

Update on Ovulation Induction in Infertile Women with PCOS

Actualización en la inducción de la ovulación en mujeres infértiles con SOP

Autores:

Pillapa-Cando, Lady Elizabeth
UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
Interno de medicina
Ambato – Ecuador



lpillapa3771@uta.edu.ec



<https://orcid.org/0009-0005-6734-3395>

Dra. Davalos-Barzola, Cindy Grace
UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
Docente/Tutor
Ambato – Ecuador



cgdavalos@uta.edu.ec



<https://orcid.org/0000-0002-0178-8966>

Fechas de recepción:12-FEB-2024 aceptación:12-MAR-2024 publicación:15-MAR-2024



<https://orcid.org/0000-0002-8695-5005>

<http://mqrinvestigar.com/>

Resumen

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) constituye uno de los principales factores desencadenantes de la infertilidad femenina, caracterizada por irregularidades en la ovulación y desbalances hormonales. Recientes avances en la inducción de la ovulación han mostrado promesa en el tratamiento de mujeres infértiles con SOP, requiriendo una actualización en la práctica clínica.

Analizar y sintetizar los últimos avances en métodos de inducción de ovulación para mujeres con SOP, enfocándose en la eficacia, seguridad y repercusiones clínicas.

Se realizó una revisión exhaustiva de literatura médica desde 2018 hasta 2023, utilizando bases de datos como PubMed, Scopus y Cochrane. Se incluyeron estudios clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis enfocados en la inducción de ovulación en mujeres con SOP.

Los resultados de esta revisión revelan una variedad de enfoques en el tratamiento del SOP. El citrato de clomifeno se destaca como una opción de primera línea efectiva para estimular la ovulación, pero no todas las pacientes responden favorablemente a este medicamento. La combinación de metformina y clomifeno se ha utilizado para optimizar las tasas de ovulación y gestación, especialmente en mujeres mayores y obesas con SOP. Además, se observó que letrozol es una alternativa farmacológica efectiva, con una menor incidencia de efectos secundarios.

La inducción de ovulación en mujeres con SOP ha evolucionado significativamente, con un enfoque creciente en tratamientos personalizados. La integración de nuevas terapias ofrece esperanza, aunque se requieren más investigaciones para optimizar los protocolos de tratamiento y minimizar riesgos asociados.

Palabras clave: Síndrome de Ovario Poliquístico; Inducción de la Ovulación; Infertilidad Femenina; Metformina; Gonadotropinas

Abstract

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) constitutes one of the primary triggers of female infertility, characterized by ovulation irregularities and hormonal imbalances. Recent advancements in ovulation induction have shown promise in treating infertile women with PCOS, necessitating an update in clinical practice.

To analyze and synthesize the latest advancements in ovulation induction methods for women with PCOS, focusing on efficacy, safety, and clinical implications.

A comprehensive review of medical literature from 2018 to 2023 was conducted using databases such as PubMed, Scopus, and Cochrane. Clinical studies, systematic reviews, and meta-analyses focusing on ovulation induction in women with PCOS were included.

The findings of this review reveal a variety of approaches in PCOS treatment. Clomiphene citrate stands out as an effective first-line option for ovulation stimulation, but not all patients respond favorably to this medication. The combination of metformin and clomiphene has been used to optimize ovulation and pregnancy rates, especially in older and obese women with PCOS. Additionally, letrozole was observed as an effective pharmacological alternative with a lower incidence of side effects.

Ovulation induction in women with PCOS has significantly evolved, with a growing focus on personalized treatments. The integration of new therapies offers hope, although further research is needed to optimize treatment protocols and minimize associated risks.

Keywords: Polycystic Ovary Syndrome; Ovulation Induction; Female Infertility; Metformin; Gonadotropins

Introducción

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) fue descrito inicialmente por Stein y Leventhal en 1935 (Chen, J. et al., 2020), es una endocrinopatía habitual en mujeres en edad productiva.

Se caracteriza por disfunción del eje hipotalámico-hipofisario-ovárico y alteraciones metabólicas, como hiperandrogenemia e hiperinsulinemia (Frontiers, 2023). La inducción de la ovulación (OI) es un enfoque terapéutico primordial para la infertilidad asociada con SOP.

Tradicionalmente, se ha utilizado clomifeno (CC) como terapia de primera línea, pero recientemente el letrozol ha ganado popularidad debido a su mayor eficacia en la inducción de la ovulación (Frontiers, 2023). La conexión entre los niveles de hormona luteinizante (LH) y los resultados reproductivos durante la OI, particularmente con el uso de letrozol, ha sido un área de investigación activa, con estudios recientes explorando el impacto de la hipersecreción de LH en estos resultados (Fu, W., & Kuang, Y. 2023).

El SOP se diagnostica clínicamente mediante la existencia de dos de los tres criterios como mínimo de Rotterdam: oligoanovulación, hiperandrogenismo y ovarios poliquísticos en ultrasonografía (AAFP, 2023). Las manifestaciones incluyen hirsutismo, acné, menstruación anovulatoria, disglucemia, dislipidemia, obesidad y un aumento del riesgo de patologías cardiovasculares y malignidades sensibles a hormonas, como el cáncer de endometrio.

Además, las mujeres con SOP tienen un elevado riesgo de depresión y apnea obstructiva del sueño, lo que subraya la importancia de un enfoque terapéutico integral (Williams, T., Moore, J. B., & Regehr, J. 2023) (Gao, Y. et al., 2022).

Esta condición se asocia con síntomas de hiperandrogenismo, períodos menstruales irregulares y resistencia a la insulina. Las pacientes con SOP tienen un elevado riesgo de problemas como infertilidad, resistencia a la insulina y diabetes tipo 2 (DM2). Los sensibilizadores de insulina han sido uno de los moduladores metabólicos más comunes, aunque su efectividad ha sido variable. La resistencia a la insulina es central en la fisiopatología del SOP, con metformina y tiazolidinedionas siendo efectivas. En el manejo del SOP, las estatinas y los incretinos son terapias más nuevas con objetivos metabólicos claros. Otros tratamientos clínicos alternativos y recíprocos, como la vitamina D, la acarbosa y el mioinositol, también han demostrado ser útiles (Zehravi, M. et al, 2021).

