debido al elevado número de folículos que presentan, teniendo que valorar la maduración de los folículos para evitar el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), complicación iatrogénica que ocurre durante la fase lútea por la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG) en la culminación de un ciclo de estimulación ovárica por una respuesta excesiva a la medicación, el tamaño de los ovarios crece en exceso y se produce tras la ovulación el escape de parte del líquido folicular a la cavidad peritoneal, provocando un aumento de la permeabilidad de los vasos pudiendo comprometer la función de los sistemas y llegar a ser muy grave. Para evitarlo se administran bajas dosis de gonadotropinas, se sigue un protocolo con antagonistas de la GnRH para inducir la ovulación sin que sea necesario administrar hCG, cancelación del ciclo,

disminución de la dosis de hCG y criopreservación embrionaria para la transferencia en un ciclo posterior.

También presentan un riesgo aumentado de embarazo múltiple en inseminación artificial, en caso de desarrollar más folículos de los indicados se cancela el ciclo y se mantienen relaciones sexuales protegidas, ya que supone mayor riesgo de parto prematuro, bajo peso al nacer, diabetes gestacional y preeclampsia entre otras¹¹.

Farmacología empleada en la inducción de la ovulación en mujeres con SOP:

La alteración de la ovulación es una característica clave, observándose en estas mujeres tasas de implantación reducidas, mayor tiempo para la concepción, pobre desarrollo embrionario y embarazo ectópico, exacerbados por la obesidad, con lo cual, una de las principales intervenciones será la inducción de la ovulación.

La anovulación u oligoovulación es una de las causas más frecuentes de asesoramiento respecto a la fertilidad, la mayoría presentan esta endocrinopatía. La falta de ovulación puede deberse a los efectos que se producen en el ovario, aunque se desconoce la causa principal.

La hipersecreción de LH repercute en la fertilidad y el aborto espontáneo al producir la alteración del momento de ovulación ¹².

Los tratamientos empleados en la inducción incluyen los inhibidores de la aromatasa (letrozol), moduladores de los receptores de estrógeno (citrato de clomifeno), gonadotropinas (FSH, LH...), fármacos sensibilizadores a la insulina (metformina) y preparados de vitaminas (mioinositol) ¹³.

I. Inhibidores de la aromatasa (IA): letrozol

Es un inhibidor no esteroideo de la aromatasa. Inhibe el enzima por unión competitiva al grupo hemo del citocromo p-450 de la aromatasa, produciendo una reducción en la síntesis de estrógenos.

En ficha técnica como indicación terapéutica se encuentra el tratamiento para el cáncer de mama hormono-dependiente.

En el apartado de fertilidad, como acción farmacológica se encuentra la reducción de la producción de andrógenos a estrógenos por inhibición de la aromatasas, se aumenta la secreción de FSH que estimula el crecimiento folicular induciendo la ovulación. Su uso como inductor de la ovulación está fuera de indicación en España, por lo cual está considerado tratamiento de segunda línea¹⁴.

En base a su eficacia y efectos adversos, el uso del letrozol es controvertido, por la inquietud respecto a posibles efectos teratogénicos. En este sentido, se han realizado una serie de advertencias para evitar su uso en esterilidad, no se demuestra un aumento en la tasa de anomalías (menor al 5%) respecto a la esperada en la población (5%-8%).

La mayoría de los efectos adversos son leves a moderados y desaparecen a los días o semanas, algunos como sofocos, pérdida de cabello o hemorragias vaginales pueden ser debidos a la falta de estrógenos¹⁵.

II. Citrato de clomifeno (CC)

Actúa inhibiendo de manera competitiva los receptores estrogénicos a nivel hipotalámico, provocando la inhibición y retroalimentación negativa que producen los estrógenos, estimulando la liberación de hormona folículo estimulante (FSH), provocando secreción de estradiol que favorece la producción de hormona luteinizante (LH), desencadenando la ovulación y formación del cuerpo lúteo.

Las indicaciones terapéuticas de la ficha técnica incluyen el tratamiento de la infertilidad por anovulación o disovulación en tratamientos de reproducción asistida.

Hay pacientes que presentan resistencia al citrato de clomifeno, definida como falta de ovulación después de 3 ciclos con citrato de clomifeno (100mg/día durante 5 días).

Tiene efecto teratogénico, por lo que hay que asegurar que la mujer no está embarazada previamente.

Las reacciones adversas suelen ser dosis dependientes, en las dosis recomendadas los efectos adversos no son destacables y no suelen interferir en el tratamiento¹⁶.

III. Gonadotropinas

Son tratamientos de segunda línea en la esterilidad por anovulación, incluyendo el SOP, se emplean en mujeres que no hayan respondido al CC y en estimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de folículos múltiples en programas de reproducción asistida. Con la excepción de la folitropina alfa (r-hFSH) y lutropina alfa (r-hLH) indicadas para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres adultas con déficit grave de LH y FSH, y la corifolitropina alfa (FSH) indicada en la estimulación ovárica controlada en combinación con un antagonista de la GnRH para el desarrollo de folículos múltiple en TRA.

Los efectos secundarios más comunes son dolor de cabeza, reacciones/dolor en el lugar de inyección, dolor en la pelvis, dolor en el estómago o/y distensión abdominal y el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO).

