

## Eficacia del Inositol en las mujeres con Síndrome del Ovario Poliquístico y deseo genésico: Revisión sistemática y metaanálisis

### Efficacy of Inositol in women with Polycystic Ovary Syndrome and desire for children: Systematic review and meta-analysis

Núria Baños<sup>a,c</sup>, Liliana de la Rosa<sup>a</sup>, Claudio-Fernando Vallejo Flores<sup>a</sup>, Jose Maria Herrera<sup>1</sup>, Ivan Solà<sup>b,e,f</sup>, Ramón Carreras<sup>c</sup> y Miguel Ángel Checa<sup>d</sup>.

<sup>a</sup>Máster Internacional de Medicina Reproductiva. Universitat Autònoma de Barcelona.

<sup>b</sup>Centro Cochrane Iberoamericano.

<sup>c</sup>Hospital Universitari del Mar. Universitat Autònoma de Barcelona.

<sup>d</sup>Centro de Infertilidad y Reproducción Humana. Barcelona. España.

<sup>e</sup>Instituto de Investigación Biomédica Sant Pau (IIB Sant Pau), Barcelona

<sup>f</sup>CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)

#### RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la utilidad del Inositol en el tratamiento de las mujeres con SOPQ sometidas a inducción a la ovulación o técnicas de reproducción asistida.

**Material y métodos:** Se realizó una búsqueda exhaustiva en MEDLINE, Tripdatabase, The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), and the Center for Reviews and Dissemination databases (DARE, HTA y NHS EE databases) hasta Enero 2012. La revisión sistemática incluyó ensayos clínicos controlados y randomizados de mujeres con SOPQ y deseo genésico, tratadas con Inositol. Los principales objetivos evaluados fueron embarazos clínicos, bioquímicos y pérdidas gestacionales tempranas. La calidad y grado de maduración oocitaria se evaluaron como objetivos secundarios.

**Resultados:** 3 ensayos clínicos fueron incluidos en el metaanálisis. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la tasa de embarazos clínicos cuando se comparaba la utilización de Inositol vs placebo (OR= 1.19 95% IC 0.37, 3.85) ni al compararse Inositol vs Metformina (OR= 1.54, 95% IC 0.81, 2.92). En el estudio donde se comparaba el tratamiento con MYO vs DCI, sí que se encontraron diferencias significativas a favor del grupo tratado con MYO (OR= 3.86, 95% IC 1.25, 11.89). No se encontraron diferencias significativas en las tasas de embarazos bioquímicos ni pérdidas gestacionales tempranas o bioquímicas.

**Conclusiones:** No encontramos evidencia científica de que la utilización del Inositol y sus isómeros aumente de manera significativa las tasas de embarazo en las mujeres con deseo genésico y SOPQ.

Aceptado 22-Octubre 2012

Correspondencia: Dr. MA Checa: MACheca@parcdesalutmar.cat Hospital Universitari del Mar. Universitat Autònoma de Barcelona.

Centro de Infertilidad y Reproducción Humana. Passeig Marítim de la Barceloneta, 25. 08003 Barcelona. España

SOLICITUD REIMPRESIÓN: Secretaría general: Luis A. Quintero. Apdo. Correos 87. 46110 Godella (Valencia) España. Email: contacto@editorialmedica.com

---

Teniendo en cuenta el limitado número de ensayos clínicos controlados y randomizados (RCT) y el discutible diseño de los estudios, sería conveniente la realización de un RCT con un número de pacientes suficientes, diagnosticadas de SOPQ y insulinorresistencia.

(Rev Iberoam Fert Rep Hum, 2012; N° 4 - 29: ©2012 Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana).

**Palabras clave:** *Síndrome del Ovario Poliquístico, Inositol, Metformina, Insulinorresistencia.*

## SUMMARY

**Objective:** Evaluate the effectiveness of Inositol in the treatment of women with PCOS who are undergoing ovulation induction or assisted reproductive techniques.

**Materials and Methods:** We performed an exhaustive electronic search in MEDLINE, Tripdatabase, The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), and the Center for Reviews and Dissemination databases (DARE, HTA and NHS EE databases) up to January 2012. The systematic review included randomized controlled trials of women with PCOS and desire for children, treated with Inositol. The main objectives evaluated were clinical pregnancy, biochemical pregnancy and early or biochemical pregnancy loss. The quality and number of mature and immature oocytes were evaluated as secondary objectives.

**Results:** 3 clinical trials were included in the meta-analysis. There were no statistically significant differences regarding the clinical pregnancy rate when we compared the use of Inositol vs placebo (OR= 1.19 95% IC 0.37, 3.85), nor when we compared Inositol vs Metformina (OR= 1.54, 95% IC 0.81, 2.92). In the study that compared treatment with DCI vs MYO, there were significant differences favouring the group treated with MYO (OR= 3.86, 95% IC 1.25, 11.89). There were no significant differences in rates of biochemical pregnancies or early pregnancy loss.

**Conclusions:** We found no evidence that the use of inositol and its isomers significantly increased pregnancy rates in women with PCOS and desire for children. Due to the limited number of randomized controlled trials (RCT) and the questionable study design, it would be advisable to perform an RCT with a sufficient number of patients, diagnosed with PCOS and insulin resistance.