En un estudio basado en los habitantes de EE. UU., se estimó la incidencia, prevalencia y tendencias del SOP por edad, raza y etnia, y tipo de proveedor diagnóstico. Entre 177,527 pacientes elegibles que contribuyeron con 586,470 años-persona, se identificaron 2,491 casos incidentes de SOP. La incidencia media fue de 42.5 por 10,000 años-persona, con tasas estables a lo largo del tiempo, pero aumentando en individuos de 16 a 20 años y

disminuyendo en aquellos de 26 a 30 años. La prevalencia fue del 5.2%, casi el doble de las estimaciones publicadas previas en EE. UU. (2.9%). La incidencia del SOP en EE. UU. fue 4 a 5 veces mayor que la reportada para el Reino Unido. Las tasas temporales no parecían estar significativamente influenciadas por la raza, etnia o tipo de proveedor (Yu, O. et al., 2023).

El SOP se caracteriza por períodos poco frecuentes o ausentes debido a la anovulación, lo que puede conducir a la infertilidad. Se asocia a menudo con problemas como la obesidad y la DM2 (Najafi, P. et al., 2020). Los métodos diagnósticos actuales se enfocan en identificar estos síntomas clínicos y en realizar pruebas hormonales y ecográficas para confirmar la presencia de características poliquísticas en los ovarios (Weiss N. et al., 2019). Existen varios sistemas de clasificación del SOP, pero el más utilizado es el criterio de Rotterdam de 2003, en el que deben cumplirse 2 de 3 criterios: oligo/anovulación, signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo y ovarios poliquísticos en la ecografía. Posteriormente, se sugirió centrarse más en el aspecto ecográfico de los ovarios poliquísticos, en particular el número de folículos antrales en cada ovario y la hormona antimülleriana (HAM) (Tanbo, T. et al., 2018) (Wang, R. et al, 2019).

El tratamiento se basa en dos principales líneas de tratamiento: el uso de gonadotropinas y la administración de metformina. Las gonadotropinas se emplean como segunda opción terapéutica en mujeres con SOP que no muestran respuesta al citrato de clomifeno, un fármaco de primera línea (Jie, L. et al., 2018). Estudios recientes han comparado diferentes tipos de gonadotropinas, como la FSH recombinante (FSHr) y las gonadotropinas de origen urinario, sin encontrar diferencias significativas en las tasas de nacimientos vivos, gestaciones múltiples, embarazos clínicamente confirmados y abortos espontáneos. Por otro lado, la metformina, un sensibilizador de la insulina, ha mostrado ser beneficiosa en comparación con el placebo para aumentar las tasas de nacidos vivos, aunque con un aumento en los efectos secundarios gastrointestinales. Los estudios comparativos entre la metformina y el citrato de clomifeno han mostrado resultados inconsistentes, particularmente en mujeres obesas, donde la metformina parece ser menos efectiva (Sharpe, A. et al., 2019).

La elección del tratamiento debe ser personalizada, teniendo en cuenta la respuesta individual a los fármacos, la presencia de comorbilidades como la obesidad, y los efectos secundarios potenciales. La metformina es particularmente útil en mujeres con resistencia a la insulina o aquellas que no muestran respuesta adecuadamente al citrato de clomifeno. Las gonadotropinas representan una opción válida para aquellas que no reaccionan al tratamiento de primera línea, aunque su uso debe ser cuidadosamente monitorizado debido a los riesgos de hiperestimulación ovárica y embarazos múltiples. Esta investigación, es necesaria para abordar la alta prevalencia de este síndrome, mejorar las posibilidades de embarazo y reducir los riesgos asociados. Además, la evolución en los tratamientos y la significancia en la

modificación del estilo de vida hacen que esta actualización sea esencial para el tratamiento adecuado de las mujeres con SOP que desean tener hijos.

Material y Métodos

Para desarrollar la metodología de un artículo de revisión bibliográfica sobre la actualización en la inducción de la ovulación en mujeres infértiles con SOP entre 2017 y 2023, se inició con la definición de bases de datos médicas a consultar, incluyendo MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, PsycINFO y CINAHL. Las palabras clave relevantes para la búsqueda fueron "ovulation induction", "polycystic ovary syndrome", "infertility", "gonadotropins", y "metformin". Se establecieron criterios de inclusión claros, como estudios publicados entre 2018 y 2023, ensayos controlados aleatorizados, revisiones sistemáticas, metaanálisis y estudios observacionales enfocados en mujeres con SOP. Los criterios de exclusión fueron estudios en idiomas distintos al inglés o español, estudios con poblaciones no humanas, artículos de opinión o editoriales sin datos empíricos, y estudios que no aborden específicamente la inducción de la ovulación en el SOP. La búsqueda de información fue sistemática y exhaustiva, utilizando combinaciones de las palabras clave en cada base de datos y ajustando los filtros según los criterios de inclusión y exclusión. Aunque el foco principal trato publicaciones recientes, se considerarán también referencias anteriores por su relevancia teórica y contribución significativa al campo. Fue importante realizar un seguimiento de los estudios citados en los artículos relevantes para no omitir información crucial. Una vez recopilados los datos, se procedió a un análisis exhaustivo de la validez de la investigación. Los resultados se sintetizaron y fueron presentados de manera coherente, destacando hallazgos clave, tendencias y posibles áreas para investigación futura. Además, se debe discutir sobre sus limitaciones y recomendaciones. Esta metodología garantiza una revisión comprensiva y actualizada, proporcionando una base sólida para decisiones clínicas y orientaciones futuras en la investigación.