IV. Antidiabéticos. Hipoglucemiantes orales excluyendo insulinas:

La resistencia a la insulina está documentada con estudios que sugieren que en mujeres con SOP aparece en el 75% de mujeres delgadas y en el 95% de mujeres con sobrepeso, por lo que, para su abordaje, se emplea de forma mayoritaria la metformina por sus características y experiencia, su mecanismo de acción se basa en la reducción de la glucosa tras las comidas, inhibición de la gluconeogénesis y la glucogenólisis (reducción de la producción hepática de glucosa); en el músculo, incrementa la sensibilidad a la insulina, mejorando la capacitación de glucosa periférica y su utilización y produce retraso en la absorción intestinal de glucosa. Sin embargo, su eficacia en términos de mejora de resultados clínicos sigue siendo incierta.¹⁷

Complementos alimenticios:

V. Preparados de vitaminas – Inositol

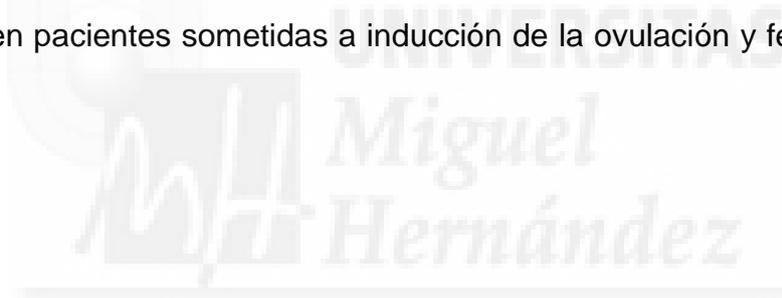
Pertenece al complejo vitamínico B y su estereoisómero más común es el mioinositol. Se encuentra de manera natural en frutas, frutos secos y granos; se puede producir en el cuerpo a partir de glucosa y administrarse como un suplemento dietético.

Presenta acción insulino-sensibilizante, participando en la activación de las enzimas intracelulares que controlan el metabolismo de la glucosa.

Su concentración es mucho mayor en los órganos reproductivos que en el suero lo que puede indicar su importancia en la reproducción.

Se administra a una dosis de 2 g/día a 4g/día, sin embargo, no se proporciona en la bibliografía información clara sobre la dosis apropiada ni los efectos adversos.

Se ha propuesto como suplemento en el tratamiento en el SOP y se ha empleado en pacientes sometidas a inducción de la ovulación y fecundación in vitro.



2. OBJETIVOS

Realizar una búsqueda bibliográfica sobre la situación actual del manejo farmacológico para la inducción de la ovulación de mujeres con SOP con problemas de esterilidad.



3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Estrategia de búsqueda

Se ha realizado una revisión bibliográfica empleado la base de datos Medline sobre los fármacos empleados en la inducción de la ovulación en tratamientos de fertilidad en mujeres con SOP, analizando los resultados obtenidos en los ensayos clínicos que comparan estos grupos de fármacos o su asociación.

Para llevar a cabo la búsqueda se han empleado las siguientes palabras clave: "Polycystic ovary syndrome", "Fertility agents" y "Ovulation Induction", obtenidas a partir de Mesh Database y combinadas con el operador boleano AND, para así cruzar términos y obtener resultados que relacionen en cada búsqueda los términos descritos.

Para acotar la búsqueda se emplearon como filtros: ensayos clínicos, sujetos humanos, sexo mujeres, publicados en los últimos 5 años y en edades comprendidas entre los 19 y 44 años.

3.1. Selección de artículos

Los artículos encontrados fueron seleccionados en base al título, abstract y palabras clave. Los incluidos, tras esta selección, fueron analizados para asegurar que se cumpliesen los siguientes criterios:

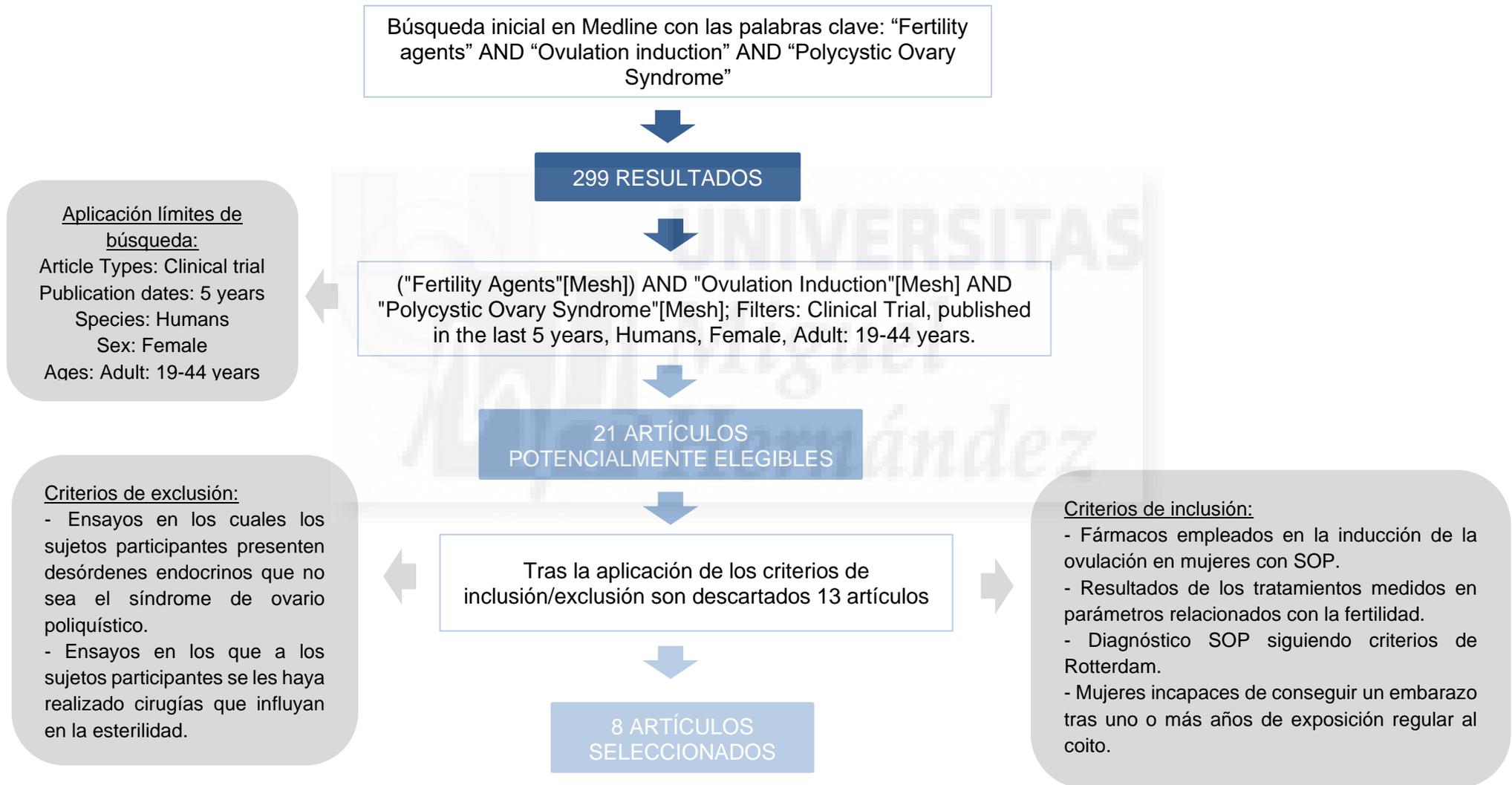
✓ Criterios de inclusión:

