

TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO EN MEDICINA 2023/24



**EFFECTO DEL MIO-INOSITOL EN MUJERES CON
SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO: PERFIL
METABÓLICO E INFLUENCIA EN LA OVULACIÓN**

REVISIÓN NARRATIVA

LAURA CRUZ MARTÍNEZ

TUTORA: DRA SONIA DE MIGUEL MANSO

COTUTORA: DRA CRISTINA ÁLVAREZ COLOMO

ÍNDICE

RESUMEN :	2
1. INTRODUCCIÓN	2
1.1 ¿QUÉ ES EL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO?	2
1.2 SIGNOS Y SÍNTOMAS	3
1.2.1 RIESGOS ASOCIADOS AL SOP	5
1.3 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	5
1.4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	6
1.5 PERFIL OVULATORIO Y METABÓLICO	7
1.6 TRATAMIENTOS	8
1.6.1 Tratamiento de primera línea:	9
1.6.2 Tratamiento de segunda línea:	10
2. OBJETIVOS	12
3. MATERIAL Y MÉTODOS	12
4. RESULTADOS	14
4.1 Efectos en la ovulación y parámetros hormonales	14
4.2 Efectos en el control glucémico	15
4.3 Efectos en los niveles de andrógenos	16
4.4 Efectos en el perfil lipídico	17
4.5 Comparación del tratamiento del SOP con MI versus MET	17
5. DISCUSIÓN	18
6. CONCLUSIONES	22
7. BIBLIOGRAFÍA	22
8. ANEXOS	25

ABREVIATURAS

- | | |
|--|---|
| 1. MI: Mioinositol | 16. DCI: D-chiroinositol |
| 2. SOP: Síndrome de ovario poliquístico | 17. GLUT4: Transportador de glucosa específico de músculo esquelético |
| 3. RI: Resistencia a la insulina | 18. SMIIT-1: Cotransporte mioinositol-sodio |
| 4. MET: Metformina | 19. AMPK: Protein cinasa activada |
| 5. EC: Ensayo clínico | 20. DS: Desviación estándar |
| 6. LH: Hormona luteinizante | 21. IMC: Índice de masa corporal |
| 7. FSH: Hormona foliculoestimulante | 22. FPG: Fasting plasma glucose |
| 8. DHEA: Dehidroepiandrosterona | 24. s.FI: Serum fasting insulin |
| 9. LDL: Lipoproteína de baja densidad | 25. HOMA-IR: Homeostatic model assessment-insulin resistance |
| 10. HDL: Lipoproteína de alta densidad | 26. PPG: Postprandial glucosa |
| 11. SOG: Sobrecarga oral de glucosa | 27. HbA1c: Hemoglobina glicosilada |
| 12. SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia | 28. V: Visita |
| 13. SHBG: Globulina transportadora de hormonas sexuales | 29. FAI: Índice de andrógenos libres |
| 14. AH: Anticonceptivos hormonales | 30. VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad |
| 15. EE: Etinilestradiol | |

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El Mioinositol (MI) es un complemento alimenticio que se utiliza como tratamiento de segunda línea para el Síndrome de ovario poliquístico (SOP), caracterizado por signos cutáneos de hiperandrogenismo, irregularidad menstrual, morfología ecográfica de ovario poliquístico, obesidad y resistencia a la insulina (RI).

MATERIAL Y MÉTODOS: Revisión narrativa de la bibliografía sobre el tratamiento del SOP con MI. En la búsqueda inicial obtuvimos 138 artículos, aplicando el filtro de los últimos 5 años nos quedamos con 15 artículos y finalmente según criterios de inclusión y exclusión, seleccionamos 8 artículos.

OBJETIVOS: El principal fue evaluar los efectos del MI sobre la ovulación y el metabolismo de insulina, y como objetivos secundarios nos propusimos valorar el perfil lipídico, androgénico y comparar MI frente a Metformina (MET).

RESULTADOS: Respecto al perfil ovulatorio varios ensayos clínicos (EC) objetivan una restauración y acortamiento del ciclo. En relación al perfil glucémico cuatro EC muestran una disminución de la RI, mientras que otro EC no reporta esta disminución. En cuanto al patrón lipídico, tres EC detectan mejoría en sus niveles, en contraposición a un estudio retrospectivo donde los lípidos aumentan. Tres EC describen disminución de los andrógenos y otros dos EC no detectan variación en este perfil. Al comparar MET frente a MI, en un EC con MI hay mayor disminución de insulina, en otro EC el perfil glucémico y ovulatorio es mejor con MET y, por último, en un estudio retrospectivo, el perfil lipídico y glucémico es mejor con MI.

CONCLUSIONES: El MI es una opción terapéutica que podría posicionarse como tratamiento de primera línea en el SOP. Mejora el perfil ovulatorio, glucémico y lipídico, mientras que para el perfil androgénico los resultados son más contradictorios. En comparación con MET, no hay evidencia científica de que una opción u otra sea superior pero sí que MET tiene más efectos secundarios frente a MI.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 ¿QUÉ ES EL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO?

El SOP es la disfunción ovulatoria más importante en la mujer, con una prevalencia entre el 6 y el 21%¹, que produce tanto irregularidades menstruales como un exceso de andrógenos e incluso alteraciones en el metabolismo de la insulina. Se considera la causa de esterilidad más frecuente en las mujeres menores de 35 años. Es un síndrome bastante heterogéneo² tanto clínica como bioquímicamente. Su diagnóstico tiene implicaciones

para toda la vida, ya que produce un aumento del riesgo de síndrome metabólico, incluyendo diabetes mellitus tipo 2, posiblemente enfermedades cardiovasculares, carcinoma de endometrio y apnea del sueño.

1.2 SIGNOS Y SÍNTOMAS

Este síndrome debe ser sospechado en aquellas pacientes que tengan las siguientes características clínicas¹:

- Signos cutáneos de hiperandrogenismo como hirsutismo y acné moderado-grave.
- Irregularidad menstrual (oligo-amenorrea, sangrado irregular).
- Morfología ecográfica compatible con ovario poliquístico (uno o ambos).
- Obesidad, resistencia a la insulina y signos cutáneos como acantosis nigricans debido al desbalance metabólico.

La presentación de este cuadro se caracteriza por una gran heterogeneidad clínica, siendo los siguientes síntomas y signos los más habituales²:

- **Disfunción menstrual:** se produce oligomenorrea o amenorrea, por una ovulación poco frecuente o ausente. Puede existir una menarquia normal o ligeramente retrasada, acompañada de ciclos irregulares o pueden tener ciclos normales al inicio y desarrollar irregularidad menstrual de forma más tardía relacionado con un aumento de peso. Esta disfunción es el resultado de una dinámica secretora anormal de gonadotropinas, produciéndose un aumento de LH (hormona luteinizante). Un nivel no aumentado de LH no descarta el diagnóstico porque los niveles varían en función del momento del ciclo, mientras que la FSH (hormona foliculoestimulante) puede ser normal o baja, habiendo una relación LH/FSH elevada en comparación con las mujeres con ciclo normal, pero estos datos no forman parte de los criterios diagnósticos.
- **Hirsutismo:** es una cantidad anormal de vello sexual que aparece en un patrón masculino, en sitios como la cara, cuello y abdomen. Se clasifica según el sistema de Ferriman-Gallwey, que califica las áreas de crecimiento de vello sexual con una puntuación, y cuando es ≥ 8 , se considera un crecimiento anormal. Es importante diferenciar hirsutismo de hipertrichosis, que es un también un crecimiento anormal del vello generalizado que puede ser de origen hereditario o secundario a medicación como fenitoína, ciclosporina o diazóxido. La mitad de las mujeres con hiperandrogenismo desarrollan hirsutismo, la otra mitad no, por insensibilidad relativa de la unidad pilosebácea a los andrógenos.

En algunas pacientes puede ocurrir sin niveles elevados de andrógenos ni anomalías menstruales, denominándose hirsutismo idiopático, pero deben recibir

un seguimiento clínico y si progresa su hirsutismo, se debería reevaluar el diagnóstico para descartar hiperandrogenismo.

- **Aspecto ecográfico de los ovarios:** practicando una ecografía abdominal o vaginal. El diagnóstico incluye la presencia de ≥ 12 folículos en cada ovario de 2-9 mm de diámetro y/o un volumen ovárico aumentado (>10 ml) en fase folicular temprana. Esta definición no se aplica a mujeres que toman anticonceptivos hormonales. Sólo un ovario afectado es suficiente para definir el síndrome. Si hay evidencia de un folículo dominante (>10 mm) o un cuerpo lúteo, el examen debe repetirse durante el próximo ciclo.

El SOP suele confundirse con los ovarios multifoliculares, que son ovarios aumentados de volumen con varios folículos en desarrollo (< 9 mm) sin dominancia y que aparecen dispersos en el estroma ovárico. Se presentan durante el desarrollo puberal y después de la reanudación de la ciclicidad ovárica tras una fase de amenorrea (lactancia, pubertad)³.

No es suficiente este hallazgo ecográfico para diagnosticar SOP en ausencia de otra sintomatología, de hecho, se puede tener este síndrome con un aspecto ecográfico normal de los ovarios.