(Rev Iberoam Fert Rep Hum, 2012; N° 4 - 29: ©2012 Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana).

**Key words:** *Polycystic ovary syndrome, Inositol, Metformin, Insuline resistance.*

## INTRODUCCION

El Síndrome del ovario poliquístico (SOPQ) es la endocrinopatía más frecuente en mujeres en edad fértil y la causa más común de infertilidad asociada a anovulación. Su prevalencia es difícil de establecer, ya que depende de los criterios diagnósticos utilizados. Según los últimos estudios la prevalencia general se situaría entre el 4,7 y 8,4%. La resistencia a la insulina, agravada por la obesidad, es una alteración frecuente en las mujeres con SOPQ, presente en un 60-70% de estas pacientes, siendo uno de los factores que contribuyen a la disfunción ovulatoria (1,2). Por este motivo, parece indicado su tratamiento en caso de detectarse esta alteración (3).

Uno de los agentes insulinorresistentes, es el Inositol, y sus isoformas Myo-inositol (MYO) y D-chiro-inositol (DCI), pertenecientes al complejo vitamina B, que actúa aumentando la sensibilidad a la insulina, activando

enzimas que controlan el metabolismo de la glucosa. En pacientes con SOPQ, un defecto en la biodisponibilidad tisular o en el metabolismo del Inositol puede contribuir a la aparición y mantenimiento de la resistencia a la insulina. El Inositol y sus isómeros, actuarían aumentando la sensibilidad a la insulina, mejorando la función ovulatoria y el hiperandrogenismo (4-10).

Existen múltiples estudios que evalúan los efectos beneficiosos del Inositol sobre parámetros metabólicos y hormonales de pacientes con SOPQ (11-14), pero existen muy pocos estudios que evalúen los resultados reproductivos de las pacientes con SOPQ y deseo genésico, y por lo tanto tributarias de ser tratadas con Inositol. Más allá de la teórica utilidad del Inositol, necesitamos ensayos clínicos que aporten evidencia científica a esta nueva opción terapéutica.

El objetivo de esta revisión sistemática es realizar una

búsqueda exhaustiva de los ensayos clínicos publicados para evaluar la evidencia disponible sobre la utilidad del Inositol, así como de sus isoformas MYOI y DCI, en el tratamiento de las mujeres con criterios diagnósticos de SOPQ que se someten a inducción a la ovulación o a técnicas de reproducción asistida. Los desenlaces que se han evaluado han sido: número de embarazos totales, embarazos bioquímicos, embarazos clínicos y abortos. Como objetivos secundarios se han evaluado parámetros referentes a la calidad y grado de maduración oocitaria.

## Material y métodos

Método de búsqueda para identificar los estudios. Búsqueda electrónica

Se ha realizado una búsqueda exhaustiva en las siguientes bases de datos, hasta Enero de 2012: MEDLINE, Tripdatabase, The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), and the Center for Reviews and Dissemination databases (DARE, HTA y NHS EE databases). La búsqueda incluyó los siguientes términos Mesh: Inositol y Polycystic Ovary Syndrome, así como Síndrome del ovario poliquístico, Inositol y Myo-inositol. La estrategia de búsqueda se adaptó a la sintaxis utilizada en cada base de datos.

Extracción de los datos y análisis. Selección de los estudios  
 Dos revisores de manera independiente (LDR Y CVF ) realizaron la selección de los estudios para su inclusión en la revisión, junto con la extracción de los datos. Los desacuerdos se resolvieron mediante la participación de un tercer revisor (NBL). Los datos fueron obtenidos por dos autores (LDR y CVF) en un formulario estandarizado. En ellos se recopilaba la siguiente información: riesgo de sesgo de los ensayos y diseño del estudio, características de los participantes, características de los grupos intervención y control, criterios de inclusión en el estudio, así como las características de las medidas de resultado de cada grupo de participantes. La concordancia entre los dos revisores, fue analizado mediante índice kappa.

### Criterios de elegibilidad

La revisión sistemática incluyó ensayos clínicos aleatorizados de mujeres con criterios diagnósticos de SOPQ que se sometían a inducción a la ovulación o a técnicas de reproducción asistida (FIV, ICSI); tratadas con Inositol o alguna de sus isoformas frente a placebo u otros medicamentos. Los desenlaces principales que se evaluaron fueron aquellos que hacían referencia a la obtención de embarazo (embarazos totales, bioquímicos, clínicos y pérdidas gestacionales tempranas o bioquímicas). No se encontraron estudios que hicieran referencia a nacidos

vivos. Como objetivos secundarios se evaluaron aquellos que hacían referencia a calidad oocitaria (total oocitos obtenidos, oocitos maduros, oocitos inmaduros).