- Fármacos empleados en la inducción de la ovulación en mujeres con SOP.
- Resultados de los tratamientos en parámetros relacionados con la fertilidad.
- Diagnóstico SOP siguiendo criterios de Rotterdam.
- Mujeres estériles.

✓ Criterios de exclusión:

- Ensayos en los cuales los sujetos participantes presenten desórdenes endocrinos que no sean el SOP (alteraciones tiroideas, síndrome de Cushing...).
- Ensayos en los que a los sujetos participantes se les hayan realizado cirugías que influyan en la esterilidad (extirpación trompa de Falopio, quistectomía laparoscópica...).

Figura 1. Algoritmo explicativo de los resultados de búsqueda y de los criterios de inclusión y exclusión de los artículos científicos empleados.



4. RESULTADOS

Tras la búsqueda inicial, la aplicación de los límites de búsqueda y los criterios de inclusión y exclusión, finalmente se analizan ocho ensayos clínicos seleccionados (*Figura 1*), de los fármacos empleados en la inducción de la ovulación en mujeres con SOP.

Los datos de interés de estos ensayos incluyen la muestra de cada estudio, la metodología empleada y la intervención llevada a cabo, además de los resultados obtenidos en cada uno de ellos (*Tabla 1*).

La modificación del estilo de vida es la primera línea de tratamiento en mujeres con sobrepeso y obesas ($IMC > 25 \text{ kg/m}^2$) con SOP para tratar de mejorar la función reproductiva, ya que la obesidad, en particular la abdominal, está relacionada con el fracaso o respuesta tardía a los tratamientos y afecta de manera negativa al embarazo natural¹⁸.

A continuación, se detallan los resultados obtenidos en los ensayos clínicos incluidos en la presente revisión, estructurados en base a los fármacos ensayados:

a. Inhibidores aromatas (letrozol) versus citrato de clomifeno (CC):

En el ensayo prospectivo que realizan Sharief M, *et al.* (2015) las 75 pacientes se dividieron en dos grupos con edades y características basales similares. Un grupo fue tratado con letrozol (40 pacientes) con dosis de 2,5-5mg y el otro con CC (35 pacientes) con dosis de 100-200mg, administrados durante los 5 días siguientes al tercer día de ciclo menstrual.

Se observó que el número de folículos maduros fue significativamente inferior en el grupo de letrozol (CC 2,4 versus Letrozol 1,3; $p=0,0001$). Por el contrario, el espesor endometrial y la ovulación fue significativamente superior en el grupo del letrozol (CC $52 \pm 1,2$ versus letrozol $84 \pm 1,8$; $p=0,0001$). No se observaron diferencias significativas el día de la administración de hCG ni en el número de embarazos ($p < 0,05$). Hubo un embarazo múltiple en el grupo tratado con CC (2,5%)¹⁹.

En otro ensayo controlado, aleatorizado y doble ciego de Amer SA, *et al.* (2017) participaron 149 pacientes que se dividieron en dos grupos siendo

estratificados por IMC (<30 y 30-35kg/m²) y edad (>35 y 35 años o más). Un grupo fue tratado con letrozol (74 pacientes) con dosis de 2,5mg y el otro con CC (75 pacientes) a dosis de 50mg; las dosis en ambos grupos fueron aumentadas al doble en caso de que la paciente no respondiera al tratamiento, dosis que se mantuvieron hasta conseguir el embarazo o completar 6 ciclos ovulatorios. Las no respondedoras pasaron a formar parte del otro grupo de tratamiento tras un descanso de 6 semanas.

Como resultados se observó que las pacientes tratadas con letrozol presentaban unas tasas de embarazo significativamente mayores (61%) que el grupo tratado con CC (43%). Además, el número medio de tratamientos que fueron necesarios fue menor en el grupo letrozol (6 versus 4). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la tasa de nacidos vivos entre los diferentes grupos, a pesar de ser mayores en el grupo del letrozol (48,8% versus 35,4%)^{20, 21}.

b. Inhibidores aromatasa (letrozol) versus inhibidores de la aromatasa (letrozol) y citrato de clomifeno (CC):

En el ensayo clínico aleatorizado de Mejia RB, *et al.* (2019) el total de pacientes (n=70) se estratificó según IMC (<30 y 30-35kg/m²) y edad (>35 y 35 años o más). Las pacientes se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos, el primero recibió tratamiento con letrozol a dosis de 2,5mg (35 pacientes) y el segundo con letrozol (2,5 mg) y CC (50mg) (35 pacientes). Los fármacos se administraron en forma de dosis diarias entre los días 3 y 7 de un único ciclo menstrual.

Se observó que las pacientes tratadas con la combinación de letrozol y CC tuvieron una tasa de ovulación (77%) más alta que el grupo tratado con letrozol en monoterapia (43%). No hubo efectos adversos graves o embarazos con gestación múltiple en ningún grupo y los efectos secundarios fueron similares en ambos grupos²².

c. Gonadotropinas + letrozol (LE) versus gonadotropinas + citrato de clomifeno (CC) versus gonadotropinas

En el ensayo prospectivo no aleatorizado realizado por Xi W, *et al.* (2018) se evaluó la eficacia de la gonadotropina menopáusica humana (HMG), sola o asociada a letrozol o CC. Las características de las pacientes de los diferentes grupos de tratamiento fueron similares en cuanto a la edad (media de 27 años), IMC (media de 24kg/m²) y características menstruales, todas ellas presentan resistencia al CC.