- **Hiperandrogenismo:** dependiendo del andrógeno y de la técnica empleada, estas hormonas se encuentran elevadas en plasma en el 50-90% de las mujeres con SOP.
 - **Testosterona libre** puede ser normal (45-60 ng/dl) o estar elevada hasta cifras de 150 ng/dl, pero, aunque no se correlaciona con el grado de hirsutismo, si parece predisponer a complicaciones metabólicas.
 - **Dehidroepiandrosterona (DHEA):** de origen suprarrenal, carece de actividad intrínseca, por lo que se transforma en androstenediona y esta en testosterona, actuando en tejidos periféricos, como folículo piloso y genitales externos. No se recomienda su determinación porque no discrimina bien el diagnóstico diferencial de otras causas de hiperandrogenismo.
 - **Androstenediona:** es un precursor de la testosterona, no está clara su medición para evaluar el SOP/hirsutismo. Si puede ser útil para algunas poblaciones.
- **Metabolismo:** La mayoría de las pacientes con SOP tienen resistencia insulínica (RI) con hiperinsulinemia compensatoria, obesidad y dislipidemia con aumento de triglicéridos y colesterol-LDL (lipoproteína de baja densidad) y disminución del colesterol-HDL (lipoproteína de alta densidad), por lo que sería aconsejable hacer

en todas ellas, independientemente del peso corporal, una evaluación de la enfermedad metabólica mediante un perfil lipídico y un test de sobrecarga oral de glucosa (SOG) con medición de insulina⁴. No hay estudios sistemáticos que determinen de forma exacta el porcentaje de pacientes obesas, pero claramente está aumentado en comparación con las mujeres que no tienen SOP.

1.2 1 RIESGOS ASOCIADOS AL SOP

Este síndrome aumenta el riesgo de padecer otras enfermedades o morbilidades, en comparación con las mujeres sin SOP. Estas situaciones son:

- Hígado graso no alcohólico
- Síndrome metabólico
 - Diabetes mellitus tipo 2: especialmente si existen antecedentes familiares.
 - Dislipemia.
- Apnea del sueño
- Cáncer de endometrio. La exposición crónica de estrógenos sin compensación por la progesterona, debido a la anovulación, puede conducir a un riesgo excesivo de hiperplasia y carcinoma. endometrial, también aumenta este riesgo la hiperinsulinemia crónica y la obesidad.
- Esterilidad anovulatoria: suelen precisar terapias de inducción de la ovulación para conseguir gestación.

1.3 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

En cuanto al diagnóstico se hace una distinción entre adultos y adolescentes.

En adultos, existen varios criterios, pero el consenso actual es aplicar **los Criterios de Rotterdam** y se requieren dos de tres de los criterios para hacer el diagnóstico³:

- Oligo y/o anovulación.
- Signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo.
- Criterio ecográfico de ovario poliquístico

Resulta fundamental descartar causas que simulen un SOP.

Los Criterios de Rotterdam reconocen cuatro fenotipos diferentes de SOP (figura 1), de gravedad y especificidad decreciente: el A o franco (hiperandrogenismo, anovulación y aspecto ecográfico de ovario poliquístico) (40-70% de los casos); el B o clásico sin criterios ecográficos (hiperandrogenismo, anovulación y ausencia de criterios ecográficos) (7-

40%); el C u ovulatorio (hiperandrogenismo y criterios ecográficos) (7- 18%) y el D o SOP sin hiperandrogenismo (anovulación y criterios ecográficos) (7-16%).

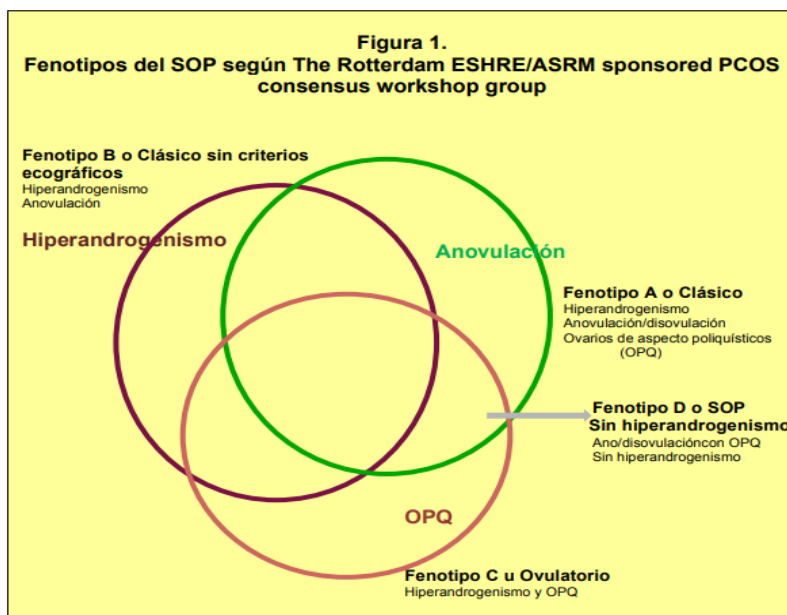


Figura 1. Fenotipos del SOP según Criterios de Rotterdam, imagen tomada de Guía de Asistencia Práctica de la SEGO¹ (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia).

Estos criterios no podemos utilizarlos en adolescentes⁵ ya que, de forma fisiológica, sus períodos pueden ser irregulares debido a inmadurez del eje hipotálamo-hipofisario-ovario, e incluso la anovulación, el acné vulgar y el hirsutismo son frecuentes durante el desarrollo puberal. No existen unos niveles de testosterona estándar en la población adolescente como sí ocurre en la edad adulta, para poder considerar un hiperandrogenismo, y la morfología ecográfica del ovario adolescente no cumple los criterios de ovario poliquístico del adulto⁴.

Por tanto, el diagnóstico de SOP en la adolescencia precisa 2 criterios:

1. Patrón menstrual anormal, como consecuencia de disfunción ovulatoria.
2. Evidencia clínica y/o bioquímica de hiperandrogenismo.

1.4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- **Anovulación fisiológica del adolescente:** causa más frecuente de irregularidad menstrual en la adolescente.
- **Hiperandrogenismos:** por un aumento en la producción de andrógenos o una disminución de sus transportadores (fundamentalmente globulina transportadora de hormonas sexuales, SHBG), causado por disminución de su metabolismo hepático o

reducción de su excreción urinaria. Según el origen del exceso de secreción se diferencian³:

- **Hiperplasia suprarrenal congénita virilizante:** es una deficiencia de carácter autosómico recesivo que controla la síntesis de una enzima adrenocortical necesaria para la biosíntesis de corticoesteroides. Estas se dividen en: no clásica y clásica. La primera, aparece de forma tardía, con síntomas similares al SOP, pero analíticamente tienen un aumento de 17-OH progesterona. Su tratamiento consiste en glucocorticoides de reemplazo. La forma clásica es debida a una deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa, se diagnostica de forma temprana, cursa con ambigüedad genital debido a la virilización congénita y en la adolescencia con síntomas similares a los del SOP, si no son tratadas de forma satisfactoria con glucocorticoides sustitutivos.
- **Trastornos congénitos del metabolismo de los esteroides suprarrenales**
- **Síndrome de Cushing:** puede remedar SOP tanto por hirsutismo como por períodos menstruales irregulares o ausentes.
- **Tumores virilizantes** en ovario/suprarrenales, si el hirsutismo aparece de forma súbita, en la menopausia o cuando empeora un hirsutismo previo⁴.
- **Bloqueos esteroidogénicos ováricos**
- **Hiperprolactinemia:** produce alteraciones menstruales (oligo/amenorrea).
- **Trastornos de RI:** La RI y la hiperinsulinemia conducen a una hiperproducción de andrógenos ováricos y a una reducción de las concentraciones de SHBG³.
- **Disfunción tiroidea:** el hipotiroidismo puede asociar hirsutismo y tanto el hiper como el hipotiroidismo se relacionan con alteraciones menstruales como oligo/amenorrea o polimenorrea.
- **Acromegalia:** puede producir hirsutismo y aumento de peso.
- **Fármacos:** esteroides anabolizantes y ácido valproico.
- **Derivación portosistémica:** disminuye el metabolismo androgénico hepático.
- **Hiperandrogenismo funcional/idiopático:** supone el 5-15% de los hirsutismos. Engloba los casos no clasificables en los anteriores apartados y en los que no se demuestra un aumento de andrógenos (suprarrenal/ovario)³.

1.5 PERFIL OVULATORIO Y METABÓLICO

- La anovulación y/o disovulación produce el 15-20% de los casos de esterilidad, siendo el SOP el responsable de estos casos en el 90%. El 50-60% de las pacientes tendrán comprometida su fertilidad, por anovulación/disovulación y si tienen ciclos ovulatorios la pueden tener afectada si presentan obesidad y/o RI¹.

El origen de las alteraciones de la ovulación es multifactorial, se unen procesos enzimáticos ováricos y factores periféricos, como aumento de LH, déficit relativo de FSH, hiperestronismo e hiperinsulismo.

Existe una secreción hipofisaria elevada de LH, que produce una inversión del cociente FSH/LH e impide un ciclo ovulatorio normal, no habiendo en la mayoría de los casos ovulación lo que produce amenorrea/oligomenorrea. A la inhibición del ciclo se suman los niveles elevados de estrona producidos por el tejido adiposo tras la aromatización de los andrógenos (puesto que un porcentaje muy alto de estas mujeres tiene sobrepeso).

Los niveles elevados de LH, estimulan las células de la teca ovárica que producen precursores androgénicos y son estimulados por los altos niveles de insulina.