Tabla 1	
Criterios de elegibilidad	
Población diana	Mujeres con deseo reproductivo y criterios diagnósticos de SOPQ
Intervención	Administración de Inositol o Myo-inositol vs placebo (ácido fólico) u otros medicamentos (metformina)
Objetivos	Uno o más de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Embarazos bioquímicos</li> <li>• Embarazos clínicos</li> <li>• Pérdidas gestacionales bioquímicas o tempranas</li> <li>• No total oocitos</li> <li>• No oocitos maduros</li> <li>• No oocitos inmaduros</li> </ul>
Diseño	Ensayo clínico controlado y randomizado (RCT)

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos  
 La evaluación del riesgo de sesgo de los estudios también se realizó de manera independiente por dos revisores (LDR y CVF), teniendo especialmente en cuenta: criterios de elegibilidad explícitos, método de asignación al azar, si el estudio estaba cegado a las participantes e investigadores, y el porcentaje de pérdidas durante el seguimiento.

### Análisis

Los desenlaces de interés fueron definidos según la terminología recomendada en el ICMART (International Committee Monitoring Assisted Reproductive Technologies) glossary (14) y en el Updated and revised nomenclature for description of early pregnancy events (15).

Medidas del efecto de los tratamientos  
 Para determinar el efecto global de cada variable se utilizó el Odds Ratio para las variables dicotómicas y la diferencia de medias o la diferencia de medias estandarizada (DME) para las variables continuas, con un modelo de efectos fijos. Realizamos una extracción de datos de acuerdo al principio de intención de tratar. Cuando fue posible se combinaron los datos de los estudios originales en un metanálisis mediante el modelo Mantel-Haenszel, usando un modelo de efectos fijos. Se cuantificó el efecto de la heterogeneidad para cuantificar la posible variación entre los ensayos debido a

la variabilidad entre los estudios (Higgins 200316). Para el cálculo del metanálisis se desarrolló con el programa Review Manager 5.0.

### Unidad de estudio

Se incluyeron estudios con diseño paralelo. Las unidades de análisis fueron las mujeres asignadas al azar a una de las dos intervenciones, y se recopiló y analizó una medida de resultado única para cada participante.

### Resultados

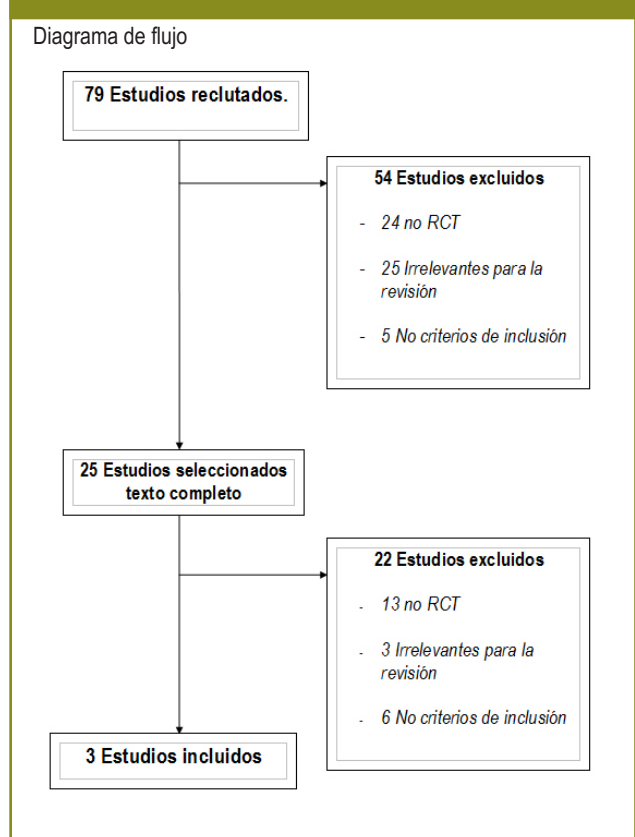
Descripción de los estudios. Resultados de la búsqueda

Se identificaron 79 artículos en la búsqueda bibliográfica electrónica inicial. A partir de los títulos y los resúmenes, 25 artículos fueron seleccionados por al menos uno de los dos revisores. 25 estudios fueron excluidos por no tratar sobre el tema de la revisión, 24 por no ser ensayos clínicos controlados y aleatorizados y 5 por no cumplir criterios de inclusión. Se obtuvieron 22 artículos originales en texto completo. En la segunda fase de la selección 3 estudios fueron excluidos por no tratar el tema de la revisión (Baillargeon JP17, Tang T18, Nestler JE19), 13 por no ser ensayos clínicos controlados y aleatorizados (Chiu TT20, Chiu TT21, Carlomagno G22, Beemster P23, Carlomagno G11, Minozzi M24, Galletta M25, Galazis N26, Papaleo E27, Papaleo E28, Cittadini E29, Papaleo E30, Baillargeon JP14) y 6 por no cumplir los criterios de inclusión ya que en los estudios no se llevaban a cabo métodos de inducción a la ovulación ni TRA y además, en esos 6 mismos artículos, los desenlaces no eran relevantes para el metaanálisis, ya que analizaban principalmente parámetros metabólicos y hormonales, sin analizar resultados reproductivos (4-8, 10). El diagrama de flujo se muestra en la (Fig.1). El grado de concordancia entre los revisores en la selección de los artículos fue adecuado: índice de kappa 0.799 ( $p < 0.0001$ ).