Resultados

Factores de riesgo

- Obesidad
- Tabaquismo
- Síndrome metabólico
- Antecedentes familiares: existe una predisposición genética en algunos casos, por lo que tener familiares con SOP puede aumentar el riesgo.
- Resistencia a la insulina: la insensibilidad a la insulina, comúnmente vinculada con el SOP, puede incrementar la probabilidad de padecer diabetes tipo 2 y otras complicaciones de salud".

- Niveles hormonales anormales: desequilibrios hormonales, como niveles elevados de andrógenos.
- Síntomas clínicos: presentar síntomas clínicos del SOP, como ciclos menstruales irregulares o la presencia de quistes en los ovarios.
- Sedentarismo y dieta poco saludable
- Edad: aunque el SOP puede ocurrir en cualquier edad reproductiva, las mujeres jóvenes tienen un mayor riesgo de desarrollarlo.
- Historial de enfermedades metabólicas: tener antecedentes de enfermedades metabólicas, como diabetes gestacional, asimismo, puede incrementar el riesgo de SOP.
- Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (Smithson, D. Vause, T., & Cheung, A. 2018) (Gaitan, E. S. 2019).

Manifestaciones clínicas

- Disfunción Menstrual: el SOP se caracteriza a menudo por irregularidades menstruales, que generalmente comienzan en la etapa peripuberal. Las mujeres con SOP pueden experimentar oligomenorrea (menos de nueve períodos menstruales al año) o, con menos frecuencia, amenorrea (ningún período menstrual durante tres meses consecutivos o más). Los patrones menstruales pueden volverse más regulares después de los 40 años.
- Hiperandrogenismo: el hiperandrogenismo en el SOP puede manifestarse como signos clínicos como hirsutismo (exceso de vello terminal en distribución masculina), acné y pérdida de cabello de patrón masculino. También puede involucrar concentraciones séricas elevadas de andrógenos (hiperandrogenemia). La mayor parte de las mujeres con SOP exhiben manifestaciones clínicas y bioquímica de hiperandrogenismo. El exceso de andrógenos severos (virilización) es raro, pero puede sugerir otras condiciones subyacentes.
- Hirsutismo: el hirsutismo es la presencia de exceso de vello terminal en distribución masculina. Puede aparecer sobre el labio superior, el mentón, la zona periareolar, el mediosterno y a lo largo de la línea alba del abdomen inferior. El grado de hirsutismo puede variar entre diferentes grupos raciales.
- Ovarios Poliquísticos: la apariencia típica de ovarios poliquísticos se puede observar mediante ecografía transvaginal (TVUS) en muchas mujeres con ciclos menstruales irregulares e hiperandrogenismo. Sin embargo, esta apariencia en la ecografía no es específica del SOP y también puede observarse en mujeres con ciclos menstruales normales.
- Problemas Metabólicos/Riesgos Cardiovasculares: muchas mujeres con SOP tienen sobrepeso u obesidad. La insensibilidad a la insulina es prevalente tanto en mujeres delgadas como en mujeres con sobrepeso que sufren de SOP. Esta condición incrementa la probabilidad de desarrollar diabetes tipo 2. El SOP también puede estar vinculado con una mayor predisposición a enfermedad coronaria, aunque los datos son ambiguos.
- Otras Manifestaciones Clínicas: el SOP está relacionado con la esteatohepatitis no alcohólica (una afección hepática) y la apnea del sueño obstructiva.

- Trastornos del Estado de Ánimo: existen indicios que apuntan a una conexión entre el SOP y trastornos del ánimo como la depresión y la ansiedad. El SOP también puede afectar la calidad de vida y contribuir a trastornos alimentarios, como la bulimia (Harada, M. 2022).

Patogénesis

El síndrome de ovario poliquístico exhibe una naturaleza variada y compleja. Se ha asociado el hiperandrogenismo, la disfunción ovulatoria, la pulsación anormal de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y la subsiguiente secreción inusual de gonadotropinas, así como la resistencia a la insulina, en la fisiopatología del SOP. Estos factores interactúan y se potencian mutuamente. La disfunción ovárica involucra la hipersecreción de andrógenos, que se asocia con un crecimiento folicular aberrante y disfunción ovulatoria, causando ovarios poliquísticos. Altas concentraciones de la hormona anti-Mülleriana (AMH), secretada por folículos prepequeños que se acumulan en los ovarios de pacientes con SOP, empeoran aún más la disfunción ovárica al alterar el microambiente folicular y/o la pulsación de GnRH. La hiperandrogenemia causa una desregulación en la secreción pulsátil de GnRH, que puede explicarse en parte por retroalimentación negativa o positiva aberrante de progesterona y estrógeno, provocando la secreción anormal de gonadotropinas y, específicamente, una secreción excesiva de LH.

Concentraciones elevadas de LH y el desequilibrio resultante en la relación LH/FSH intensifican la alteración del crecimiento folicular, así como la sobreproducción de andrógenos por parte de las células de la teca. La resistencia a la insulina constituye otro componente clave en la fisiopatología del SOP, aunque no está contemplada en los criterios diagnósticos. Esta resistencia se manifiesta en tejidos sensibles a la insulina, como el hígado y el músculo, y está asociada con la adiposidad visceral y la disfunción de los adipocitos. La sobreproducción de andrógenos eleva la resistencia a la insulina, y la hiperinsulinemia, que surge como resultado de esta resistencia, intensifica aún más la secreción de andrógenos e induce la síntesis de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) en el hígado, lo que aumenta la concentración circulante de testosterona libre bioactiva y empeora los trastornos relacionados con la hiperandrogenia.