- La disfunción metabólica consiste en RI periférica, que produce una hipersecreción de insulina. Esta a su vez, promueve una mayor secreción de andrógenos por el ovario y las suprarrenales; estimula la secreción de LH y disminuye la síntesis hepática de la SHBG con lo cual aumenta la fracción libre y actividad biológica de los andrógenos. Esta disfunción metabólica se asocia fundamentalmente a los fenotipos clásicos que cursan con hiperandrogenemia⁴.

El mecanismo por el cual se genera una RI en el SOP no está claro. Podría no explicarse por una alteración del receptor de insulina ni del número de ellos y sí por eventos post-receptor en cualquier punto de la señalización insulínica. En el SOP similarmente a la diabetes tipo 2, la RI precede a la disminución de la tolerancia a la glucosa. No todas las pacientes con SOP y RI desarrollan una intolerancia a la glucosa y una diabetes tipo 2, por lo que se ha sugerido que debe coexistir una disfunción de la célula alfa-pancreática, la cual podría ser condicionada por el mismo defecto que genera la RI o por otros factores⁴.

Esta RI mejora tras la pérdida de peso y con tratamiento con MET.

1.6 TRATAMIENTOS

Los objetivos del tratamiento son⁶:

- Tratar la disfunción menstrual
- Mejorar el hirsutismo
- Revertir la RI

Influye de manera considerable en la satisfacción de la paciente, una adecuada relación médico-paciente, ya que suelen tener quejas de incompreensión y soportar mucho tiempo retrasado hasta el diagnóstico, generando una gran carga psicológica.

1.6.1 Tratamiento de primera línea:

- Cambios en el estilo de vida¹:

El 50% de las mujeres son obesas y la mayoría de estas (70-90%) asocian RI e hiperinsulinismo. El abordaje debe ser multidisciplinar, incluyendo ginecólogos, psicólogos, nutricionistas y entrenadores físicos, promoviendo una dieta equilibrada, cambios de comportamiento y ejercicio físico.

En primer lugar, es muy importante resaltar los cambios del estilo de vida, ya que la mayoría de las pacientes tienen sobrepeso y una vida sedentaria. Hay evidencia de que una dieta equilibrada y ejercicio físico tienen más beneficio que un tratamiento médico mínimo, ya que reducen la RI y de forma secundaria mejoran la causa primaria.

- Anticonceptivos hormonales (AH):

Aunque es muy importante lo comentado anteriormente, la realidad es que el tratamiento se basa en AH para producir ciclos artificiales regulares o amenorrea y evitar la sobreexposición a estrógenos. Es fundamental evaluar los posibles factores de riesgo y contraindicaciones, ya que suelen ser pacientes obesas y los AH con estrógeno son trombogénicos. Se usa la combinación de un compuesto estrogénico (etinilestradiol, valerato de estradiol o estetrol) y un gestágeno de acción antiandrogénica, puesto que otros compuestos prostagénicos tienen acción androgénica como el levonorgestrel, ampliamente utilizado por ser el gestágeno de menor riesgo trombogénico.

Los gestágenos con mayor potencia antiandrogénica son: acetato de ciproterona, dienogest y drospirenona, pero presentan mayor riesgo de trombosis en comparación con levonorgestrel.

Los beneficios de la terapia con AH son:

- Disminuir la proliferación endometrial, protegiendo al endometrio del estímulo continuo de los estrógenos sin oposición de la progesterona, si tiene ciclos anovulatorios.
- Método anticonceptivo al bloquear el pico periovulatorio de FSH y LH.
- Beneficios cutáneos, si el gestágeno tiene efecto antiandrogénico.

El estrógeno más frecuentemente empleado en mujeres por debajo de 35 años es el etinilestradiol (EE), por su potencia anticonceptiva, y la dosis es variable, entre 20 y 35

mcg, se prefieren dosis bajas de 20 mcg de EE junto con el gestágeno seleccionado. Hay mujeres que necesitan una dosis mayor de EE (30 mcg) para una supresión óptima de los andrógenos ováricos y mejora del patrón de sangrado.

Las contraindicaciones principales de la AH con estrógeno son:

- Absolutas: Hipertensión arterial, antecedente de trombosis, tumor estrógeno dependiente, hepatopatía.
- Relativas: Obesidad, edad >35 años y fumadora, Colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, varices.

Mujeres que presenten efectos adversos u olvidos con la AH oral, pueden utilizar las preparaciones combinadas en forma de parche transdérmico y anillo vaginal. En cuanto a su riesgo trombótico, este se iguala al del AH oral combinado con levonogestrel.

En caso de contraindicación para el uso de estrógenos, existe la anticoncepción solo con gestágeno, con distintas vías de administración: oral, implante subcutáneo, inyección intramuscular depot o dispositivo intrauterino.

1.6.2 Tratamiento de segunda línea:

- Fármacos antiestrogénicos¹

- Inhibidores de la aromatasas. Inhiben la conversión de andrógenos ováricos a estrona y estradiol. El fármaco más utilizado es letrozol. Hay estudios que evidencian mejoría en las tasas de ovulación utilizando letrozol, pero en nuestro país no tiene indicación aprobada para usarse en mujeres premenopáusicas.

-Insulinosensibilizantes. El hiperinsulinismo y la RI afectan a más del 50% de estas mujeres, sobre cuando son obesas y esta obesidad es de tipo androide o superior¹. La MET es un fármaco hipoglucemiante del grupo de las biguanidas, con principal indicación en la diabetes tipo 2. Activa la captación hepática y muscular de glucosa, inhibe la formación de glucosa y aumenta la sensibilidad periférica a la insulina¹. Esto último, favorece la ovulación y que se restablezca el patrón menstrual cíclico. No hay evidencia de que ofrezca protección endometrial, pero satisfactoriamente reduce el hirsutismo⁶.

Existen estudios de MET sola o en combinación con otros tratamientos (farmacológicos y complementos alimenticios) para SOP con disfunción metabólica, con resultados favorables en cuanto a la mejoría del perfil metabólico y ovulatorio⁶.

-Fármacos antiandrogénicos⁶:

- Espironolactona, indicado si hirsutismo y contraindicación para AH o cuando tras tratamiento durante más de 6 meses con AH siguen presentando sintomatología androgénica. Debe asociar método contraceptivo por riesgo de malformación de los genitales externos fetales. No regula el ciclo menstrual.
- Finasterida: inhibe la alfa-5 reductasa 2. Asociar método contraceptivo por riesgo teratogénico.
- Dutasterida: inhibe la alfa-5 reductasa 1 y 2. Asociar método contraceptivo por riesgo teratogénico.

- Complemento alimenticio MI: implicado en la regulación de los niveles de insulina, andrógenos y ovulación⁶.

Los inositoles pertenecen al grupo de vitaminas B, por lo tanto, son ingeridos de forma periódica con la dieta y se encuentran en frutas, nueces, frijoles y cereales, otra parte se sintetiza de forma activa por nuestro organismo principalmente en hígado y cerebro. Dentro de la familia de los inositoles, el isómero más ampliamente conocido es el MI, el cual comparte vía metabólica con la glucosa, de ahí su acción sensibilizadora de la insulina. Además, mejora de forma indirecta otros parámetros como, la regularidad del ciclo menstrual y los niveles de andrógenos.

De forma natural, tanto MI como d-quirositol (DCI) abundan en el ovario y en líquido folicular. La principal acción del MI es actuar como segundo mensajero de FSH y el DCI participa tanto en la producción de andrógenos estimulada por la insulina, como en la inhibición de la aromatasa. Las proporciones de forma fisiológica en líquido folicular son, MI/DCI 100:1 y en plasma 40:1. En pacientes con SOP se invierten estos cocientes fisiológicos, debido a la hiperinsulinemia y al hiperandrogenismo, ya que la epimerasa está hiperestimulada, aumentando la transformación de MI a DCI. Como el MI estimula la acción de la aromatasa, se produce un aumento de los andrógenos, lo que suprime la FSH, impidiendo la ovulación. Así, en mujeres con este cociente alterado, si suplementamos con MI:DCI (40:1)⁷, podemos restablecer su función ovárica, estimulando la FSH por parte del MI e inhibiendo la aromatasa por parte de DCI, aumentando así los niveles de estrógenos. Restableciendo el cociente MI/DCI también se aumenta la calidad de los ovocitos.

La combinación MI:DCI se ha relacionado de forma favorable con los parámetros metabólicos, aumentando la sensibilidad a la insulina tanto en mujeres delgadas como obesas, debido a que MI restaura los niveles de transportador específico de glucosa en músculo esquelético (GLUT4), y mejora la absorción de la glucosa gracias al cotransporte mioinositol-sodio (SMIT-1) y a un mecanismo dependiente de proteína cinasa activada

(AMPK). De forma indirecta, esta combinación también genera mejoría en los niveles de triglicéridos y de andrógenos, y en las cifras de tensión arterial.

2. OBJETIVOS

Nuestro objetivo principal es, evaluar los efectos del MI sobre la ovulación y el perfil de insulina en el SOP, mediante revisión bibliográfica de artículos publicados. Nuestra hipótesis es que este complemento alimenticio puede ser una estrategia terapéutica de primera línea no hormonal cuando la paciente no desee o tenga contraindicación para la administración de AH, desee regular sus ciclos antes de la búsqueda de embarazo o desee buscar gestación.