En el grupo de letrozol y HMG (81 pacientes), las dosis de letrozol fueron de 2,5mg y en el grupo de CC y HMG (72 pacientes), la dosis de CC fue de 50 mg, administrados diariamente entre los días 3 y 7 del ciclo menstrual. La dosis de HMG en ambos grupos fue de 75UI en días alternos, empezando el día 7 del ciclo menstrual, dosis que fue mantenida hasta 10 días, a menos que se alcanzara la madurez del folículo. En el grupo control, tratado con HMG (53 pacientes), se siguió un protocolo progresivo que comenzaba con dosis de 75UI administradas en días alternos diariamente desde el día 3 del ciclo, hasta un total de 14 días. Si no se detectaba respuesta después de 14 días de tratamiento se incrementaba la dosis de HMG a 75UI diariamente durante otra semana. Los incrementos a partir de entonces fueron de 37,5UI por semana.

Los resultados obtenidos en la tasa de desarrollo folicular fueron mayores ($p < 0,05$) en el grupo del letrozol + HMG (80,2%) respecto a los otros dos grupos (65,3% grupo de CC+ HMG y 54,7% en el grupo de HMG). También se observó que la dosis de HMG fue significativamente inferior en el grupo de letrozol + HMG y CC+ HMG en comparación con el grupo control tratado con HMG en monoterapia.

El número de folículos desarrollados (diámetro mayor o igual a 14mm) y la tasa de cancelación de ciclos debido a la hiperestimulación ovárica fue menor en el grupo de letrozol + HMG, aunque no fue estadísticamente significativa. La tasa de ovulación y embarazo fue similar en los tres protocolos²³.

d. Metformina y citrato de clomifeno versus citrato de clomifeno en monoterapia

En el ensayo prospectivo aleatorizado realizado por Jiang J, *et al.* (2019), se evaluó la eficacia del tratamiento conjunto de metformina y CC frente al CC en monoterapia.

Se estudiaron un total de 79 pacientes con SOP y 35 pacientes sin SOP como grupo control. Las pacientes con SOP se dividieron en dos grupos, el primero (40 pacientes) recibió tratamiento con 2,5 mg de metformina al día combinado con 50 mg de CC. El segundo grupo (39 sujetos) recibió tratamiento con 50 mg de CC diario. En ambos grupos el tratamiento se realizó entre los días 3 y 7 del ciclo.

El octavo día de ciclo menstrual se realizó un examen por ultrasonido para observar el desarrollo folicular. Cuando los folículos fueron mayores o iguales a 20mm se administró la hCG.

Como resultados se detectó que el nivel de FSH fue significativamente superior en el grupo en monoterapia con CC, siendo similar al observado en el grupo control. No se mostraron diferencias significativas en los niveles de LH entre los dos grupos de tratamiento.

En las pacientes en tratamiento combinado, se observó una mejora ($p < 0,05$) del moco cervical (11,61 versus. 7,19), de la tasa de maduración folicular (3,17 versus. 2,32), del grosor endometrial (17,95% versus. 47,5%) y de los niveles de FSH (8,19 UI/L versus. 4,03UI/L). Sin embargo, no se detectaron mejoras significativas en las tasas de embarazo, ovulación ni de aborto espontáneo²⁴.

e. Metformina y citrato de clomifeno versus letrozol

En el ensayo clínico aleatorizado realizado por Rezk M, *et al.* (2018) participaron 202 pacientes con SOP y resistentes a CC. Las características basales de las pacientes fueron similares entre ambos grupos (edad media, IMC, duración de la infertilidad y niveles hormonales).

El primer grupo (102 pacientes) fueron tratadas con 100 mg de CC al día (empezando el día 3 del ciclo menstrual y durante un total de 5 días) en

combinación con 500 mg de metformina 3 veces al día durante todo el ciclo menstrual.

El otro grupo (100 pacientes), recibió tratamiento con letrozol (2,5 mg; 2 veces al día) empezando el día 3 del ciclo menstrual con una duración del tratamiento de 5 días.

En ambos grupos se realizó una monitorización mediante ecografías foliculares el día 8 del ciclo menstrual para confirmar la ovulación y administrar la hCG cuando fuera necesario.

En cuanto a los resultados, se muestra que las pacientes tratadas con letrozol ($p < 0,05$) presentaron mayores tasas de ovulación (82% versus 43,1%), más folículos dominantes, mejor grosor endometrial, tasas más altas de embarazo (36% versus 9,8%) y menor porcentaje de efectos adversos. Aunque las tasas de embarazo múltiple fueron más altas en el grupo del letrozol (8 versus 1)²⁵.

f. **Citrato de clomifeno + metformina y pioglitazona versus letrozol + metformina y pioglitazona**

El ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y doble ciego realizado por El-Khayat W, *et al.* (2015) incluyó 100 mujeres con SOP, resistentes al CC, menores de 40 años y con medias de edad y características similares.

El primer grupo (50 pacientes) fue tratado con 100 mg de CC diarios durante 5 días tras el tercer día del ciclo menstrual. El segundo grupo fue tratado con 5 mg de letrozol diarios durante 5 días tras el tercer día del ciclo menstrual. Ambos grupos recibieron 850 mg de metformina y 15 mg de pioglitazona en un único comprimido durante 10 días, comenzando en el primer día del ciclo menstrual.

Se realizó una monitorización transvaginal por ultrasonografía el día 3 del ciclo para determinar el estado basal. Esta se repitió el día 10 del ciclo, y a partir del cual se realizó cada 48 horas hasta que un folículo dominante alcanzara un diámetro superior a 18 mm o hasta el día 18 del ciclo.