El origen de este ciclo vicioso de trastornos que comprende la patología del SOP sigue siendo desconocido. La explicación más simple para este síndrome complejo y heterogéneo sería que la hiperandrogenia es un factor predisponente, mientras que la insulino resistencia desencadena el desarrollo del SOP. La hiperandrogenia surge de una disfunción intrínseca en las células de la teca y/o del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, y se ve exacerbada por las altas concentraciones de AMH. Tanto la hiperandrogenia como la resistencia a la insulina se intensifican mutuamente: la sobreproducción de andrógenos conduce a la adiposidad visceral

y a la disfunción de los adipocitos, mientras que la hiperinsulinemia, provocada por la resistencia a la insulina, impulsa la síntesis de andrógenos en las células de la teca y regula los efectos de las gonadotropinas en estas células (Harada, M. 2022).

Métodos diagnósticos

- Historia y Examen Físico: comienza con una historia completa y un examen físico. La presencia de menstruación disfuncional y signos clínicos de hiperandrogenismo (como acné, hirsutismo y alopecia de patrón masculino) son indicadores clave. Una historia de menstruaciones irregulares que comienzan en la adolescencia es común. Las mujeres con oligomenorrea a una edad posterior (>30 años) son menos propensas a tener SOP.
- Puntuación de Ferriman-Gallwey: el grado de hirsutismo se puede evaluar mediante la puntuación de Ferriman-Gallwey durante un examen físico. Esta puntuación ayuda a cuantificar la extensión del exceso de vello corporal. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la expresión del crecimiento del vello varía entre diferentes grupos raciales.
- Pruebas Bioquímicas: dependiendo de la presentación clínica, se pueden realizar diversas pruebas bioquímicas para mujeres con:
 - ❖ Hiperandrogenismo: se puede medir los andrógenos en suero, incluyendo la testosterona total, para evaluar los síntomas hiperandrogénicos. Niveles de testosterona total en suero por encima de un umbral específico pueden requerir una evaluación adicional para posibles causas de hiperandrogenismo.
 - ❖ Ciclos menstruales normales y síntomas hiperandrogénicos: la medición de la testosterona total en suero a menudo es suficiente.
 - ❖ Oligomenorrea y síntomas hiperandrogénicos: además de la testosterona total en suero, se pueden realizar pruebas adicionales, como una prueba de 17-hidroxiprogesterona matutina y análisis de laboratorio de estándar para explorar otras causas de menstruación irregular.
- La medición de la testosterona libre y el sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) no se recomienda de manera rutinaria, pero puede considerarse en casos específicos.
- 17-hidroxiprogesterona en Suero: esta prueba se recomienda para descartar la hiperplasia suprarrenal congénita no clásica (NCCAH) debida a la deficiencia de 21-hidroxilasa en mujeres con posible SOP. NCCAH puede tener una presentación clínica similar al SOP.
- Otras pruebas: en casos de oligomenorrea, pueden ser necesarias pruebas adicionales para investigar otras causas de menstruación irregular. Esto puede implicar análisis para la gonadotropina coriónica humana (hCG), prolactina, hormona estimulante de la tiroides (TSH) y hormona foliculo-estimulante (FSH).

- Hormona Antimülleriana (AMH): las concentraciones séricas de AMH a menudo están elevadas en mujeres con SOP, pero el AMH no forma parte de la evaluación de laboratorio estándar para el SOP.
- Ecografía Transvaginal (TVUS): la TVUS se puede realizar para evaluar la morfología ovárica. Según los criterios de Rotterdam, se consideran indicadores de ovarios poliquísticos la presencia de 12 o más folículos pequeños en cualquier ovario, con un diámetro entre 2 y 9 mm, y/o un incremento en el volumen ovárico (>10 mL). Sin embargo, la TVUS no es necesaria si la paciente cumple con los criterios de SOP según otras características clínicas.
- Análisis de la ovulación: se emplean dispositivos de predicción de la ovulación para identificar el incremento de la hormona luteinizante. Un análisis de sangre para detectar progesterona también puede indicar la ovulación. Otros niveles hormonales, como la prolactina, son también verificados.
- Prueba de progesterona: una medición de progesterona plasmática durante la fase lútea proporciona evidencia de ovulación. Los valores mayores a 3,0 ng/mL indican ovulación presuntiva.
- Test de LH en orina: estos kits rápidos identifican el pico preovulatorio de la LH, proporcionando información sobre la función ovulatoria.
- Criterios de Rotterdam los más utilizados. estos criterios necesitan la existencia de al menos dos de tres características: oligoanovulación y/o anovulación, manifestaciones clínicas y/o bioquímicas de hiperandrogenismo, y ovarios poliquísticos observados en ecografía (Kriedt, K. 2019). (Robert W. Rebar 2022) (Barbieri, R. & Ehrmann, D. 2022).

Tratamiento

Los tratamientos para la inducción de la ovulación en mujeres con SOP incluyen diversas opciones, cada una con sus propias características y consideraciones.

- Clomifeno:

Clomifeno, un modulador selectivo de los receptores de estrógeno (SERM), ha sido la principal elección durante muchos años para inducir la ovulación en mujeres con SOP. Su modo de actuar se basa en inhibir los receptores de estrógeno en el hipotálamo, lo que resulta en un aumento de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y, por consiguiente, a un incremento en la producción de FSH y LH.

Los efectos secundarios incluyen sofocos, náuseas, sensibilidad en los senos, mareos y visión borrosa. Se suministra en una dosificación de 50 mg diarios por 5 días seguidos, comenzando desde el segundo hasta el quinto día del ciclo menstrual. La tasa de éxito en la inducción de la ovulación es del 70% al 90%, pero la tasa de embarazo es menor, alrededor del 30% al 40%. Algunas mujeres pueden ser resistentes al clomifeno, especialmente si tienen obesidad, resistencia a la insulina y niveles elevados de andrógenos (Kuohung, W., & Hornstein, M. 2023) (Vyrides, A. El Mahdi, E., & Giannakou, K. 2022).