Pretendemos averiguar si realmente es significativa la disminución de la RI y consigue restablecerse la ovulación. Como objetivos secundarios se encuentran, valorar el efecto en el perfil lipídico y androgénico, y la comparación con la terapia de MET. Pudiendo ampliar las opciones de tratamiento de esta patología si los resultados son favorables.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

El trabajo realizado consiste en una revisión bibliográfica narrativa de la literatura existente sobre el tratamiento con MI en relación al perfil ovulatorio y metabolismo glucídico en mujeres con SOP.

Para ello se llevó a cabo una búsqueda de bibliografía en la base de datos Pubmed utilizando palabras clave (keywords) y términos MeSH: "mioinositol", "PSOP".

Además, los términos anteriores se combinaron con el término Booleano "AND", para optimizar y limitar la búsqueda a los artículos de interés. Así, obtuvimos 138 artículos.

Aplicando como filtro la fecha de publicación en los 5 años previos (2019-2023), redujimos el número a 15 artículos. A continuación, se detalla qué artículos fueron seleccionados (Tabla 1).

Autor	Fecha	Tipo de estudio	Inclusión
Neha Mishra	2022	Ensayo clínico aleatorizado (EC)	SI
K. Rajasekaran	2022	Ensayo clínico aleatorizado	DESCARTADO
Lyla Vyas	2022	Ensayo clínico aleatorizado	SI
Pernille Ravn	2022	Ensayo clínico aleatorizado	SI

Han Zhao	2021	Meta-análisis	DESCARTADO
Garima Kachhawa	2021	Ensayo clínico aleatorizado	SI
Maria Victoria De Diego	2020	Observacional retrospectivo y descriptivo	SI
Maryam Shokpour	2020	Ensayo clínico aleatorizado	SI
Eser Colak	2020	Estudio retrospectivo	SI
Marcin Januszewski	2019	Ensayo clínico aleatorizado	SI
Jacopo Troisi	2019	Ensayo clínico aleatorizado	DESCARTADO
M. Nordio	2019	Ensayo clínico aleatorizado	DESCARTADO
Liuting Zeng	2018	Meta-análisis	DESCARTADO
Zdravko Kamenov	2023	Estudio prospectivo	DESCARTADO
S. Pourghasen	2019	Ensayo clínico aleatorizado	DESCARTADO

Tabla 1. Selección de artículos incluidos en el estudio.

En primer lugar, hemos realizado una primera lectura del abstract y tras aplicar nuestros criterios de inclusión y exclusión, hemos seleccionado finalmente 8 artículos de los 15 que habíamos preseleccionado inicialmente. Aparece de forma más detallada en la figura 2, después se ha realizado un análisis exhaustivo de los artículos incluidos.

Criterios de inclusión:

- Estudios de tratamiento de SOP con MI, que incluyeran la valoración del perfil de insulina y ovulación. Que no incluyeran nuestros objetivos secundarios no fue criterio de exclusión.
- El tratamiento empleado debe ser únicamente MI o MI:DCI, no combinaciones de estos con otras terapias.
- Artículos publicados a partir de 2019.

Criterios de exclusión:

- Estudios que sean revisiones sistemáticas y meta-análisis.
- Que el tratamiento fuera una combinación de MI o MI:DCI con AH, MET, Letrozol etc.
- Artículos publicados en 2018 y anteriores.

- Tamaño muestral inferior a 25.

Por último, se completó la elaboración de esta revisión con la búsqueda manual de otros artículos relacionados para aportar detalles y realizar una interpretación de los resultados adecuada. Además, se obtuvo información sobre protocolos actuales de SOP de la SEGO y de la aplicación electrónica basada en la evidencia UpToDate.

Al ser una revisión de tipo narrativo y por tanto, no existir la recogida de datos confidenciales, la aprobación ética no fue necesaria.

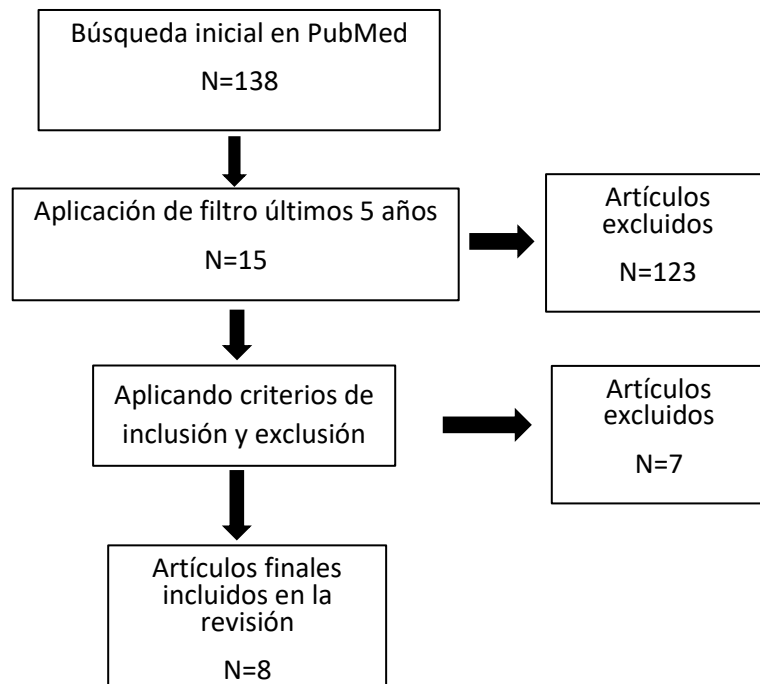


Figura 2: Diagrama de flujo del proceso de búsqueda bibliográfica.

4. RESULTADOS

A partir de los artículos preseleccionados, hemos dividido los resultados en función de nuestros objetivos.

4.1 Efectos en la ovulación y parámetros hormonales

El EC realizado por Vyas (2022)⁸, selecciona 283 mujeres entre 12-45 años para recibir tratamiento con MI:DCI (550-150 mg) 2 veces al día 3 meses. El ciclo se restaura en el 80.90% y ocurre ovulación espontánea en el 32.86%. También disminuye el ratio LH/FSH, que previo al tratamiento fue de 2.49 y tras el mismo fue de 2.24.

En el EC de Ravn (2022)⁹, 52 mujeres entre 18-50 años son tratadas con MI (n=22) o con MET (n=23) 6 meses. Con MI, disminuye la duración del ciclo en 9 días, mientras que las variaciones de FSH, LH y estradiol de forma basal y tras tratamiento no fueron significativas (tabla 2).

70 mujeres se incluyen en el EC de Kachhawa (2021)¹⁰, con edades entre 15 y 25 años. Se randomizan en función del tratamiento, durante 6 meses, en dos grupos: grupo 1 MI:DCI (n=35) y grupo 2 AH (n=35). En el primer grupo, el 84% consiguieron ciclos espontáneos mensuales, disminución de LH y disminución de la duración del ciclo, que previo al tratamiento fue de 124 ± 8 días (media \pm desviación estándar DS) y tras 6 meses de MI:DCI se acortó a 57.75 ± 3 días, este efecto perduró tras 3 meses de finalizar la terapia (67.66 ± 4 días).

A los 3 meses de suspender la combinación MI:DCI, el 85.71% continuaron teniendo ciclos menstruales espontáneos. Al final del tratamiento solo el 15.15% persistieron en amenorrea, sin ninguna modificación de su ciclo.

Un estudio observacional retrospectivo (De Diego 2020)¹¹, incluye 133 pacientes entre 14 y 48 años, que son divididas en 4 grupos según el tratamiento: grupo 1 (n=51) no recibe tratamiento (es el grupo con el que se comparan los parámetros estudiados), grupo 2 (n=35) AH, grupo 3 (n=36) MI y grupo 4 (n=11) MET durante 3 meses. Con MI, aumentan significativamente LH y FSH respecto a las no tratadas (Tabla 3).

Otro estudio retrospectivo (Colak 2020)¹², incluye 46 mujeres sin RI, tratadas con MI:DCI (40:1) durante al menos 6 meses. A su vez, divide a las pacientes en grupos según su índice de masa corporal (IMC): grupo 1 IMC 18-25 (n=29) y grupo 2 IMC > 25 (n=17). En el grupo con peso normal se detectó ovulación en 23 de 29 pacientes (79.31%) y en el grupo con sobrepeso en 5 de 17 (41.18%).

En el EC realizado por Januszewski (2019)¹³, 70 mujeres reciben tratamiento con MI:DCI (10:1), 2 veces al día 6 meses. Realizan al menos tres visitas, donde evalúan los parámetros estudiados. Los niveles de FSH y LH disminuyen en la segunda y tercera visitas respecto a las cifras basales (tabla 4). Se restauró el ciclo en todas las mujeres amenorreicas, tanto si tenían un peso normal como si padecían sobrepeso.

4.2 Efectos en el control glucémico

El EC de Mishra (2022)¹⁴, incluye 136 mujeres con edades entre 15 y 40 años. Divide la muestra en tres grupos según el tratamiento que reciben durante 12 semanas: grupo 1 (n=45) Berberina (sustancia química que se encuentra en algunas plantas como el algracejo europeo y es utilizado principalmente en el control de la diabetes y del perfil

lipídico), grupo 2 (n= 46) MET y grupo 3 (n=45) MI. Con MI, disminuye la RI, constatado con los siguientes parámetros: glucosa plasmática en ayunas FPG (fasting plasma glucose) e insulina plasmática en ayunas s.FI (serum fasting insulin), que disminuyen ambos de forma significativa (Tabla 5).