En los resultados obtenidos la tasa acumulada de ovulación fue del 92,3% en el grupo tratado con CC frente al 86,9% en el grupo tratado con letrozol. Estas tasas son más altas comparadas con las encontradas anteriormente en otros

estudios (60,7% al 72,0%), pudiendo deberse a la adición de metformina y pioglitazona.

El tratamiento combinado con letrozol, metformina y pioglitazona es tan eficaz como el tratamiento combinado con CC, metformina y pioglitazona en términos de tasas de ovulación²⁶.

g. Mioinositol + ácido fólico versus ácido fólico en protocolo corto de estimulación ovárica controlada previo a la inseminación artificial.

El ensayo clínico prospectivo aleatorizado realizado por Emekçi-Özay Ö, *et al.* (2017) incluyó un total de 196 mujeres con SOP estériles de edades comprendidas entre 18 y 35 años.

Las pacientes se aleatorizaron en dos grupos. El primero (98 pacientes) recibió tratamiento con mioinositol (4g) y ácido fólico (400 µg) dos veces al día. Su administración se realizó durante las 12 semanas previas a la estimulación, continuándose durante la misma.

Los pacientes del segundo grupo (98 pacientes) recibieron directamente tratamiento con FSH recombinante el tercer día del ciclo junto a 400 µg de ácido fólico.

En la estimulación ovárica controlada se administraron 37,5 – 150UI de FSH recombinante desde el tercer día del ciclo menstrual. Se evaluaron los parámetros hormonales y en los días 10 a 12 del ciclo se realizó la ultrasonografía transvaginal para observar el grosor endometrial y el desarrollo folicular. Cuando se identificó un folículo dominante (mayor o igual a 18 mm) se realizó la activación de la ovulación mediante la administración de 250µg/0,5ml de hCG, los siguientes 10 días se suspendió el tratamiento con mioinositol hasta la realización de la prueba de embarazo tras la inseminación.

El análisis de los resultados se dividió en dos subgrupos, en el primero se realizó la comparación del total de los pacientes de cada grupo y en el segundo las pacientes de cada grupo con resistencia a la insulina.

En el subgrupo con el global de pacientes (con y sin resistencia a la insulina) en el grupo que había recibido mioinositol en combinación fueron necesarias menos dosis de FSH recombinante (689,23 UI vs 776,56 UI) y la duración de la

administración en días (8,59 días vs 12,1 días) fue menor en comparación con el grupo que no se recibió mioinositol. Ocurre lo mismo en el subgrupo de pacientes con resistencia a la insulina (47), en el grupo que había recibido mioinositol las dosis de FSH recombinante fueron menores (656,22 UI vs 773,14 UI) y la duración del tratamiento en días también resultó menor (8,43 días vs 12,9 días).

En el subgrupo que engloba pacientes con y sin resistencia a la insulina, las tasas de embarazo fueron significativamente superiores en el grupo tratado con mioinositol en combinación con ácido fólico (18,6% vs 12,2%). En el subgrupo de pacientes resistentes a la insulina, las tasas de embarazo en el grupo tratado con mioinositol fueron del 43,7% versus 36,4% ($p < 0,05$). Además, en estas pacientes el número de ciclos cancelados resultó ser menor (4,26% versus 11,1%; $p < 0,05$)²⁷.



Tabla 1. Resumen de los artículos seleccionados.

Autor/año	Título	Tipo	Muestra	Metodología	Resultados
Sharief M, et al. 2015	<i>Comparison of letrozole and clomiphene citrate in women with polycystic ovaries undergoing ovarian stimulation</i>	Ensayo prospectivo	75 sujetos	<ul style="list-style-type: none"> - Grupo con CC dosis de 100-200mg durante los 5 días siguientes al tercer día del ciclo menstrual: 40 sujetos. - Grupo con letrozol dosis de 2,5-5mg durante los 5 días siguientes del tercer día de ciclo menstrual: 35 sujetos. 	<ul style="list-style-type: none"> - El número de folículos maduros fue significativamente inferior en el grupo del Letrozol (CC 2,4 vs Letrozol 1,3). - El espesor endometrial y la ovulación fue significativamente superior en el grupo del letrozol (CC 52 vs 84). - No diferencias en tasas de embarazos. Hubo un embarazo múltiple en el grupo tratado con CC (2,5%).
Mejia RB, et al. 2019	<i>A randomized controlled trial of combination letrozole and clomiphene citrate or letrozole alone for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome</i>	Ensayo controlado aleatorizado	70 sujetos	<p>Grupos estratificados: IMC (<30 y 30-35kg/m²) y edad (<35, ≥ 35 años)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupo con tratamiento de 2,5mg Letrozol: 35 sujetos. - Grupo con 2,5 mg Letrozol y 50mg de CC: 35 sujetos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sujetos tratadas con combinación de letrozol y CC presentaron una tasa de ovulación (77%) estadísticamente más alta que el grupo tratado sólo con letrozol (43%). - Efectos secundarios similares en ambos grupos.

				En ambos grupos dosis diarias en los días 3 a 7 durante un único ciclo menstrual.	
Amer SA, et al. 2017	<i>Double-blind randomized controlled trial of letrozole versus clomiphene citrate in subfertile women with polycystic ovarian syndrome</i>	Ensayo controlado aleatorizado doble ciego	149 sujetos	<p>Grupos estratificados por IMC (<30 y 30-35kg/m²).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupo con Letrozol, dosis de 2,5mg: 74 sujetos. - Grupo con CC, dosis de 50 mg: 75 sujetos. <p>Estas dosis fueron aumentadas al doble en sujetos que no respondieron, continuando hasta conseguir el embarazo o completar 6 ciclos ovulatorios.</p> <p>Los no respondedores pasaron al otro tratamiento después de un descanso de 6 semanas.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Los sujetos en el grupo del letrozol lograron tasas de embarazo significativamente más altas (61%) que en el grupo de CC (43%); p=0,022, IC:95%. - El número medio de ciclos de tratamiento recibidos con letrozol (4) fue significativamente menor que en el grupo CC (6); p=0,038, IC: 95%. - No se mostraron diferencias significativas en la tasa de nacidos vivos entre los grupos a pesar de ser mayores en el grupo del letrozol (48,8% - 35,4%).