▪ **Letrozol:**

Letrozol, un inhibidor de la aromataasa, suprime la secreción de estradiol en el ovario y aumenta la producción de FSH al reducir la retroalimentación negativa en el hipotálamo. Se prescribe en dosis de 2.5 mg una vez al día durante 5 días consecutivos, comenzando del segundo al quinto día del ciclo menstrual. Se ha observado que letrozol muestra tasas de éxito similares o incluso superiores a las del clomifeno, con un menor riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS) y gestas múltiples. La efectividad en la inducción de la ovulación puede fluctuar, sin embargo, se ha comprobado su eficacia en mujeres con SOP que no responden bien al clomífero (Vyrides, A. El Mahdi, E., & Giannakou, K. 2022) (Franik, S. et al., 2022).

▪ **Gonadotropinas:**

Las gonadotropinas, como la hormona folículo-estimulante o la hormona gonadotropina menopáusica humana (hMG), son una opción de segunda línea cuando otros tratamientos no tienen éxito. La FSH promueven el desarrollo directo de los folículos en los ovarios. Existe un mayor riesgo de Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (OHSS) y embarazos múltiples con este tratamiento. Se usan protocolos de dosis bajas para minimizar los riesgos y se realiza un seguimiento cercano mediante ultrasonido (Kuohung, W., & Hornstein, M. 2023).

▪ **Metformina:**

La metformina es un sensibilizador a la insulina que puede mejorar la respuesta a otros tratamientos de ovulación. No se ha determinado la dosis óptima de metformina para restablecer la menstruación ovulatoria. Los dos regímenes de metformina mejor estudiados son 500 mg tres veces al día (1500 mg diarios) y 850 mg dos veces al día (1700 mg diarios). Algunos clínicos llegan hasta los 2000 mg diarios. También pueden utilizarse preparados de liberación prolongada (comprimidos de 500 mg, administrando la dosis completa de 1500 a 2000 mg con la cena) Puede ayudar a las mujeres con SOP a ovular y mejorar las tasas de embarazo, pero no se considera el tratamiento más efectivo (Barbieri, R. et al., 2022).

▪ **Técnicas de Reproducción Asistida (ART):**

Cuando otras terapias no tienen éxito, se pueden considerar métodos de reproducción asistida (ART), como la fertilización in vitro (IVF) o la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI).

Las mujeres con SOP presentan un riesgo elevado de síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS) durante la estimulación ovárica para IVF, por lo tanto, se deben seguir protocolos meticulosos.

▪ **Laparoscopia Ovárica:**

La perforación laparoscópica de los ovarios (LOD) es una opción quirúrgica para estimular la ovulación en mujeres con SOP que no responden a otros tratamientos.

Se realizan perforaciones en la superficie de los ovarios para reducir la producción de andrógenos y restaurar la ovulación. Tiene ventajas en términos de riesgo de OHSS y embarazos múltiples, pero también puede tener efectos secundarios y riesgos quirúrgicos.

- **Cirugía Bariátrica:**

Este procedimiento utilizado para perder peso, puede mejorar la función ovárica en mujeres con SOP que tienen sobrepeso u obesidad. Se debe considerar como una opción experimental en casos específicos.

- **Inositol y Vitamina D:**

Suplementos de inositol y vitamina D se han estudiado en mujeres con SOP, pero la evidencia es limitada y se considera terapia experimental.

- **Terapias Alternativas:**

La acupuntura y la medicina herbal china se han investigado como terapias complementarias, pero la evidencia es de baja calidad (Cunha, A., & Póvoa, A. 2021) (Barbieri, R. & Ehrmann, D. 2022) (Kuohung, W., & Hornstein, M. 2023).

Discusión

Basado en el estudio de la Universidad de Pekín sobre Metformina en SOP (2023) . Este autor defiende el uso de la metformina, destacando su eficacia en optimizar los resultados de fertilidad y endocrinos en mujeres con SOP. Subraya que la metformina ha demostrado ser eficaz en regular la ovulación y aumentar la tasa de concepción, basado en un estudio de 12 semanas donde se observaron varios indicadores relacionados con la fertilidad en pacientes con SOP tratadas con metformina.

Mientras que en otro estudio de Anuja Dokras sobre OCP vs Metformina en SOP (2023) . argumenta a favor de un enfoque más integrado, evaluando la combinación de píldoras anticonceptivas orales (OCP) y metformina. Presenta evidencia de que la asociación de OCP y metformina podría ser más efectiva en el tratamiento del SOP, especialmente en mujeres con sobrepeso/obesas. Destaca cómo esta combinación puede afectar la prevalencia del síndrome metabólico, alterando el perfil de riesgo para el desencadenamiento de DM2 y patología cardiovascular.

Ambos autores reconocen la importancia de tratar el SOP no solo como un desafío reproductivo sino también como parte de un contexto más amplio que incluye riesgos metabólicos y endocrinos. Mientras el primer autor se centra en la metformina como un tratamiento eficaz y bien establecido, el segundo autor propone una estrategia más holística que también aborde los riesgos metabólicos asociados con el SOP. Estas opiniones reflejan la necesidad de un enfoque personalizado en el tratamiento del SOP, donde se consideren tanto los síntomas reproductivos como los riesgos metabólicos y cardiovasculares a largo plazo.

Michael F. Costello (2019), se centra en la terapéutica de la infertilidad en mujeres con SOP. Su revisión se basa en la evidencia más actualizada y en un enfoque multidisciplinario que

involucra a expertos médicos y a mujeres con SOP. El escritor subraya que cambios del estilo de vida, como la disminución de peso en mujeres con sobrepeso u obesidad, se establece como la intervención primaria. Esta estrategia se fundamenta en la premisa de que la alteración del estilo de vida puede restablecer la ovulación y potenciar la fertilidad en este grupo de pacientes. Además, el autor defiende la utilización de letrozol como tratamiento farmacológico de primera instancia para la estimulación de la ovulación en mujeres con SOP.