### Estudios incluidos

Se incluyeron 3 ensayos clínicos aleatorizados en el metaanálisis, que evaluaban resultados reproductivos del tratamiento con Inositol o alguno de sus isómeros (MYO o DCI) frente a ácido fólico u otros medicamentos como la metformina, en mujeres con SOPQ sometidas a inducción a la ovulación o una hiperestimulación ovárica controlada con posterior realización de FIV o ICSI. Todos evaluaban parámetros reproductivos. La heterogeneidad de los estudios fue considerable, tanto por su diseño, los tratamientos asignados al grupo intervención y al grupo control, como por los objetivos y resultados analizados. La fecha de publicación de los mismos varió entre 2009-2011. El total de pacientes de los 3 estudios incluidos fue de 264, 133 en el grupo de la intervención de interés (myo-inositol)

FIGURA 1



y 131 en el grupo control (placebo u otros medicamentos como Metformina o DCI).

Todas las mujeres incluidas en los estudios cumplían criterios diagnósticos de SOPQ. En el estudio de Raffone 2009, el límite de edad fue de 35 años, siendo de 40 años en el de Papaleo 2009 y Unfer 2011. En éste último, y a diferencia de los otros dos, las pacientes tenían que ser euglucémicas, excluyendo así a las pacientes con resistencia a la insulina o hiperglucemia.

El estudio de Raffone 2009, evaluaba la efectividad del MYOI en comparación con la metformina en el contexto de inducción a la ovulación con FSHr, a diferencia de los estudios de Unfer 2009 y Papaleo 2009, que utilizaban el MYO y DCI en mujeres que se sometían a ICSI, indicada después de la evaluación de dos seminogramas de la pareja. El único estudio que comparaba la utilización de Inositol o MYO vs placebo fue el estudio de Papaleo 2009. El estudio de Unfer 2011, comparaba dos isómeros del Inositol; MYO vs DCI, faltando en éste estudio un grupo placebo. Por último, el estudio de Raffone 2009, comparaba el tratamiento con MYO vs metformina. Las características

TABLA 2

**Características de los estudios**

Autor, año	Pacientes (n°)	Edad		Grupo Intervención		Grupo control		Diagnóstico	Objetivos
		Grupo Intervención	Grupo Control	N°	Tratamiento	N°	Tratamiento		
Raffone, 2010	120	29,7+/-6	29,1+/-5,6	60	4 g MYO + 400 mcg ácido fólico +/- FSHr 37,5 UI/día	60	Metformina 1500 mg/24h +/- FSHr 37,5 UI/día	< 35 años SOPQ	Embarazos Abortos
Unfer, 2011	84	36,5+/-2,5	35,5+/-3,2	43	MYO 2gr/12h	41	DCI 0,6gr/12h	<40 años SOPQ Euglucémicas Inducción a la ovulación + ICSI	Embarazos bioquímicos Embarazos clínicos Pérdidas gestacionales tempranas/bioquímicas N° oocitos N° MII N° oocitos inmaduros
Papaleo, 2009	60	35,4+/-2,5	36,2+7-2,4	30	MYO 2 gr/12h + 400 mgr ácido fólico	30	400 mgr ácido fólico	<40 años SOPQ Inducción a la ovulación + ICSI	Embarazos bioquímicos Embarazos clínicos Pérdidas gestacionales tempranas/bioquímicas N° oocitos N° MII N° oocitos inmaduros

de los estudios incluidos en el metanálisis, se muestran en la (tabla 2).

**Riesgo de sesgo de los estudios**

El riesgo de sesgo de los estudios fue moderado, sobretudo en relación al enmascaramiento de la aleatorización y cegamiento de las pacientes. Globalmente, los artículos no aportaban información suficiente sobre aspectos metodológicos de los estudios, tal y como se muestra en la (tabla 3).

**Resultados de interés**

**Embarazos clínicos**

El número de eventos fue de 86 embarazos clínicos. Todos los estudios mostraban un aumento en el número de eventos en aquellas mujeres tratadas con Myo-inositol. Las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas en el estudio de Papaleo 2009 (OR= 1.19

95% IC 0.37, 3.85) ni en el estudio de Raffone 2010 (OR= 1.54, 95% IC 0.81, 2.92). En el estudio de Unfer 2011, en el que se comparaba el tratamiento con MYO vs DCI el aumento en el número de embarazos en el grupo MYO sí que fue estadísticamente significativo y (OR= 1.54 95% IC 0.81, 2.92). Los resultados de los tres estudios se muestran en la (fig. 2).

**Embarazos bioquímicos**

En dos estudios (Papaleo 2009 y Unfer 2011) se especificaban estos resultados (53 eventos). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento respecto al número de embarazos bioquímicos: Papaleo 2009 (OR= 1.16, 95% IC 0.40, 3.35). Sí que se encontraron diferencias significativas en el estudio de Unfer 2011 (OR= 3.25, 95% IC 1.28, 8.23).