<p>Xi W, et al. 2015</p>	<p><i>Use of letrozole and clomiphene citrate combined with gonadotropins in clomiphene-resistant infertile women with polycystic ovary syndrome: a prospective study</i></p>	<p>Ensayo clínico no aleatorizado</p>	<p>206 sujetos</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Grupo letrozol + HMG, dosis letrozol 2,5mg día 3 al 7 del ciclo: 81 sujetos. - Grupo CC + HMG, dosis CC 50mg del día 3 al 7 del ciclo: 72 sujetos. <p>En ambos grupos la dosis de HMG fue de 75UI en días alternos, empezando el día 7 del ciclo y mantenido hasta 10 días a menos que se alcanzará antes madurez folicular.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupo control HMG, dosis 75 UI en días alternos desde el tercer día de ciclo y manteniéndose hasta 14 días: 53 sujetos. 	<ul style="list-style-type: none"> - El número de folículos maduros (es mayor o igual a 14mm) y la tasa de cancelación de ciclos debido a hiperestimulación ovárica fue menor en el grupo letrozol + HMG, pero sin diferencia estadísticamente significativa. - La tasa de ovulación y embarazo fue similar en los tres protocolos. - La dosis de HMG necesaria fue significativamente inferior en el grupo de letrozol + HMG y CC+ HMG en comparación con el grupo de HMG en monoterapia.
--------------------------	---	---------------------------------------	--------------------	---	---

<p>Jiang J, et al. 2019</p>	<p><i>Therapeutic effects of dimethyldigunide combined with clomiphene citrate in the treatment of polycystic ovary syndrome</i></p>	<p>Ensayo clínico prospectivo aleatorizado</p>	<p>79 sujetos</p>	<p>79 pacientes con SOP y 35 pacientes sanas como grupo control.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupo tratado con 2,5g de metformina al día combinado con 50mg de CC (comienzo día 3 del ciclo hasta el día 7 del ciclo): 40 sujetos. - Grupo tratado con 50mg de CC al día, del tercer día del ciclo al séptimo; 39 sujetos. <p>El octavo día del ciclo menstrual se realizó un examen por ultrasonido para ver el desarrollo folicular.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - El nivel de FSH fue significativamente superior en el grupo tratado únicamente con CC alcanzando al grupo control. - El tratamiento combinado mejoró de manera estadísticamente significativa ($p < 0,05$) la puntuación del moco cervical (11,61 vs 7,19), la tasa de maduración folicular (3,17 vs 2,32), el grosor endometrial (17,95% vs 47,5%) y los niveles de FSH (8,19 UI/L vs 4,03UI/L). - No se encuentran mejoras significativas en las tasas de embarazo, ovulación ni aborto espontáneo.
<p>Rezk M, et al. 2018</p>	<p><i>Clomiphene citrate combined with metformin versus letrozole for induction of ovulation in clomiphene-resistant</i></p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado</p>	<p>202 sujetos</p>	<p>Pacientes resistentes al CC.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupo tratado con 100mg de CC al día (empezando el día 3 del ciclo menstrual, durante 5 días), combinado con 500 mg de 	<ul style="list-style-type: none"> - En los sujetos tratados con letrozol se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$): mayores tasas de ovulación (82% versus 43,1%), más folículos dominantes, mejor grosor endometrial,

	<i>polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial</i>			<p>metformina 3 veces al día durante todo el ciclo: 102 sujetos.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupo tratado con 2,5mg de letrozol 2 veces al día (día 3 del ciclo, durante 5 días): 100 sujetos. <p>Foliculometría a partir día 8 del ciclo.</p>	<p>tasas más altas de embarazo (36% versus 9,8%) y menos efectos adversos.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se observaron tasas más altas de embarazo múltiple, grupo del letrozol (8 vs. 1).
El-Khayat W, et al. 2015	<i>A randomized controlled trial of clomiphene citrate, metformin and pioglitazone versus letrozole, metformin and pioglitazone for clomiphene-citrate-resistant polycystic ovary syndrome</i>	Ensayo clínico prospectivo aleatorizado doble ciego	100 sujetos	<p>Menores de 40 años, resistentes al tratamiento con CC.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupo tratamiento con 100mg de CC: 50 sujetos. - Grupo tratado con 5mg de letrozol diarios: 50 sujetos. <p>Administrados durante 5 días tras el tercer día del ciclo menstrual.</p> <p>Recibieron 850mg de metformina y 15mg de pioglitazona durante 10 días comenzando el primer día del ciclo.</p> <p>Monitorización transvaginal los días 3, 10 y cada 48 horas.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - La tasa acumulada de ovulación fue del 92,3% en el grupo tratado con CC frente al 86,9% en el grupo tratado con letrozol. - Tasas son más altas comparadas con las reportadas anteriormente 60,7% al 72,0% en otros estudios, probablemente por la adición de la metformina y pioglitazona en este estudio. - El tratamiento combinado con letrozol, metformina y pioglitazona resultó tan eficaz como el tratamiento combinado con CC, metformina y pioglitazona en

					términos de tasas de ovulación y embarazo.
Emekçi-Özay Ö, et al. 2017	<i>Myo-inositol administration positively effects ovulation induction and intrauterine insemination in patients with polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled, randomized trial</i>	Ensayo clínico prospectivo, aleatorizado	196 sujetos	<ul style="list-style-type: none"> - Grupo en tratamiento con 4g de mioinositol y 400 µg de ácido fólico, dos veces al día durante 12 semanas continuando durante la estimulación ovárica con 37,5 – 150UI de FSH recombinante desde el tercer día del ciclo: 98 sujetos. - Grupo que recibió directamente FSH recombinante el tercer día del ciclo junto a 400µg de ácido fólico. La evaluación parámetros hormonales en el primer ciclo tras las 12 semanas. Días 10 a 12 del ciclo menstrual se realiza la ultrasonografía transvaginal. 	<ul style="list-style-type: none"> - Comparación del total de los sujetos de ambos grupos (total 196 sujetos), el grupo con mioinositol se observa que las dosis totales de FSH son menores (689,23 UI vs 776,56 UI) y la duración de la administración también es menor (8,59 días vs 12,1 días) en comparación con el grupo que no se administró. Las tasas de embarazo son mayores en el grupo que fue tratado con mioinositol (18,6% vs 12,2%). - Ambos grupos con resistencia a la insulina (47 pacientes con mioinositol y ácido fólico y 45 pacientes con ácido fólico) resultados similares a las no resistentes a la insulina.