Esta recomendación se apoya en la eficacia comprobada del letrozol en comparación con otros agentes terapéuticos, como el citrato de clomifeno y la metformina. También se destaca que el letrozol presenta una menor incidencia de efectos secundarios, lo que lo hace una alternativa deseable para estas pacientes.

Mientras tanto Priyanka Prabhakar (2020) muestra los hallazgos de un estudio que examinó el uso de la mioinositol en mujeres con SOP infértiles. El estudio incluyó dos grupos: uno que recibió mioinositol solo y otro que recibió mioinositol en combinación con metformina.

Los resultados mostraron tasas de embarazo clínico similares en ambos grupos después de 6 meses de tratamiento. Lo más destacado de este enfoque es que la mioinositol se considera una opción efectiva como sensibilizador a la insulina para optimizar los parámetros metabólicos, hormonales y reproductivos en mujeres con SOP. Además, el grupo que recibió mioinositol solo experimentó menos efectos secundarios, en su mayoría gastrointestinales, en comparación con el grupo de combinación. Sin embargo, el autor reconoce que se necesitan más investigaciones con un número mayor de participantes para confirmar completamente el papel de la mioinositol como único sensibilizador a la insulina en la terapéutica de la infertilidad en mujeres con SOP.

Barbara Lawrenz (2023) en su artículo "Countercurrent Ovulation induction in anovulatory infertility is obsolete" que el uso de la inducción de la ovulación en la infertilidad anovulatoria, particularmente en mujeres con SOP, ha quedado obsoleto. Sostienen que, a pesar de que la inducción de la ovulación con el objetivo de lograr un coito programado ha sido un tratamiento ampliamente aceptado, la prolongada duración del tratamiento, el aumento de la edad materna y los efectos psicológicos negativos de este enfoque plantean cuestionamientos sobre su eficacia y pertinencia en la era de las tecnologías de reproducción asistida avanzadas. Los investigadores indican que, en la actualidad, los tratamientos de fertilización in vitro (FIV) individualizados, que incluyen estrategias como la segmentación del ciclo, la criopreservación de embriones y la transferencia de un solo embrión en ciclos de transferencia de embriones congelados, reducen significativamente el riesgo de embarazos múltiples, al tiempo que ofrecen tasas de embarazo comparables o superiores. Además, destacan que estos tratamientos IVF son eficaces, con tasas de complicaciones bajas y un tiempo reducido hasta el embarazo. Por lo tanto, argumentan que es momento de abandonar

la inducción de la ovulación como enfoque de primera línea en la infertilidad anovulatoria y optar por tratamientos de FIV individualizados.

Por otra parte, en su artículo "Gonadotrofinas para la inducción de la ovulación en mujeres con SOP", Nienke S, et al., (2019) analiza la eficacia y protección de las gonadotrofinas como opción secundaria para estimular la ovulación en mujeres con SOP que no ovulan o no logran concebir luego de recibir citrato de clomifeno. El estudio comprendió 15 ensayos clínicos con un total de 2387 mujeres, y comparó distintos tipos de gonadotrofinas, tanto las derivadas de la orina como la hormona foliculo-estimulante recombinante (rFSH).

Los resultados principales del estudio sugieren que podría existir poca o ninguna variación en la frecuencia de nacimientos vivos, la incidencia de embarazos múltiples, la proporción de embarazos clínicos o la frecuencia de abortos espontáneos entre las gonadotrofinas obtenidas de orina y la rFSH en mujeres con SOP. En comparación con la continuidad del tratamiento con citrato de clomifeno, el uso de gonadotrofinas resultó en un aumento en los nacimientos vivos sin un incremento significativo en la tasa de embarazos múltiples. Sin embargo, las gonadotrofinas también se asociaron con más embarazos clínicos y más abortos en comparación con el citrato de clomifeno. Los autores sugieren que se deben realizar investigaciones adicionales para evaluar la efectividad de las gonadotrofinas en la prevención de embarazos múltiples mientras se mantienen altas tasas de nacimientos vivos.

Mientras que el artículo de Barbara Lawrenz aboga por abandonar la inducción de la ovulación en favor de tratamientos de FIV individualizados, el artículo de Nienke S, examina la efectividad y seguridad de las gonadotrofinas como una opción de tratamiento para las mujeres con SOP que no responden al citrato de clomifeno. Ambos artículos ofrecen perspectivas importantes sobre las opciones de tratamiento para la infertilidad relacionada con el SOP, pero presentan argumentos diferentes en cuanto a la elección de tratamiento.

Recomendaciones:

Según la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Canadá.

- La pérdida de peso, con un objetivo de IMC <35 kg/m² y/o 5% a 10% del peso corporal si se considera sobrepeso, se ha demostrado efectivo para restaurar ciclos ovuladores y lograr el embarazo en individuos con SOP y debe ser la opción de primera línea. Sin embargo, la evidencia es limitada y no está demostrada en estudios de alta calidad (nivel de evidencia II-3A). Los individuos mórbidamente obesos (índice de masa corporal ≥ 40) deben buscar consejo especializado a través de la referencia a proveedores calificados sobre las estrategias de pérdida de peso segura y el riesgo de embarazo en esta condición (nivel de evidencia III-A).