**Pérdida gestacional bioquímica o temprana**

TABLA 3

## Tabla de sesgos

Criterios	Raffone 2010	Unfer 2011	Papaleo 2009
Criterios explícitos de elegibilidad	Sí	Sí	Sí
Generación de la secuencia de aleatorización adecuada	Sí	Sí	Sí
Enmascaramiento de la aleatorización	Dudoso	Dudoso	Dudoso
Cegamiento de los pacientes	Sí	Dudoso	Dudoso
Cegamiento del evaluador	Dudoso	Dudoso	Dudoso
Pacientes perdidos en el seguimiento (%)	10%	10%	No

No se encontraron diferencias significativas respecto al número de pérdidas gestacionales (29 eventos), en ninguno de los estudios revisados. Papaleo 2009 (OR= 1.00 95% IC 0.19, 5.40), Unfer 2011 (OR= 1.40 95% IC 0.41, 4.82) ni Raffone 2010 (OR= 0.89 95% IC 0.23, 3.39). (15,31)

### Calidad y grado de maduración oocitaria

No se encontraron diferencias significativas en el número de oocitos obtenidos según los estudios de Papaleo 2009 (OR= -0.61 95% IC -2.50, 1.28) y Unfer 2011 (OR= -0.42 95% IC -1.69, 0.85).

Respecto a la calidad oocitaria y al grado de maduración de los oocitos, también se obtuvieron mejores resultados en el grupo myo-inositol. El estudio de Papaleo 2009, encontró una disminución en el número de oocitos inmaduros obtenidos, con significancia estadística en el grupo tratado con myo-inositol (OR= -0.60 95% IC -1.08, -0.12). En el estudio de Unfer 2011 se encontró un aumento en el número de oocitos maduros (OR= 1.13 95% IC 0.04, 2.22) y una disminución de los inmaduros (OR= -1.54 (95% IC -1.86, -1.22) en el grupo tratado con MYO en comparación con DCI.

### Discusión

Los resultados disponibles hasta este momento, no nos aportan evidencia científica de que la utilización del Inositol y sus isómeros aumente de manera significativa las tasas de embarazo en las mujeres con deseo genésico y SOPQ.

El Inositol, es una molécula que actúa activando enzimas que controlan el metabolismo de la glucosa, y aunque por un mecanismo de acción distinto al utilizado por la metformina, es también un agente insulinosensibilizante. Por este motivo se ha propuesto como herramienta terapéutica en las mujeres con SOPQ. Si queremos evaluar y demostrar la utilidad del tratamiento con Inositol en estas pacientes, parece indicado, comparar su utilización con otros inductores de la ovulación de eficacia ya demostrada

como el citrato de clomifeno, o incluso la metformina (32,33).

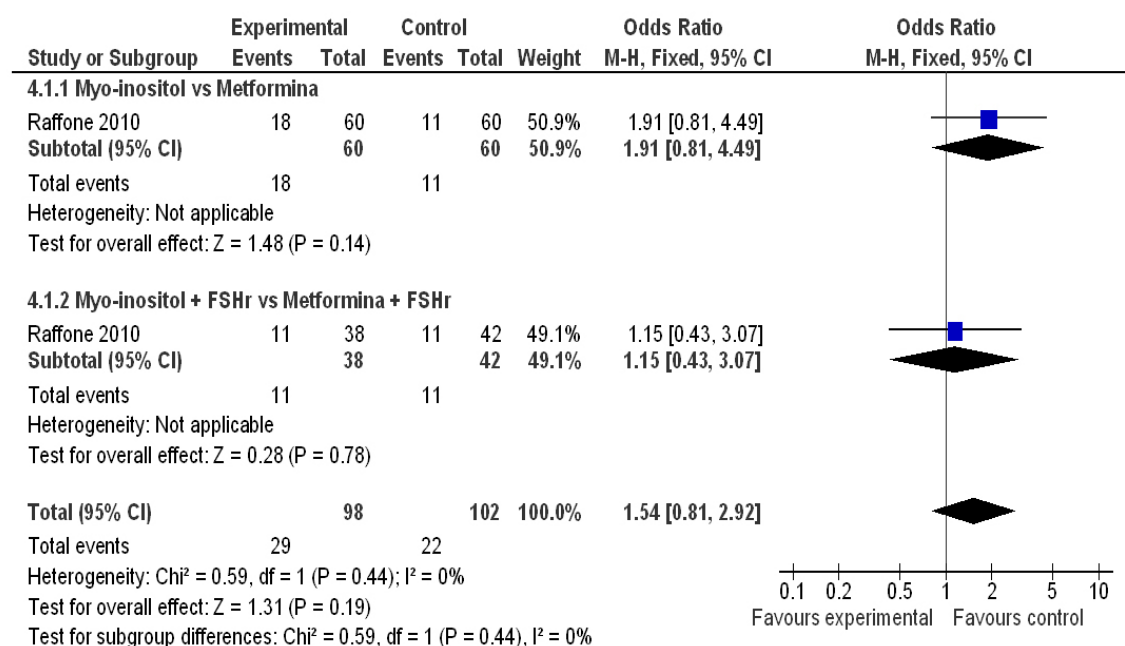
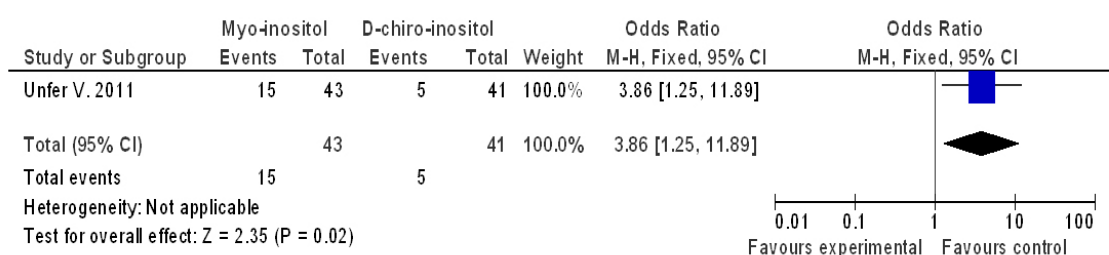
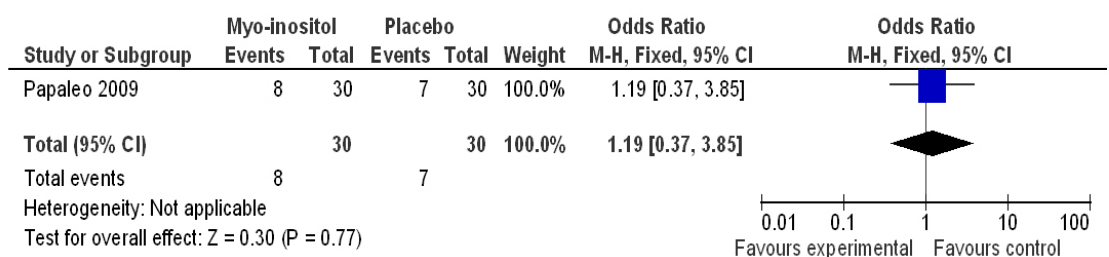
Numerosos estudios han evaluado la utilidad de fármacos insulinosensibilizantes, como la metformina en la inducción a la ovulación en pacientes con SOPQ. La mejora en el perfil metabólico y la insulinoresistencia en estas pacientes, no se traducía en un aumento del número de embarazos (34-39). En las revisiones sistemáticas realizadas por Lord 2003 (40) y Kashyap 2004 (41) donde se comparaba el tratamiento con metformina vs placebo, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a tasa de embarazo RR= 1.07 (95% IC 0.20, 5.74) (40) y OR 2.76 (95% IC 0.85, 8.98) (40). En nuestra revisión, tampoco se encontraron diferencias estadísticas al comparar Myo-inositol vs placebo OR 1.16 (95% IC 0.40, 3.35), o Myo-inositol vs metformina OR 1.91 (95% IC 0.81, 4.49). En la asociación de Myo-inositol con FSHr frente a Metformina con FSHr, tampoco se encontraron diferencias significativas (95% IC 0.43, 3.07).