En el EC de Vyas⁸, tras 3 meses con MI:DCI, disminuye de forma significativa la RI valorada mediante los parámetros HOMA-IR(Homeostatic model assessment-insulin resistance) , los niveles séricos de insulina, la glucosa plasmática en ayunas FPG y la glucosa postprandial PPG (postprandial glucose) (Tabla 6).

Sin embargo, en el EC de Ravn⁹, no se observaron cambios metabólicos significativos, salvo un aumento de la glucosa, que tras 6 meses de tratamiento con MI tuvo una mediana de 5.4 (Rango 5.3-5.7) y previamente al mismo de 5.2 (Rango 5.0-5.4).

El EC de Kachhawa¹⁰, demuestra una reducción significativa de la RI tras MI:DCI, que perdura incluso tras 3 meses de finalizar el tratamiento, valorado por HOMA-IR e insulina. El HOMA-IR basal fue 2.61 ± 1.39 (media \pm DS) y tras MI:DCI 1.09 ± 0.91 , y el nivel de insulina basal (μ U/ml) fue 11.58 ± 5.64 y tras MI:DCI 5.08 ± 3.84 .

Un estudio observacional retrospectivo¹¹ reporta una disminución significativa de la RI tras MI 3 meses versus las que no reciben tratamiento. Este hecho se valoró mediante índice HOMA-IR, hemoglobina glicosilada (HbA1c) y niveles séricos de glucosa basal, mientras que la disminución en los niveles de insulina no fue significativa (Tabla 7).

Un EC realizado por Shokrpour¹⁵ que aleatorizaba 53 mujeres a tratamiento con 2 gr de MI cada 12 horas o 500 mg de MET cada 8 horas durante 12 semanas⁹, detecta tras MI y comparándolo con la visita basal, una reducción de la glucosa plasmática en ayunas, de los niveles de insulina, del HOMA-IR y un aumento del índice cuantitativo de sensibilidad a la insulina (tabla 8).

Otro EC trata a 70 mujeres con MI:DCI (10:1) 6 meses¹³, realiza una SOG con 75 gr en cada una de las visitas y mide la glucosa basal, a la hora y a las dos horas (Tabla 9). Obtienen que aumenta la glucosa basal en la segunda visita respecto a la basal y disminuye en la tercera visita. A la hora de la SOG, disminuye la glucosa tanto en la segunda como tercera visita respecto a la basal y a las dos horas de la SOG aumentó la glucosa tanto en la segunda como en la tercera respecto a la basal.

4.3 Efectos en los niveles de andrógenos

En un EC sobre 283 mujeres⁸, MI:DCI durante 3 meses produjo disminución significativa de los niveles de andrógenos. La testosterona libre (mg/dL) previa al

tratamiento fue 9.71 y tras el mismo 8.22, la DHEAS ($\mu\text{g/dL}$) previa fue 195.27 y tras este 173.79 y la androstenediona (ng/dL) basal fue 2.03 y tras tratamiento 1.85.

Mientras, otro EC con 70 mujeres¹⁰, no reporta variación significativa en los niveles de testosterona en pacientes tratadas con MI:DCI durante 6 meses.

Un EC con 136 mujeres¹⁴, demuestra en el grupo tratado con MI 12 semanas, disminuyen los niveles de testosterona total cuyos niveles basales fueron 1.93 ± 0.7 (Media \pm DS) y tras terapia 1.53 ± 0.68 , aumenta SHBG, cuyos niveles basales fueron 25.3 ± 4.29 y tras terapia 54.18 ± 3.83 y disminuye el índice de andrógenos libres (FAI), basal 7.81 ± 0.64 y tras terapia 3.03 ± 0.61 .

Por el contrario, otro EC sobre 52 pacientes⁹, no objetiva una disminución significativa de andrógenos cuando son tratadas con MI durante 6 meses.

En una muestra retrospectiva de 133 pacientes, con MI 3 meses¹¹, la SHBG aumenta de forma significativa, en comparación con las no tratadas, y no hubo cambios significativos en los niveles de testosterona (Tabla 10).

En otro EC sobre 70 pacientes¹³, el tratamiento con MI:DCI durante 6 meses asoció una disminución de los niveles de testosterona libre y un aumento de SHBG (tabla 11).

4.4 Efectos en el perfil lipídico

Un EC de 136 mujeres¹⁴, con MI durante 12 semanas mejoró de forma significativa el perfil lipídico, valorado por: disminución del colesterol total, disminución del LDL, un ligero aumento del HDL y una reducción de los niveles de triglicéridos (Tabla 12).

Otro EC de 283 pacientes⁸, con MI:DCI 3 meses, consigue una mejoría significativa en los niveles de colesterol total, LDL y triglicéridos, sin diferencias en HDL (Tabla 13).

En un estudio observacional retrospectivo¹¹, con MI 3 meses, aumenta el colesterol total y los triglicéridos, y no hubo variaciones en el resto de parámetros (Tabla 14).

Un EC que aleatorizaba a MI o MET¹⁵, tras MI 12 semanas en comparación con la visita basal, mejoraba el perfil lipídico, disminuyendo los niveles de triglicéridos, colesterol VLDL (lipoproteína de muy baja densidad), colesterol total y aumentando colesterol HDL. En cambio, colesterol LDL aumentaba tras MI (Tabla 15).

4.5 Comparación del tratamiento del SOP con MI versus MET

Un EC que aleatorizaba 136 mujeres a MI, MET o berberina durante 3 meses¹⁴, solo encuentra diferencias significativas en los niveles de insulina en ayunas (s.FI),

observando cifras inferiores tras MI (11.75 ± 1.11 , media \pm DS) en comparación con MET (15.93 ± 1.7). No hubo diferencias en el perfil androgénico ni lipídico.

En un EC⁹ que aleatoriza 52 pacientes a MI o MET, disminuyen los niveles de glucosa basal (mmol/L) tras MET en -0.1 mmol/L, mientras que con MI aumentan en 0.2 mmol/L. La reducción del ciclo menstrual fue significativa y superior con MET (13 días) en contraposición a 9 días en las que recibían MI.

En un estudio retrospectivo¹¹ que divide a las pacientes según la acción realizada: no tratamiento, AH, MI y MET, el colesterol (mg/mL) disminuye de forma significativa con MI y MET, pero la disminución es mayor con MI (MI frente a no tratamiento, 178.22 ± 63.0 , $p < 0.05$ y MET frente a MI, 185.81 ± 23.05 , $p < 0.05$). La RI valorada por el parámetro HOMA-IR, disminuye con ambos tratamientos, siendo más bajo este índice con MI (MI versus no tratamiento, 1.64 ± 1.89 , $p < 0.05$) en comparación con MET (MET versus MI, 2.68 ± 2.02 , $p < 0.05$).

Otro EC que aleatorizaba 53 mujeres a MI o MET¹⁵, encuentra que MI en comparación con MET mejora tanto el perfil metabólico como el lipídico. Constatado por: una mayor disminución en los niveles de glucosa plasmática en ayunas, en el parámetro HOMA-IR, en los niveles de triglicéridos y en colesterol VLDL en el grupo MI versus MET, y un mayor aumento en el índice de control cuantitativo de la sensibilidad a la insulina en las mujeres tratadas con MI versus MET (tabla16).

5. DISCUSIÓN

El SOP, es un síndrome con múltiples fenotipos de presentación, muy frecuente en las mujeres en edad fértil y con repercusiones tanto a corto como largo plazo. Existen varias opciones de tratamiento médico para mejorar sus signos y síntomas, pero todos asocian posibles efectos adversos y no están exentos de contraindicaciones según el perfil de la paciente. Además, no existe un fármaco que produzca de forma simultánea la mejoría de todos los parámetros que pueden estar alterados en esta entidad.

Por tanto, sería beneficioso contemplar alternativas naturales para su tratamiento y así minimizar los efectos secundarios. Un estilo de vida saludable¹, en relación a la alimentación y a la actividad física, ha demostrado evidencia científica en la mejoría de los síntomas, sin riesgos para la paciente, además de potenciar los tratamientos coadyuvantes.

Los inositoles⁷, que pertenecen al grupo de vitaminas B, mejoran la sensibilidad a la insulina, y de forma indirecta favorecen la regularidad del ciclo menstrual y el descenso de andrógenos. Consisten en complementos alimenticios basados en MI y DCI.

La combinación de MI:DCI en ratio 40:1^{10,11,16,20} se ha posicionado como la mejor proporción de estas moléculas para la restauración de la ovulación, ya que MI mejora la señalización de FSH y la función del ovario, lo que restaura el ciclo menstrual, mientras que DCI mejora la sensibilidad a la insulina, y mejora de forma indirecta la ovulación, explicando así los superiores resultados de la terapia combinada. El problema es que se carece de datos para determinar la dosis y duración adecuadas, actualmente muchos trabajos utilizan MI o MI:DCI durante al menos 3 meses.

Al estudiar el efecto del MI en el control del ciclo menstrual y ovulación, encontramos estudios que reportan una mejoría en estos parámetros. Así, Vyas et al.⁸ relatan una restauración del ciclo en el 80.90% de las pacientes tras 3 meses con MI:DCI, y ovulación en el 32.86%. También Ravn et al.⁹, con terapia de 6 meses, reproducen que MI reduce la duración del ciclo en 9 días.