- El citrato de clomifeno ha demostrado su efectividad en la inducción ovulatoria para mujeres con SOP y, donde esté disponible, debe ser considerada la primera terapia médica de primera línea. Los pacientes deben ser informados que existe un riesgo aumentado de embarazo de gemelos o de órdenes superiores con la inducción ovulatoria utilizando citrato de clomifeno (nivel de evidencia I-A).
- La investigación reciente ha demostrado tanto la efectividad como la seguridad del uso de inhibidores de la enzima aromatasa en la inducción ovulatoria en pacientes con SOP, especialmente en la población obesa. Cuando el citrato de clomifeno no esté disponible, el letrozol debe ser considerado como un agente inductor de ovulación oral después de aconsejar a los pacientes sobre su clasificación como uso fuera de etiqueta (nivel de evidencia I-B).
- La combinación de metformina con citrato de clomifeno puede aumentar la tasa de ovulación y la gestación, pero no mejora significativamente la tasa de nacimiento en vivo en relación con el citrato de clomifeno solo (nivel de evidencia I-A). La metformina puede agregarse al citrato de clomifeno en mujeres con resistencia al clomifeno que son tanto mayores (edad > 28) con obesidad visceral (relación de cintura a cadera > 0.85) (nivel de evidencia I-A).
- En casos de síndrome de ovario poliquístico con ciclos anovuladores, los gonadotropinos deben ser considerados como terapia de segunda línea para la fertilidad. El tratamiento con gonadotropinos requiere de ultrasonido y monitoreo de laboratorio y está asociado a costos altos, riesgo de cancelación debido al desarrollo de ovario poliquístico superior a lo aceptable, riesgo de múltiples gestaciones y síndrome de hiperestimulación ovaria (nivel de evidencia II-2A).
- En presencia de otras indicaciones para realizar laparoscopia, el drilling ovárico laparoscópico puede ser una opción en pacientes con SOP que no responden al tratamiento con clomifeno y/o letrozol (nivel de evidencia I-A). Es importante considerar los riesgos quirúrgicos y el potencial impacto negativo en la reserva ovárica (nivel de evidencia III-A).
- La fertilización in vitro debe ser reservada para mujeres con SOP que no tengan éxito con la terapia con gonadotropinos o que tengan otras indicaciones para el tratamiento de fertilización in vitro (nivel de evidencia II-2A) (Smithson, D. Vause, T., & Cheung, A. 2018)

Conclusiones

El SOP es una de las causas más comunes de infertilidad en mujeres en etapa fértil. La inducción de la ovulación se ha transformado en una táctica fundamental para abordar este problema y ayudar a las mujeres con SOP a concebir. Sin embargo, la elección de la terapia adecuada para la inducción de la ovulación en estas pacientes puede ser un desafío debido a la heterogeneidad de la enfermedad y las respuestas individuales.

En términos de tratamientos de primera línea, el citrato de clomifeno ha demostrado ser efectivo en muchas mujeres con SOP al estimular la ovulación. Sin embargo, no todas las pacientes responden a este medicamento, y algunas pueden experimentar efectos secundarios, como adelgazamiento del endometrio.

Cuando el clomifeno no es efectivo o está contraindicado, las gonadotrofinas se consideran una opción de segunda línea. Estas hormonas, ya sea en forma urinaria o recombinante, pueden estimular los ovarios de manera más directa. Sin embargo, su uso conlleva el riesgo de hiperestimulación ovárica y múltiples embarazos, por lo que su administración debe ser cuidadosamente supervisada y ajustada según la respuesta de cada paciente. Es importante destacar que no existe un enfoque único y universalmente aplicable en la terapéutica de la infertilidad relacionada con el SOP. Cada mujer presenta una combinación única de síntomas, características hormonales y necesidades específicas, por lo que la elección del tratamiento debe ser personalizada. La toma de decisiones clínicas debe basarse en una evaluación exhaustiva de cada caso, considerando factores como la edad, el índice de masa corporal, la duración de la infertilidad y otros aspectos clínicos relevantes.

En última instancia, se necesita más investigación clínica de alta calidad para comprender completamente los pros y contras de las distintas opciones terapéuticas en mujeres con SOP.

Esto incluye la exploración de nuevas terapias, como el uso de letrozol y metformina, así como la identificación de marcadores predictivos que puedan ayudar a los médicos a tomar decisiones más informadas sobre la mejor estrategia de inducción de la ovulación para cada paciente con SOP. La gestión integral de la infertilidad relacionada con el SOP es un campo en evolución, y la atención individualizada sigue siendo fundamental para lograr tasas de éxito óptimas en la concepción y los embarazos saludables en esta población de mujeres.

Referencias bibliográficas

- Barbieri, R. L., Ehrmann, D. A., Snyder, P. J., Crowley, W. F. Jr., & Martin, K. A. (2022). Metformin for treatment of the polycystic ovary syndrome. En UpToDate. Recuperado de https://www.uptodate.com/contents/metformin-for-treatment-of-the-polycystic-ovary-syndrome?search=ovulation%20induction%20in%20infertile%20women%20with%20PCOS&source=search_result&selectedTitle=6~150&usage_type=default&display_rank=6
- Chen, J., Guo, Q., Pei, Y. H., Ren, Q. L., Chi, L., Hu, R. K., & Tan, Y. (2020). Effect of a short-term vitamin E supplementation on oxidative stress in infertile PCOS women under ovulation induction: a retrospective cohort study. *BMC women's health*, 20, 1-9. <https://link.springer.com/article/10.1186/s12905-020-00930-w>