Tampoco hemos encontrado un aumento significativo de la tasa de embarazo al asociar Myo-inositol en los ciclos de FIV/ICSI. La tasa de embarazo bioquímico fue del 36% en el grupo tratado con Myo-inositol en comparación con el 33% en el grupo placebo. Estos resultados concuerdan con los publicados en otros estudios que evaluaban la utilización de agentes insulinosensibilizantes en el contexto de ciclos de FIV/ICSI. Las tasas de embarazo bioquímico fueron de 48% en el grupo metformina y 44% en el grupo placebo (42).

La utilización de fármacos insulinosensibilizantes en la inducción a la ovulación o asociados a TRA, se vieron cuestionados por la publicación del estudio de Legro 2007 (34). En éste, se demostraba que se obtenían las mismas tasas de embarazo utilizando citrato de clomifeno solo o asociado a metformina OR 7.2 (95% IC -1.3, 15.7). Por lo tanto, no parece lógico emplear un agente insulinosensibilizante en monoterapia o asociado, para incrementar las tasas de gestación en pacientes con SOPQ. Cabría pensar, que estas

FIGURA 2

Metaanálisis de embarazos clínicos



conclusiones podrían ser extrapolables al tratamiento con Inositol o alguno de sus isómeros. Éstos fármacos, actúan aumentando la sensibilidad a la insulina, y por lo tanto, las mujeres que más se beneficiarían de su utilización serían

aquellas insulinoresistentes, y no toda la población con SOPQ. Dos de los estudios analizados (43, 44) no tenían en cuenta esta característica en sus criterios de inclusión. El estudio de Unfer (45), contrariamente a lo esperado,

contaba entre sus criterios de exclusión a las pacientes que mostraban resistencia a la insulina o hiperglucemia.

Una de las limitaciones importantes del estudio, y que posiblemente ha contribuido en cierta medida en la escasa significancia estadística de los resultados, es el limitado número de casos.

El riesgo de sesgo de los estudios incluidos fue consistente. Hubo una limitada disponibilidad de información en lo referente a la explicación del proceso de aleatorización y enmascaramiento, al cegamiento de las intervenciones y a la notificación de efectos adversos.

Cabe también destacar que tan solo un artículo (43) evaluaba los resultados reproductivos del tratamiento con Myo-inositol vs placebo (ácido fólico), ya que los trabajos de Raffone 2010 y Unfer 2011 lo comparaban con Metformina y D-chiro inositol respectivamente, dos fármacos considerados insulinosensibilizantes.