Abreviaturas: Citrato de clomifeno (CC), Hormona foliculoestimulante (FSH), Gonadotropina menopáusica humana (HMG), Gonadotropina coriónica humana (hCG).

5. DISCUSIÓN y CONCLUSIONES

Del conjunto de los resultados analizados se pueden extraer los siguientes hallazgos:

- La mayoría de los estudios que comparan CC con letrozol, ya sea en combinación o monoterapia, muestran tasas más altas de folículos maduros, ovulación y embarazo además de mejores condiciones (espesor endometrial y moco cervical) en el grupo tratado con letrozol. Además, se asocia con un menor número de ciclos y cancelación. Aunque se relaciona con tasas mayores de embarazo múltiple.
- La combinación de CC y letrozol en el estudio de Mejia RB, *et al.* permitió observar mayores tasas de ovulación que el letrozol en monoterapia, aunque no resultan concluyentes ya que se han recogido los datos únicamente de un ciclo menstrual, por lo que es necesario realizar estudios adicionales.
- La combinación de CC con metformina muestra mejores puntuaciones de moco cervical, grosor endometrial y mayores tasas de maduración folicular que CC en monoterapia.
- Al comparar la combinación con metformina y CC con letrozol en monoterapia en mujeres resistentes al CC, se vuelven a observar mejores resultados en el grupo con letrozol: mayores tasas de ovulación, más folículos dominantes, mejor grosor endometrial y tasas más altas de embarazo.
- En mujeres resistentes al CC tratadas con letrozol, metformina y pioglitazona o CC, metformina y pioglitazona, las tasas acumuladas de ovulación son más altas en el grupo con CC probablemente por su asociación con ambos antidiabéticos, siendo necesarios más estudios para confirmar los resultados.
- En mujeres con resistencia al CC, la asociación de HMG con CC, letrozol o en monoterapia, muestran mejores resultados en su combinación con letrozol encontrando mayor número de folículos maduros y menores tasas de cancelación de ciclos. Las dosis necesarias de HMG fueron menores cuando se emplea en combinación tanto con letrozol como CC. A pesar de la resistencia que presentaban al CC, las dosis de administradas de CC fueron inferiores a las esperadas en esta situación siendo de 50mg/día en lugar de 100mg/día, este hecho puede haber influido en los resultados obtenidos.

- En el tratamiento con FSH recombinante asociado a mioinositol y ácido fólico, o únicamente a ácido fólico, los resultados muestran, tanto en pacientes sin resistencia a la insulina como resistentes a la insulina, que las dosis totales de gonadotropina fueron menores en el grupo tratado con mioinositol, al igual que su duración, obteniéndose tasas de embarazo estadísticamente superiores.

En base a estas evidencias, se puede concluir que:

1. El letrozol, tanto en monoterapia como en combinación, muestra mejores resultados en mejorar la fertilidad que el CC, detectándose mejores resultados en combinación. Se debe tener en cuenta la posibilidad de obtener mayores tasas de embarazo múltiple, por lo que habrá que tomar medidas para evitarlo por los riesgos que conlleva.

2. En mujeres resistentes al CC siempre resulta mejor el tratamiento con letrozol que con CC, a excepción de la combinación con metformina y pioglitazona.

3. En la mayoría de los países europeos, como España, el letrozol no se emplea como tratamiento de primera línea, a pesar de los resultados favorables frente al CC (primera línea). Son necesarios más estudios que incluyan mayor número de pacientes con SOP y en los que se comparen ambos fármacos con posologías similares, para finalmente determinar con cual se obtienen mejores resultados.

4. Los complementos alimenticios de mioinositol muestran mejores resultados tanto en pacientes sin resistencia a la insulina como resistentes, por lo que su administración puede considerarse como una herramienta adicional en los ciclos de reproducción asistida en mujeres con SOP.

1. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹ Diccionario de la lengua española [Sede web]. Madrid, España: ASALE, RAE; 2019 [fecha acceso octubre 2019]. Esterilidad – Diccionario de la lengua española [1 página]. Disponible en: <https://dle.rae.es/esterilidad#7K3XxwI>

² World Health Organization (WHO) [Sede web]. Ginebra, Suiza: WHO; 2009 [fecha acceso octubre 2019]. Sexual and reproductive health – Infertility definitions and terminology [2 páginas]. Disponible en: <https://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/en/>

³ Matorras R, Hernández J. Estudio y tratamiento de la pareja estéril: Recomendaciones de la Sociedad Española de Fertilidad, con la colaboración de la Asociación Española para el Estudio de la Biología de la Reproducción, de la Asociación Española de Andrología y de la Sociedad Española de Contracepción. Adalia, Madrid; 2007. pp 23-26. <https://www.sefertilidad.net/index.php?seccion=biblioteca&subSeccion=recomendaciones>

⁴ Fertility Europe (FE), European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Merck KGaA. A Policy Audit on Fertility - Análisis of 9 EU Countries. Darmstadt, Germany; 2017. pp 7-11.

⁵ Instituto Nacional de Estadística (INE) [Sede web]. Madrid, España: INE; 2019 [Fecha acceso noviembre 2019]. Fecundidad de la población de 18 a 55 años [1 página]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t20/p317/a2018/def/p01/e01/l0/&file=09002.px>

⁶ Instituto Nacional de Estadística (INE) [Sede web]. Madrid, España: INE; 2019 [Fecha consulta noviembre 2019]. Mujeres que han buscado alguna vez un embarazo según si se han sometido alguna vez o están sometiéndose a un tratamiento de reproducción asistida, tipo de tratamiento y edad [1 página].