- Costello, M. F., Misso, M. L., Balen, A., Boyle, J., Devoto, L., Garad, R. M., ... & Teede, H. J. (2019). A brief update on the evidence supporting the treatment of infertility in polycystic ovary syndrome. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 59(6), 867-873.
<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ajo.13051>
- Cunha, A., & Póvoa, A. M. (2021). Infertility management in women with polycystic ovary syndrome: a review. *Porto biomedical journal*, 6(1).
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7846416/>
- Dokras, A. (2023). Comparación de los efectos de las píldoras anticonceptivas orales frente a la metformina en el tratamiento médico de mujeres con sobrepeso/obesas con síndrome de ovario poliquístico. <https://ichgcp.net/es/clinical-trials-registry/NCT03229057>
- Franik, S., Le, Q. K., Kremer, J. A., Kiesel, L., & Farquhar, C. (2022). Aromatase inhibitors (letrozole) for ovulation induction in infertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (9).
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010287.pub4/full>
- Fu, W., & Kuang, Y. (2023). Role of luteinizing hormone elevation in outcomes of ovulation induction with letrozole for polycystic ovary syndrome. *Frontiers in Medicine*, 10, 1113840. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2023.1113840/full>
- Gaitan, E. S. (2019). Actualización del manejo de síndrome de ovario poliquístico. *Revista Médica Sinergia*, 4(12), 322. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=90286>
- Gao, Y., Jiang, S., Chen, L., Xi, Q., Li, W., Zhang, S., & Kuang, Y. (2022). The pregnancy outcomes of infertile women with polycystic ovary syndrome undergoing intrauterine insemination with different attempts of previous ovulation induction. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 922605.
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2022.922605/full>
- Harada, M. (2022). Pathophysiology of polycystic ovary syndrome revisited: Current understanding and perspectives regarding future research. *Reproductive Medicine and Biology*, 21(1), e12487.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9601867/>
- Jie, L., Li, D., Yang, C., & Haiying, Z. (2018). Tamoxifen versus clomiphene citrate for ovulation induction in infertile women. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 228, 57-64.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0301211518303014>
- Kriedt, K. J., Alchami, A., & Davies, M. C. (2019). PCOS: diagnosis and management of related infertility. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*, 29(1), 1-5.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S175172141830191X>
- Kuohung, W., & Hornstein, M. D. (2023). Female infertility: Treatments. En R. L. Barbieri (Editor) & K. Eckler (Editora Adjunta), *UpToDate*. Recuperado de <https://www.uptodate.com/contents/female-infertility->

[treatments?search=ovulation%20induction%20in%20infertile%20women%20with%20PCOS&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5#H6](https://doi.org/10.56048/MQR20225.8.1.2024.4384-4402)

- Lawrenz, B., Melado, L., & Fatemi, H. M. (2023). Ovulation induction in anovulatory infertility is obsolete. *Reproductive BioMedicine Online*, 46(2), 221-224. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1472648322006423>
- Najafi, P. Z., Noghabi, S. P., Afzali, N., & Mohammadzadeh, S. (2020). Comparing the effect of clomiphene citrate and letrozole on ovulation induction in infertile women with polycystic ovary syndrome. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 70(2), 268-271.
- Prabhakar, P., Mahey, R., Gupta, M., Khadgawat, R., Kachhawa, G., Sharma, J. B., ... & Bhatla, N. (2021). Impact of myoinositol with metformin and myoinositol alone in infertile PCOS women undergoing ovulation induction cycles-randomized controlled trial. *Gynecological Endocrinology*, 37(4), 332-336. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09513590.2020.1810657>
- Rebar, R. W. (2022). Disfunción ovulatoria. En *Manual MSD versión para profesionales*. Recuperado de <https://www.msdmanuals.com/es-do/professional/ginecolog%C3%ADa-y-obstetricia/infertilidad/disfunci%C3%B3n-ovulatoria>
- Sharpe, A., Morley, L. C., Tang, T., Norman, R. J., & Balen, A. H. (2019). Metformin for ovulation induction (excluding gonadotrophins) in women with polycystic ovary syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews*, 12(12), CD013505. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013505>
- Smithson, D. S., Vause, T. D., & Cheung, A. P. (2018). No. 362-ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 40(7), 978-987. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1701216317312173>
- Tanbo, T., Mellembakken, J., Bjercke, S., Ring, E., Åbyholm, T., & Fedorcsak, P. (2018). Ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 97(10), 1162-1167. <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/aogs.13395>
- Teede, H. J., Tay, C. T., Laven, J. J. E., Dokras, A., Moran, L. J., Piltonen, T. T., Costello, M. F., Boivin, J., Redman, L. M., Boyle, J. A., Norman, R. J., Mousa, A., Joham, A. E., & International PCOS Network (2023). Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *European journal of endocrinology*, 189(2), G43-G64. <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvad096>
- Universidad de Pekín. (2023). Efecto de la intervención con metformina en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. <https://ichgcp.net/es/clinical-trials-registry/NCT05802212#:~:text=,metformina%20en%20pacientes%20con%20SOP>

- Vyrides, A. A., El Mahdi, E., & Giannakou, K. (2022). Ovulation induction techniques in women with polycystic ovary syndrome. *Frontiers in Medicine*, 9, 982230. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.982230/full>
- Wang, R., Li, W., Bordewijk, E. M., Legro, R. S., Zhang, H., Wu, X., ... & International Ovulation Induction IPDMA Collaboration. (2019). First-line ovulation induction for polycystic ovary syndrome: an individual participant data meta-analysis. *Human reproduction update*, 25(6), 717-732. <https://academic.oup.com/humupd/article/25/6/717/5603051>
- Weiss NS, Kostova E, Nahuis M, Mol BJ, van der Veen F, van Wely M. (2019). Gonadotrophins for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019(1), CD010290. https://www.cochrane.org/es/CD010290/MENSTR_gonadotropinas-para-la-induccion-de-la-ovulacion-en-las-pacientes-con-sindrome-de-ovario
- Williams, T., Moore, J. B., & Regehr, J. (2023). Polycystic Ovary Syndrome: Common Questions and Answers. *American Family Physician*, 107(3), 264-272. https://www.aafp.org/services/cq/aafp/link_out?pmid=36920819
- Yu, O., Christ, J. P., Schulze-Rath, R., Covey, J., Kelley, A., Grafton, J., ... & Reed, S. D. (2023). Incidence, prevalence, and trends in polycystic ovary syndrome diagnosis: a United States population-based study from 2006 to 2019. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37061077/>
- Zehravi, M., Maqbool, M., & Ara, I. (2021). Polycystic ovary syndrome and infertility: an update. *International journal of adolescent medicine and health*, 34(2), 1-9. <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/ijamh-2021-0073/html>

Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existe conflicto de interés posible.

Financiamiento:

No existió asistencia financiera de partes externas al presente artículo.

Agradecimiento:

N/A