Si bien hay estudios que demuestran una mejora en el perfil hormonal de las pacientes tratadas con insulinosensibilizantes, como el Inositol, aún estamos lejos de que esta mejora se traduzca en un aumento en la tasa de embarazo. Un mayor número de casos, podría modificar sin embargo, las conclusiones obtenidas en esta revisión.

Teniendo en cuenta el limitado número de ensayos clínicos controlados y randomizados (RCT) y el discutible diseño de los estudios, sería conveniente la realización de un RCT con un número de pacientes suficientes. Éste nos podría aportar más evidencia sobre la utilidad del Inositol, especialmente en el grupo de pacientes con resistencia a la insulina demostrada.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, et al.: Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. 2012 Jan;97(1):28-38.e25. Epub 2011 Dec 6.
2. Aubuchon M, Legro RS.: Polycystic ovary syndrome: current infertility management. Clin Obstet Gynecol. 2011 Dec;54(4):675-84.
3. Sastre ME, Prat MO, Checa MA, Carreras RC.: Current trends in the treatment of polycystic ovary syndrome with desire for children. 2009 Apr;5(2):353-60. Epub 2009 May 20.
4. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G.: Ovulatory and Metabolic effects of d-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med. 1999 Apr 29;340(17):1314-20.
5. Gerli S, Papaleo E, Ferrari A, Di Renzo GC.: Randomized, double blind placebo-controlled trial: effects of myo-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2007 Sep-Oct;11(5):347-54.
6. Genazzani AD, Lanzoni C, Ricchieri F, Jasonni VM.: Myo-inositol administration positively affects hyperinsulinemia and hormonal parameters in overweight patients with polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol. 2008 Mar;24(3):139-44.
7. Costantino D, Minozzi G, Minozzi E, Guaraldi C.: Metabolic and hormonal effects of myo-inositol in women with polycystic ovary syndrome: a double-blind trial. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2009 Mar-Apr;13(2):105-10.
8. Gerli S, Mignosa M, Di Renzo GC.: Effects of inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS: a randomized double blind placebo-controlled trial. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2003 Nov-Dec;7(6):151-9.
9. Morgante G, Orvieto R, Di Sabatino A, Musacchio MC, De Leo V.: The role of inositol supplementation in patients with polycystic ovary syndrome, with insulin resistance, undergoing the low-dose gonadotropin ovulation induction regimen. Fertil Steril. 2011 Jun 30;95(8):2642-4. Epub 2011 Feb 5.
10. Ciotta L, Stracquadiano M, Pagano I, Carbonaro A, Palumbo M, Gulino F.: Effects of myo-inositol supplementation on oocyte's quality in PCOS patients: a double blind trial. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2011 May;15(5):509-14.
11. Carlomagno G, Nordio M, Chiu TT, Unfer V.: Contribution of myo-inositol and melatonin to human reproduction. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011 Dec;159(2):267-72. Epub 2011 Aug.
12. Baillargeon JP, Nestler JE, Ostlund RE, Apridonidze T, Diamanti-Kandarakis E.: Greek hyperinsulinemic women, with or without polycystic ovary syndrome, display altered inositols metabolism. Hum Reprod. 2008 Jun;23(6):1439-46. Epub 2008 Mar 29.
13. Cheang KI, Baillargeon JP, Essah PA, Ostlund RE Jr, Apridonidze T, Islam L, Nestler JE.: Insulin-stimulated release of D-chiro-inositol-containing inositolphosphoglycan mediator correlates with insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. Metabolism. 2008 Oct;57(10):1390-7.
14. Baillargeon JP, Iuorno MJ, Apridonidze T, Nestler JE.: Uncoupling between insulin and release of a D-chiro-inositol-containing inositolphosphoglycan mediator of insulin action in obese women with polycystic ovary syndrome. Metab Syndr Relat Disord. 2010 Apr;8(2):127-36.
15. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, Sullivan E, Vanderpoel S.: International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology; World Health Organization. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. Hum Reprod. 2009 Nov;24(11):2683-7. Epub 2009 Oct 4.
16. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG.: Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560
17. Baillargeon JP, Iuorno MJ, Jakubowicz DJ, Apridonidze T, He N, Nestler JE.: Metformin therapy increases insulin-stimulated release of D-chiro-inositol-containing inositolphosphoglycan mediator in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Jan;89(1):242-9. (21)
18. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH.: Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol)