Disponible en:
<https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t20/p317/a2018/def/p01/e01/l0/&file=09002.px>

⁷ Instituto Nacional de Estadística (INE) [Sede web]. Madrid, España: INE; 2019 [Fecha acceso noviembre 2019]. Mujeres que se han sometido alguna vez o están sometiéndose a un tratamiento de reproducción asistida, tipo de tratamiento y edad al primer tratamiento [1 página]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t20/p317/a2018/def/p01/e01/l0/&file=09003.px>

⁸ Teede H, Misso M, Costello M, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, *et al*; International PCOS Network; American Paediatric Endocrine Society, Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society (AEPCOS), Asia Pacific Paediatric Endocrine Society (APPES), Australian Diabetes Society (ADS), British Fertility Society (BFS), *et al*. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Melbourne, Australia: 2018. pp 5-8, 35-56.

⁹ Bernabeu-Pérez R, Trías G, Llácer-Aparicio J. Síndrome del ovario poliquístico. Madrid, España – Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana; 2005. pp 48-49.

¹⁰ Teede H, Misso M, Costello M, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, *et al*; International PCOS Network; American Paediatric Endocrine Society, Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society (AEPCOS), Asia Pacific Paediatric Endocrine Society (APPES), Australian Diabetes Society (ADS), British Fertility Society (BFS), *et al*. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Melbourne, Australia: 2018. pp 5-8, 35-56.

¹¹ Reproducción asistida.org [Sede web]. Madrid, España: 2019 [fecha consulta noviembre 2019]. Fertilidad con el síndrome de ovarios poliquísticos [12 páginas]. Dirección: <https://www.reproduccionasistida.org/fertilidad-con-ovarios-poliquisticos/>

¹² Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Hodgson R, Farquhar C. Inositol for subfertile women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 12 (CD012378): 1-30.

¹³ Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Hodgson R, Farquhar C. Inositol for subfertile women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 12 (CD012378): 1-30.

¹⁴ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos en el Ámbito Hospitalario de Euskadi. Informe de Posicionamiento Terapéutico de folitropina delta (Rekovel®) en la estimulación ovárica controlada para técnicas de reproducción asistida. 2018. Disponible en <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/PT-folitropina-delta-Rekovel-infertilidad.pdf>

¹⁵ Centro Información de Medicamentos (CIMA) [Sede web]. Madrid, España: Ministerios de Sanidad, Política Social e Igualdad: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2010 [fecha de revisión 2019; fecha acceso noviembre 2019]. Letrozol 2,5mg comprimidos recubiertos con película EFG [17 páginas]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/72125/FT_72125.html

¹⁶ Centro Información de Medicamentos (CIMA) [Sede web]. Madrid, España: Ministerios de Sanidad, Política Social e Igualdad: Agencia Española de

Medicamentos y Productos Sanitarios; 1999 [fecha de revisión 2016; fecha acceso noviembre 2019]. Omifin 50mg comprimidos [6 páginas]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/43880/FT_43880.html#4-1-indicaciones-terap-uticas

¹⁷ Teede H, Misso M, Costello M, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, *et al*; International PCOS Network; American Paediatric Endocrine Society, Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society (AEPCOS), Asia Pacific Paediatric Endocrine Society (APPES), Australian Diabetes Society (ADS), British Fertility Society (BFS), *et al*. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Melbourne, Australia: 2018. pp 91-94.

¹⁸ Artini PG, Obino ME, Sergiampietri C, Pinelli S, Papini F, Cela V. PCOS and pregnancy: a review of available therapies to improve the outcome of pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2018; 13 (2): 87-98.

¹⁹ Sharief M, Nafee NR. Comparison of letrozole and clomiphene citrate in women with polycystic ovaries undergoing ovarian stimulation. *J Pak Med Assoc*. 2015; 65(11): 1149-52.

²⁰ Amer SA, Smith J, Mahran A, Fox P, Fakis A. Double-blind randomized controlled trial of letrozole versus clomiphene citrate in subfertile women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reproduc*. 2017; 32(8): 1631-8.

²¹ Franik S, Eltrop SM, Kremer JAM, Kiesel L, Farquhar C; Cochrane Gynaecology and Fertility Group. Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome (review). *Drug Des Devel Ther*. 2015; 9: 6001-8.

-
- ²² Mejia RB, Karen-M DO, MPH, CHES, Kresowik JD, Van-Voorhis BJ. A randomized controlled trial of combination letrozole and clomiphene citrate or letrozole alone for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2019; 111 (3): 571-8.
- ²³ Xi W, Liu S, Mao H, Yang Y, Xue X, Lu X. Use of letrozole and clomiphene citrate combined with gonadotropins in clomiphene-resistant infertile women with polycystic ovary syndrome: a prospective study. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 5 (CD01087): 1-169.
- ²⁴ Jiang J, Gao S, Zhang Y. Therapeutic effects of dymethyldiguanide combined with clomiphene citrate in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Rev assoc med bras*. 2019; 65(9): 1144-50.
- ²⁵ Rezk M, Shaheen AE, El-Nasr IS. Clomiphene citrate combined with metformin versus letrozole for induction of ovulation in clomiphene resistant polycystic ovary syndrome a randomized clinical trial. *Gynecol Endocrinol*. 2018; 34 (4): 298-300.
- ²⁶ El-Khayat W, AbdelMoety G, AlMohammady M, Hamed D. A randomized controlled trial of clomiphene citrate, metformin and pioglitazone for clomiphene-citrate resistant polycystic ovary syndrome. *Int J gynecol Obstet*. 2015; 132 (2).
- ²⁷ Emekçi-Özay Ö, Cenk-Özay A, Çağliyan E, Emre-Okyay R, Gülekli B. Myo-inositol administration positively effects ovulation induction and intrauterine insemination in patients with polycystic ovary syndrome a prospective, controlled, randomized trial. *Gynecol Endocrinol*. 2017; 33 (7): 524-8.