Kachhawa et al.¹⁰ con MI 6 meses, encuentran una disminución en la duración del ciclo, incluso 3 meses después del tratamiento, con ciclos mensuales en el 84%.

Colak et al.¹², con MI:DCI 6 meses, consiguen ovulación en el 79.31% de las pacientes con un IMC normal, mientras que este porcentaje es inferior en las pacientes con sobrepeso (41.18%), exponiendo peores resultados en las pacientes con obesidad.

Januszewski et al.¹³ con MI:DCI 6 meses, también demuestran una restauración del ciclo en mujeres con amenorrea independientemente del IMC.

Mientras, otros autores no encuentran mejoría en los parámetros ovulatorios de las pacientes tratadas con MI¹¹.

Incluso se ha estudiado la relación de la terapia de MI con la tasa de embarazo tras técnica de reproducción asistida, encontrado trabajos que demuestran mejoría en la consecución de embarazo al asociar MI al tratamiento inductor de la ovulación¹⁸⁻¹⁹. Rajasekaran et al.²⁰ objetivan que el pretratamiento con MI o MET es igualmente de efectivo en las mujeres sometidas a ciclos de fertilización con antagonista de la hormona GnRh y además, con MI, mejora el parámetro HOMA-IR y la SHBG, mejorando así la RI y el perfil androgénico. Pero Pourghasem et al.²¹, no encuentran cambios significativos en los resultados de los ciclos de reproducción asistida en

mujeres resistentes a letrozol tras tratamiento con MI y MET, siendo superiores los efectos beneficiosos sobre la función ovárica con MI respecto a MET.

El SOP asocia frecuentemente RI, afectando al 65-70% de las mujeres¹⁴, causando hiperinsulinemia que a su vez estimula la producción de andrógenos y aumenta los niveles de LH, circunstancias que contribuyen a los signos y síntomas del síndrome.

Al investigar si la terapia con MI mejora el metabolismo de la glucosa, la mayoría de los trabajos demuestran una acción beneficiosa con este complemento alimenticio.

Así, Vyas et al.⁸ demuestran mejoría de la sensibilidad a la insulina, disminuyendo esta y otros parámetros como HOMA-IR y glucosa en ayunas y postprandial.

Mishra et al.¹⁴ reportan una disminución de la glucosa e insulina en ayunas y Kachhawa et al.¹⁰, también encuentran disminución de la RI tras MI:DCI, que incluso perdura 3 meses tras finalizar el tratamiento (disminución insulina y HOMA-IR).

De Diego et al.¹¹ con MI 3 meses, objetivan una disminución en los niveles de glucosa en ayunas, HOMA-IR y HbA1c, corroborando también la mejoría del perfil metabólico.

Shokrpour et al.¹⁵, reconocen una disminución significativa en la RI (disminución de la insulina y de la glucosa en ayunas).

Januszewski et al.¹³ exponen resultados significativos, pero algo contradictorios, puesto que tras la SOG basal y tras la terapia, disminuyen la glucosa basal y la glucosa tras 1 h, pero la glucosa a las 2 h aumenta.

Ravn et al.⁹ no perciben mejoría en el metabolismo metabólico, incluso encuentran que aumenta la glucosa tras 6 meses de tratamiento con MI.

La relación beneficiosa del MI frente a los niveles de andrógenos, es más compleja de demostrar. Hay varios trabajos que sí encuentran mejoría del perfil androgénico, como Vyas et al.⁸ (disminución testosterona libre, androstenediona y DHEA), Mishra et al.¹⁴ (disminución testosterona e índice de andrógenos libre, aumento SHBG) y Januszewski et al.¹³ (aumento SHGB y disminución testosterona libre). Mientras, otros autores no demuestran variaciones significativas en los niveles de andrógenos⁹⁻¹¹.

Otro signo bastante estigmatizante del SOP, secundario al hiperandrogenismo, es el acné, el cual afecta a nivel psicológico. Se han encontrado estudios¹³ que reportan una mejoría del acné tras tratamiento con MI.

Los parámetros lipídicos también pueden mejorar con esta terapia, como así lo han comprobado varios autores. Mishra¹⁴ encuentra disminución de colesterol, LDL, TG y aumento de HDL y los resultados de Vyas⁸ son similares, excepto que no encuentra aumento de HDL. Shokrpour¹⁵ encuentra mejoría del perfil lipídico, en cuanto a disminución de colesterol, VLDL y TG, y aumento de HDL, pero de forma llamativa en su estudio aumenta el LDL.

En cambio, De Diego¹¹ reporta un aumento del colesterol y de los TG.

Un tratamiento habitual de las pacientes SOP con RI es el sensibilizante de la insulina, MET, el cual al mejorar el metabolismo glucémico favorece la ovulación e induce cambios favorables en el perfil androgénico. Pero puede producir efectos adversos, de los cuales, los problemas digestivos son muy frecuentes (> 1/10 personas) y serían: náuseas, vómitos, diarrea, dolor de estómago (dolor abdominal) y pérdida de apetito²². En el estudio de Kachhawa et al.¹⁰ 14 mujeres con MET se quejaron de molestias gastrointestinales frente a 1 mujer con MI, también explican los posibles efectos adversos de AH como riesgo de trombosis, cambios adversos del metabolismo lipídico y aumento de riesgo de cáncer de mama, mientras que con MI no se detectan estos efectos. En esta línea, otro trabajo refleja como los AH en el SOP¹¹ tienen un impacto negativo en el perfil lipídico y en la RI, mientras que MI además de restaurar la ovulación, mejora el perfil metabólico destacando sobre todo una reducción de la RI.

Hemos querido comparar el tratamiento del SOP con MI versus MET, analizando los anteriores perfiles. Así, un estudio retrospectivo¹¹, describe disminución de la RI con ambos tratamientos, pero mayor con MI, y también una mayor disminución del colesterol con MI frente a MET. Mishra¹⁴ solo encuentra diferencias en la insulina en ayunas, inferior con MI, no observando diferencias en andrógenos ni lípidos. Shokrpour¹⁵ encuentra superioridad de MI frente a MET en cuanto a cambios beneficiosos del perfil metabólico y lipídico (disminución de glucosa basal, HOMA-IR, TG y colesterol mayor con MI).

Por otra parte, Ravn⁹ objetiva una disminución de la glucosa con MET, mientras que MI la aumenta, y una reducción en la duración del ciclo menstrual, que es mayor también con MET (13 días) frente a MI (9 días). Así, MET demuestra tener efectos beneficiosos sobre el peso, la glucemia, el HDL y el colesterol. Y el estudio de Zhao et al.¹⁶ relata que fue superior MET en la mejoría del HOMA-IR en comparación con MI:DCI, pero que esta combinación es superior a MET para restaurar el ciclo menstrual, además de también disminuir los niveles de testosterona y HOMA-IR, aunque la disminución sobre este parámetro sea mayor con MET.

6. CONCLUSIONES

1. El complemento alimenticio MI podría posicionarse como tratamiento médico de primera línea en las mujeres con SOP en general, y de forma individualizada en aquellas que no desean AH o presentan contraindicaciones a los mismos, y en pacientes que buscan gestación.
2. Ha demostrado mejorar el patrón ovulatorio, el perfil glucémico y los parámetros lipídicos. En relación a los niveles de andrógenos, los resultados son más inciertos y contradictorios, puesto que puede producir disminución de los mismos o ninguna variación.
3. Cuando se compara MI frente a MET, ambos pueden mejorar todos los parámetros estudiados, sin tener suficiente evidencia científica de que una opción u otra sea superior. Donde sí existen diferencias, es en la tasa de efectos secundarios, mayor con MET y prácticamente inexistente con MI.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología. Estudio y tratamiento de la anovulación y del síndrome de ovario poliquístico. In: SEGO, ed. Guías de Asistencia Práctica 2017. [Internet]. [citado 15 Feb 2024]. Disponible en: https://sego.es/documentos/progresos/v60-2017/n5/20_7J__Estudio_y_tratamiento_de_la_Anovulacion_y_del_Sindrome_de_ovario_poliquistico.pdf
2. Barbieri R, Ehrmann D. Clinical manifestations of polycystic ovary syndrome in adults. In: Snyder P, Crowley W, editors. UpToDate. Wolters Kluwer, UpToDate; 2022. [Internet]. [citado 7 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.uptodate-com.ponton.uva.es/contents/clinical-manifestations-of-polycystic-ovary-syndrome-in-adults>
3. Castelo-Branco C, Peralta S. Hiperandrogenismo ovárico. Valoración clínica y terapéutica. *Clínica e Investigación en Obstetricia y Ginecología* 2005;32(6):244-256. doi: 10.1016/S0210-573X(05)73503-6
4. Sir T, Preisler J, Magendzo A. Síndrome de ovario poliquístico. diagnóstico y manejo. *Revista Médica Clínica Las Condes* 2013;24(5):818-826. doi: 10.1016/S0716-8640(13)70229-3.
5. Shaw N, Rosenfield R. Definition, clinical features, and differential diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. In: Berlan E, Geffner M, editors. UpToDate. Wolters Kluwer, UpToDate; 2023. [Internet]. [citado 7 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.uptodate->

com.ponton.uva.es/contents/definition-clinical-features-and-differential-diagnosis-of-polycystic-ovary-syndrome-in-adolescents