- for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD003053. Review. (66)
19. J.E Nestler, R Gunn, S Bates, J Gregory, W Jacobson, A.D Rogol.: D-chiro-inositol (INS-1) enhances ovulatory rate in hyperandrogenemic, oligomenorrheic women with the polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, Volume 76, Issue 3, Supplement 1, September 2001, Pages S110-S111 (22)
  20. Chiu TT, Rogers MS, Briton-Jones C, Haines C.: Effects of myo-inositol on the in-vitro maturation and subsequent development of mouse oocytes. *Hum Reprod*. 2003 Feb;18(2):408-16. (8)
  21. Chiu TT, Rogers MS, Law EL, Briton-Jones CM, Cheung LP, Haines CJ.: Follicular fluid and serum concentrations of myo-inositol in patients undergoing IVF: relationship with oocyte quality. *Hum Reprod*. 2002 Jun;17(6):1591-6. (6)
  22. Carlomagno G, Unfer V.: Inositol safety: clinical evidences. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011 Aug;15(8):931-6. Review (7)
  23. Beemster P, Groenen P, Steegers-Theunissen R.: Involvement of inositol in reproduction. *Nutr Rev*. 2002 Mar;60(3):80-7. (9)
  24. Minozzi M, Costantino D, Guaraldi C, Unfer V.: The effect of a combination therapy with myo-inositol and a combined oral contraceptive pill versus a combined oral contraceptive pill alone on metabolic, endocrine, and clinical parameters in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2011 Nov;27(11):920-4. Epub 2011 Mar 21. 814)
  25. Galletta M, Grasso S, Vaiarelli A, Roseff SJ.: Bye-bye chiro-inositol - myo-inositol: true progress in the treatment of polycystic ovary syndrome and ovulation induction. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011 Oct;15(10):1212-4.
  26. Galazis N, Galazi M, Atiomo W.: D-Chiro-inositol and its significance in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Gynecol Endocrinol*. 2011 Apr;27(4):256-62. Epub 2010 Dec 10. (17)
  27. Papaleo E, Unfer V, Baillargeon JP, Chiu TT.: Contribution of myo-inositol to reproduction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009 Dec;147(2):120-3. Epub 2009 Oct 2. Review. (19)
  28. Papaleo et al.: Comparison of myo-inositol plus folic acid vs clomiphene citrate for first-line treatment in women with polycystic ovary syndrome. O-251 Oral (ESHRE 2008) (23)
  29. Cittadini E.: The role of inositol supplementation in patients with polycystic ovary syndrome, with insulin resistance, undergoing the low-dose gonadotropin ovulation induction regimen. *Fertil Steril*. 2011 Jun 30;95(8):e57; author reply e58. Epub 2011 Apr 22. (54)
  30. Papaleo E, Molgora M, Quaranta L, Pellegrino M, De Michele F.: Myo-inositol products in polycystic ovary syndrome (PCOS) treatment: quality, labeling accuracy, and cost comparison. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011 Feb;15(2):165-74. (60)
  31. Farquharson RG, Jauniaux E, Exalto N.: ESHRE Special Interest Group for Early Pregnancy (SIGEP). Updated and revised nomenclature for description of early pregnancy events. *Hum Reprod*. 2005 Nov;20(11):3008-11. Epub 2005 Jul 8.
  32. Homburg R.: The management of infertility associated with polycystic ovary syndrome. *Reprod.Biol.Endocrinol*. 2003 Nov 14;1:109.
  33. Checa MA, Requena A, Salvador C, Tur R, Callejo J, Espinós JJ, et al.: Insulinsensitizing agents: use in pregnancy and as therapy in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2005.
  34. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Barr BR, Diamond MP, Carson SA, et al.: Clomiphene, metformin, or both in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007;356:551-66.
  35. Palomba S, Orio F Jr, Falbo A, et al.: Prospective parallel randomized, double blind, double dummy controlled clinical trial comparing clomiphene citrate and metformin as the first-line treatment for ovulation induction in nonobese anovulatory women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4068-74.
  36. Kocak M, Caliskan E, Sirmsir C, Haberal A.: Metformin therapy improves ovulatory rates, cervical scores, and pregnancy rates in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;77:101-6.
  37. Sahin Y, Yirmibes U, Kelestimur F, Aygen E.: The effects of metformin on insulin resistance, clomiphene-induced ovulation and pregnancy rates in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;113:214-20.
  38. Lord JM, Flight IH, Norman RJ.: Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic Review and meta-analysis. *BMJ* 2003;327:951-3.
  39. Vandermolen DT, Ratts VS, Evans WS, Stovall DW, Kauma SW, Nestler JE.: Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone. *Fertil Steril* 2001;75:310-5.
  40. Lord JM, Flight IH, Norman RJ.: Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003 Oct 25;327(7421):951-3.
  41. Kashyap S, Wells GA, Rosenwaks Z.: Insulin-sensitizing agents as primary therapy for patients with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod*. 2004 Nov;19(11):2474-83. Epub 2004 Sep 9.
  42. Kjøtrød SB, von Düring V, Carlsen SM.: Metformin treatment before IVF/ICSI in women with polycystic ovary syndrome; a prospective, randomized, double blind study. *Hum Reprod*. 2004 Jun;19(6):1315-22. Epub 2004 Apr 29.
  43. Papaleo E, Unfer V, Baillargeon JP, Fusi F, Occhi F, De Santis L.: Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. *Fertil Steril*. 2009 May;91(5):1750-4. Epub 2008 May 7.
  44. Raffone E, Rizzo P, Benedetto V.: Insulin sensitizer agents alone and in co-treatment with r-FSH for ovulation induction in PCOS women. *Gynecol Endocrinol*. 2010 Apr;26(4):275-80.
  45. Unfer V, Carlomagno G, Rizzo P, Raffone E, Roseff S.: Myo-inositol rather than D-chiro-inositol is able to improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011 Apr;15(4):452-7.