6. Barbieri R, Ehrmann D. Treatment of polycystic ovary syndrome in adults. In: Crowley W, editors. UpToDate. Wolters Kluwer, UpToDate; 2022. [Internet]. [citado 7 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.uptodate-com.ponton.uva.es/contents/treatment-of-polycystic-ovary-syndrome-in-adults>
7. Kamenov Z, Gateva A. Inositols in PCOS. *Molecules* [Internet]. enero de 2020 [citado 23 de abril de 2024];25(23):5566. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/23/5566> doi: 10.3390/molecules25235566
8. Vyas L, Raiturker AP, Sud S, Goyal P, Abhyankar M, Revankar S, et al. Management of polycystic ovary syndrome among Indian women using myo-inositol and D-chiro-inositol. *Bioinformation*. 2022;18(2):103-10.
9. Ravn P, Gram F, Andersen MS, Glinborg D. Myoinositol vs. Metformin in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Metabolites*. 2022 Nov 26;12(12):1183. doi: 10.3390/metabo12121183
10. Kachhawa G, Senthil Kumar KV, Kulshrestha V, Khadgawat R, Mahey R, Bhatla N. Efficacy of myo-inositol and d-chiro-inositol combination on menstrual cycle regulation and improving insulin resistance in young women with polycystic ovary syndrome: A randomized open-label study. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*;158(2):278-84. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijgo.13971>
11. De Diego MV, Gómez-Pardo O, Groar JK, López-Escobar A, Martín-Estal I, Castilla-Cortázar I, et al. Metabolic impact of current therapeutic strategies in Polycystic Ovary Syndrome: a preliminary study. *Arch Gynecol Obstet*. 2020 Nov;302(5):1169-79.
12. Colak E, Ozcimen EE, Tohma YA, Ceran MU. May myo-inositol and d-chiro-inositol (40:1) treatment be a good option on normal-weighted polycystic ovary syndrome patients without insulin resistance? *J Obstet Gynaecol Res*. 2020 Sep 28. doi: 10.1111/jog.14505. Online ahead of print.
13. Januszewski M, Issat T, Jakimiuk AA, Santor-Zaczynska M, Jakimiuk AJ. Metabolic and hormonal effects of a combined Myo-inositol and d-chiro-inositol therapy on patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Ginekol Pol*. 2019;90(1):7-10. doi: 10.5603/GP.2019.0002
14. Mishra N, Verma R, Jadaun P. Study on the Effect of Berberine, Myoinositol, and Metformin in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Prospective Randomised Study. *Cureus*. 2022 Jan 31;14(1):e21781. doi: 10.7759/cureus.21781

15. Shokrpour M, Foroozanfard F, Afshar Ebrahimi F, Vahedpoor Z, Aghadavod E, Ghaderi A, et al. Comparison of myo-inositol and metformin on glycemic control, lipid profiles, and gene expression related to insulin and lipid metabolism in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled clinical trial. *Gynecol Endocrinol*. 2019 May;35(5):406-411. doi: 10.1080/09513590.2018.1540570
16. Zhao H, Xing C, Zhang J, He B. Comparative efficacy of oral insulin sensitizers metformin, thiazolidinediones, inositol, and berberine in improving endocrine and metabolic profiles in women with PCOS: a network meta-analysis. *Reprod Health*. 2021 August 18; 18(1):171. <https://doi.org/10.1186/s12978-021-01207-7>
17. Nordio M, Basciani S, Camajani E. The 40:1 myo-inositol/D-chiro-inositol plasma ratio is able to restore ovulation in PCOS patients: comparison with other ratios. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019 Jun;23(12):5512-5521. doi: 10.26355/eurrev_201906_18223
18. Colazingari S, Treglia M, Najjar R, et al. The combined therapy myo-inositol plus D-chiro-inositol, rather than D-chiro-inositol, is able to improve IVF outcomes: results from a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2013; 288(6): 1405–1411. doi: 10.1007/s00404-013-2855-3
19. Brusco GF, Mariani M. Inositol: effects on oocyte quality in patients undergoing ICSI. An open study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013; 17(22): 3095–3102. PMID: 24302192
20. Rajasekaran K, Malhotra N, Mahey R, Khadgawat R, Kalaivani M. Myoinositol versus metformin pretreatment in GnRH-antagonist cycle for women with PCOS undergoing IVF: a double-blinded randomized controlled study. *Gynecol Endocrinol*. 2022 Feb;38(2):140-147. doi: 10.1080/09513590.2021.1981282
21. Pourghasem S, Bazarganipour F, Taghavi SA, Kutenaee MA. The effectiveness of inositol and metformin on infertile polycystic ovary syndrome women with resistant to letrozole. *Arch Gynecol Obstet*. abril de 2019;299(4):1193-9.
22. Teva (s.f.). Metformina [insulinosensibilizante]. CIMA, AEMPS. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/71399/Prospecto_71399.html

8. ANEXOS

	Basal	Tras 6 meses MI	p-value
FSH (UI/L) Mediana (rango)	5.8 (4.6-7.9)	5.4 (4.9 -7.0)	0.67
LH (UI/L) Mediana (rango)	8.9 (6.2-11.8)	12.0 (9.4-16.0)	0.15
Estradiol (nmol/L) Mediana (rango)	0.19 (0.14-0.41)	0.18 (0.15-0.25)	0.16
Tiempo de ciclo (días) Mediana (rango)	45 (35-175)	36 (32-60)	0.03

Tabla 2: Cifras de LH, FSH, estradiol y duración del ciclo después de 6 meses de tratamiento con MI.

	No Tratamiento	MI 3 meses	p-value
LH (mUI/mL) Media ± DS	8.83 ± 5.33	9.21 ± 6.87	0.001
FSH (mUI/mL) Media ± DS	5.84 ± 2.12	5.86 ± 1.64	0.001

DS: desviación estándar

Tabla 3. Cifras de LH y FSH antes y tras 3 meses del tratamiento con MI.

	Primera visita	Segunda visita	Tercera visita	p-value
FSH (mUI/mL) Media ± DS	8.1 ± 3.1	7.2 ± 2.4	6.9 ± 2.0	0.001
LH (mUI/mL) Media ± DS	12.4 ± 6.7	10.8 ± 5.5	9.3 ± 4.2	0.001

DS: desviación estándar

Tabla 4. Resultado de los niveles de LH y FSH, en las pacientes tratadas con MI:DCI en las diferentes visitas

	Basal	Post-Tratamiento MI 12 semanas	p-value
FPG (Media ± DS)	94.40 ± 15.75	79.46 ± 13.35	0.0001
s.FI (Media ± DS)	21.74 ± 2.02	11.75 ± 1.11	0.0001

FPG (fasting plasma glucose), DS: desviación estándar, s.FI: serum fasting insulin

Tabla 5: Valores de FBS y s.FI tras el tratamiento con MI durante 12 semanas.

	Basal	Post-Tratamiento	P-value
Insulina (mUI/L) (Media)	85.01	75.11	0.001
HOMA-IR (Media)	1.77	1.48	0.008
FPG (mg/dL) (Media)	95.80	90.60	0.001
PPG (mg/dL) (Media)	131.93	124.01	0.001

HOMA-IR: homeostatic model assessment-insulin resistance, FPG: fasting plasma glucose, PPG: postprandial glucose

Tabla 6. Valores de insulina, HOMA-IR, FPG y PPG tras 3 meses de tratamiento con MI:DCI y previas al mismo.

	No tratamiento	Tras 3 meses con MI	p-value
Glucosa (mg/dL) Media ± DS	84.98 ± 15.03	79.54± 8.88	< 0.05
Insulina (µUI/mL) Media ± DS	10.95 ± 11.21	9.36 ± 9.42	> 0.05
HbA1c (%) Media ± DS	5.34 ± 0.49	5.11 ± 0.24	0.001
HOMA-IR Media ± DS	2.16 ± 2.50	1.64 ± 1.89	< 0.05

Tabla 7: Niveles de glucosa, insulina, HbAc1 y HOMA-IR tras 3 meses de tratamiento con MI.

	Basal	Tras 3 meses con MI
Glucosa basal en ayunas (mg/dL) (Media ± DS)	97.5 ± 6.6	89.8 ± 8.5
Insulina (µUI/mL) (Media ± DS)	13 ± 3.4	10.8 ± 3.0
HOMA-IR (Media ± DS)	3.1 ± 0.9	2.6 ± 0.8
Índice cuantitativo de sensibilidad a la insulina (Media ± DS)	0.32 ± 0.01	0.33 ± 0.01

DS: desviación estándar, HOMA-IR: homeostatic model assessment-insulin resistance

Tabla 8: Resultados en el control glucémico e insulínico del tratamiento con MI durante 3 meses, comparado con la situación basal.

	Primera visita	Segunda visita	Tercera visita	p-value v1 vs v2	p-value v1 vs v3
Glucosa basal (mmol/L) Media ± DS	6.4 ± 10.7	9.3 ± 18.5	5.8 ± 8.0	0.004	0.001
Glucosa 1 h (mmol/L) Media ± DS	7.5 ± 1.5	7.2 ± 1.5	7.1 ± 1.6	0.009	0.006
Glucosa 2 h (mmol/L) Media ± DS	6.4 ± 1.3	7.7 ± 11.7	7.3 ± 0.9	0.001	0.001

DS: desviación estándar, v: visita

Tabla 9: Resultados de los niveles de glucosa tras SOG en cada una de las 3 visitas.

	No tratamiento	MI durante 3 meses	p-value
SHBG (nmol/L) (Media ± DS)	70.01 ± 42.68	75.37 ± 36.42	0.001
Testosterona (ng/mL) (Media ± DS)	0.36 ± 0.23	0.36 ± 0.17	> 0.05

SHBG: globulina transportadora de hormonas sexuales, DS: desviación estándar

Tabla 10. Comparación de los resultados de los niveles de SHBG y testosterona en las pacientes tratadas con MI respecto a las no tratadas.

	Primera visita	Segunda visita	Tercera visita	p-value v1 vs v2	p-value v1 vs v3
Testosterona libre (pg/mL) (Media ± DS)	4.2 ± 2.4	3.6 ± 1.6	3.3 ± 1.3	0.001	0.001
SHBG (nmol/L) (Media ± DS)	44.1 ± 34.0	46.1 ± 29.8	48 ± 27.8	0.001	0.001

DS: desviación estándar, v: visita, SHBG: globulina transportadora de hormonas sexuales

Tabla 11. Resultados de los niveles de testosterona libre y de SHBG, en las pacientes tratadas con MI:DCI, en las diferentes visitas.

	Pre-Tratamiento	Post-Tratamiento MI	p-value
Colesterol total (mg/dL) (Media \pm DS)	5.75 \pm 0.65	5.03 \pm 0.7	0.0001
Colesterol LDL (mg/dL) (Media \pm DS)	4.34 \pm 0.64	2.51 \pm 0.54	0.0001
Colesterol HDL (mg/dL) (Media \pm DS)	1.13 \pm 0.45	1.19 \pm 0.46	0.0001
Triglicéridos (mg/dL) (Media \pm DS)	2.39 \pm 0.66	2.19 \pm 0.62	0.0001

DS: desviación estándar, LDL: lipoproteína de baja densidad, HDL: lipoproteína de alta densidad

Tabla 12. Comparación de los niveles de colesterol, LDL, HDL y triglicéridos en la visita basal y tras 12 semanas de tratamiento con MI.

	Basal	Tras 3 meses de MI:DCI	p-value
Colesterol total (mg/dL) Media	210.78	190.90	0.001
Colesterol LDL (mg/dL) Media	106.40	96.58	0.001
Colesterol HDL (mg/dL) Media	53.45	53.99	0.584
Triglicéridos (mg/dL) Media	144.18	129.93	0.001

LDL: lipoproteína de baja densidad HDL: lipoproteína de alta densidad

Tabla 13. Resultados del tratamiento con MI:DCI durante 3 meses, en relación al perfil lipídico.

	No tratamiento	MI durante 3 meses	P- value
Colesterol (mg/dL) (Media \pm DS)	174.22 \pm 30.05	178.22 \pm 63.0	0.05
Colesterol HDL (md/dL) (Media \pm DS)	60.76 \pm 17.61	62.16 \pm 14.62	> 0.05
Colesterol LDL (mg/dL) (Media \pm DS)	99.83 \pm 28.11	101.22 \pm 25.22	> 0.05
Triglicéridos (mg/dL) (Media \pm DS)	76.02 \pm 44.77	81.74 \pm 65.26	0.05

DS: Desviación estándar, HDL: lipoproteína de alta densidad, LDL: lipoproteína de baja de densidad

Tabla 14. Comparación de los niveles de colesterol HDL, LDL y triglicéridos entre el valor basal y a los 3 meses de tratamiento con MI.

	Basal	Tras 3 meses con MI
Triglicéridos (mg/dL) (Media ± DS)	109.7 ± 36.8	97.4 ± 36.2
Colesterol VLDL (mg/dL) (Media ± DS)	21.9 ± 7.4	19.5 ± 7.2
Colesterol total (mg/dL) (Media ± DS)	166.1 ± 35.3	164.9 ± 37.9
Colesterol HDL (mg/dL) (Media ± DS)	43.5 ± 11.3	44.3 ± 12.3
Colesterol LDL (mg/dL) (Media ± DS)	100.6 ± 31.4	101.1 ± 30.9

DS: Desviación estándar, VLDL: lipoproteína de muy baja densidad, HDL: lipoproteína de alta densidad, LDL: lipoproteína de baja de densidad

Tabla 15. Resultados en los parámetros lipídicos del tratamiento con MI durante 3 meses, comparado con la situación basal.

	Diferencias en los resultados obtenidos entre MI y MET a los 3 meses de tratamiento β (IC 95%)	p-value
Glucosa plasmática en ayunas (mg/dL)	-5.12 (-8.09, -2.16)	0.001
Insulina en plasma (μ UI/mL)	-1.49 (-2.28, -0.70)	< 0.001
HOMA-IR	-0.36 (-0.55, -0.17)	< 0.001
Índice de sensibilidad a la insulina	0.006 (0.002, 0.01)	0.006
Triglicéridos (mg/dL)	-12.42 (-20.47, -4.37)	0.003
Colesterol VLDL (mg/dL)	-2.48 (-4.09, -0.87)	0.003

HOMA-IR: homeostatic model assessment-insulin resistance, VLDL: lipoproteína de muy baja densidad

Tabla 16: Diferencias significativas en los resultados del metabolismo de la glucosa y del perfil lipídico tras tratamiento con MI o MET en mujeres con SOP durante 12 semanas.

INTRODUCCIÓN

El SOP es la disfunción ovulatoria más frecuente en la mujer. Este síndrome se caracteriza por:

- Signos cutáneos de hiperandrogenismo: hirsutismo y acné.
- Irregularidad menstrual.
- Morfología ecográfica de ovario poliquístico (uno o ambos).
- Obesidad y resistencia a la insulina (RI).

Como tratamiento de primera línea: cambios del estilo de vida, con dieta equilibrada y ejercicio físico, junto con anticonceptivos hormonales. Como segunda línea: fármacos antiestrogénicos, antiandrogénicos, insulinosensibilizantes como metformina (MET) y el complemento alimenticio mioinositol (MI).

MATERIAL Y MÉTODOS

Revisión narrativa de la bibliografía sobre el tratamiento del SOP con MI, mediante la utilización de operados Boleanos en Pubmed. El proceso de selección se resume en la Figura 1. Se excluyeron metaanálisis y revisiones sistemáticas, incluyendo solo artículos de los últimos 5 años.

RESULTADOS

OBJETIVOS

Objetivo principal: evaluar los efectos del MI sobre la ovulación y el perfil de insulina.

Objetivos secundarios: valorar el perfil lipídico, niveles de andrógenos y comparación de MI frente a MET.

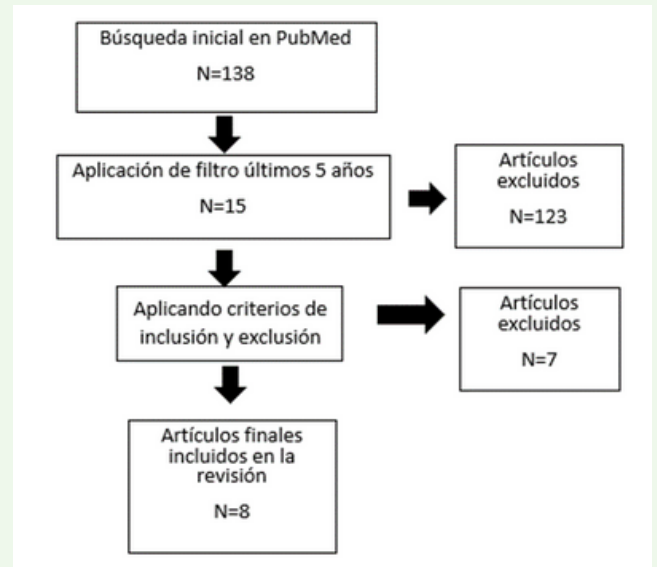


Figura 1 : Diagrama de flujo del proceso de búsqueda bibliográfica

Perfil ovulatorio	Ensayo clínico (EC) 283 mujeres: restauración del ciclo 89.9% y 32.82% ovulación. EC 52 mujeres: acortamiento del ciclo en 9 días. EC 70 mujeres: ciclo se acortó a 57 días (previo 127 días). EC 70 mujeres: restauración ciclo en todas.
Perfil glucémico	EC 136 mujeres, EC 283 mujeres, EC 70 mujeres, EC 53 mujeres: disminución de RI, con disminución de HOMA-IR. En otro EC 52 mujeres no se observó esta disminución.
Nivel de lípidos	EC 283 mujeres, EC 53 mujeres y EC 136: mejoría de este perfil. Estudio retrospectivo 133 mujeres: aumento de los lípidos.
Nivel de andrógenos	EC 283 mujeres, EC 70 mujeres y EC 136: disminución de los niveles de andrógenos. EC 70 mujeres y EC 52 mujeres: no hay variación de este perfil.
MI versus MET	EC 136 pacientes: con MI mayor disminución de insulina. EC 52 mujeres: perfil glucémico y ovulatorio mejor con MET. Retrospectivo 133 mujeres y EC 53 mujeres: mejor perfil lipídico y glucémico con MI.

CONCLUSIONES

- MI es un complemento alimenticio que podría proponerse como opción terapéutica de primera línea para el tratamiento del SOP.
- Mejora el patrón ovulatorio, perfil glucémico y lipídico. Sin embargo en cuanto a los niveles de andrógenos, los resultados son más contradictorios.
- En comparación con MET, no hay evidencia científica de que una opción u otra sea superior. Si existen diferencias en los efectos secundarios, que son mayores con MET.

BIBLIOGRAFÍA

