

**EFICACIA DEL CITRATO DE CLOMIFENO, METFORMINA Y LA
COMBINACIÓN DE AMBOS FÁRMACOS COMO TRATAMIENTO DE
INFERTILIDAD EN MUJERES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO:
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**

ANA RAQUEL FLÓREZ MARTÍNEZ-200046084

GIUSTY VALERIA GARRIDO HERNÁNDEZ-2000939184

CARLOS MARIO MOSCOTE TERÁN-200046509

STEFANNY PERALTA BUENO-200047654

CAREM ANDREA PÉREZ DUARTE-200045305

ASESOR:

JORGE LUIS ACOSTA REYES



**UNIVERSIDAD DEL NORTE
BARRANQUILLA
2017**



**UNIVERSIDAD DEL NORTE
PROGRAMA DE MEDICINA**

**EFICACIA DEL CITRATO DE CLOMIFENO, METFORMINA Y LA
COMBINACIÓN DE AMBOS FÁRMACOS COMO TRATAMIENTO DE
INFERTILIDAD EN MUJERES CON SÍNDROME DE OVARIO
POLIQUÍSTICO: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**

ANA RAQUEL FLÓREZ MARTÍNEZ

GIUSTY VALERIA GARRIDO HERNÁNDEZ

CARLOS MARIO MOSCOTE TERÁN

STEFANNY PERALTA BUENO

CAREM ANDREA PÉREZ DUARTE

TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR POR TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

ASESOR METODOLÓGICO

DR. JORGE LUIS ACOSTA REYES

**BARRANQUILLA
JUNIO DE 2017**

PÁGINA DE ACEPTACIÓN

EFICACIA DEL CITRATO DE CLOMIFENO, METFORMINA Y LA COMBINACIÓN DE AMBOS FÁRMACOS COMO TRATAMIENTO DE INFERTILIDAD EN MUJERES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

Nota de aceptación

**Firma del asesor metodológico
Dr. Jorge Luis Acosta Reyes**

FIRMA DEL JURADO

Barranquilla, junio 13 de 2017

AGRADECIMIENTOS

Queremos dar el más sincero agradecimiento a nuestro asesor, el Dr Jorge Acosta, quién desde el comienzo estuvo dispuesto a corregir y guiarnos de manera acertada con el fin de lograr el objetivo.

Gracias a nuestros maestros, quienes nos han dado guía en las bases de nuestros conocimientos, y a cada persona que ha aportado con creces durante estos años de dedicación y esfuerzo, por ellos, la cúspide de nuestra primera meta como estudiantes se ha cristalizado.

LISTA DE FIGURAS

1. **Figura 1:** Tasa de embarazo Citrato de clomifeno Vs Metformina
2. **Figura 2:** Tasa de ovulación Citrato de clomifeno Vs Metformina
3. **Figura 3:** Tasa de ovulación con Citrato de clomifeno Vs Metformina (administrado en ciclos).
4. **Figura 4:** Tasa de embarazo Citrato de clomifeno + Metformina Vs Citrato de clomifeno
5. **Figura 5:** Tasa de ovulación Citrato de clomifeno + Metformina Vs Citrato de clomifeno
6. **Figura 6:** Tasa de ovulación Citrato de clomifeno + Metformina Vs Citrato de clomifeno (administrado en ciclos).
7. **Figura 7:** Tasa de embarazo Citrato de clomifeno + Metformina Vs Metformina
8. **Figura 8:** Tasa de ovulación Citrato de clomifeno + Metformina Vs Metformina

LISTA DE TABLAS

1. **Tabla 1:** Criterios de selección
2. **Tabla 2:** Descripción de los artículos incluidos en la revisión sistemática: eficacia del citrato de clomifeno, metformina y la combinación de ambos fármacos como tratamiento de infertilidad en mujeres con síndrome de ovario Poliquístico.
3. **Tabla 3:** Flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia (búsqueda de novo)
4. **Tabla 4:** Tabla de los ciclos de las dosis de citrato de clomifeno y metformina.

GLOSARIO

1. **Amenorrea:** Ausencia de la menstruación
2. **Anovulación:** Cese espontáneo o provocado de la ovulación
3. **Hirsutismo:** Crecimiento excesivo de vello, principalmente en mujeres, en zonas en las que no suele producirse: labio superior, patillas, barbilla, cuello, areolas mamarias, tórax, en el área inmediatamente superior o inferior al ombligo, así como en ingles, muslos o espalda.
4. **Infertilidad:** Incapacidad de lograr un embarazo clínico después de 12 meses o más de relaciones sexuales no protegidas.
5. **Insulinorresistencia:** Es la condición en la cual la insulina no puede realizar la respuesta biológica apropiada en las células. Es decir, hay una disminución de la capacidad de la acción de la misma en el control metabólico de la glucosa después de una comida
6. **Obesidad:** Estado patológico que se caracteriza por un exceso o una acumulación excesiva y general de grasa en el cuerpo
7. **Oligoamenorrea:** Reducción del número de menstruaciones (con un intervalo superior a 34 días entre dos períodos de regla) o de la cantidad de flujo menstrual
8. **Ovulación:** Desprendimiento natural de un óvulo maduro del ovario que, después de atravesar la trompa de Falopio, pasa al útero y puede ser fecundado
9. **Síndrome de Ovario Poliquístico:** Enfermedad en la cual una mujer tiene un desequilibrio de las hormonas sexuales femeninas. Esto puede provocar cambios en el ciclo menstrual, quistes en los ovarios, dificultad para quedar embarazada y otros problemas de salud
10. **Tasa de ovulación:** Frecuencia con la que un óvulo fue liberado en un determinado tiempo
11. **Tasa de embarazo:** Frecuencia o número de embarazos logrados en un determinado tiempo

CONTENIDO

	Pág.
1. RESUMEN	9
2. INTRODUCCIÓN	11
3. MARCO TEÓRICO	15
3.1. DEFINICIONES	15
3.2. EPIDEMIOLOGÍA	15
3.3. FISIOPATOLOGÍA	15
3.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS	17
3.5. DIAGNÓSTICO	17
3.6. TRATAMIENTO	20
3.7. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	23
3.8. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO	25
3.9. EFECTOS EN EL ESTILO DE VIDA	27
3.10. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	27
4. MATERIALES Y MÉTODOS	29
4.1. DISEÑO DE ESTUDIO	29
4.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO	29
4.3. ARTÍCULOS QUE CONTESTAN LA PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	29
4.4. INCLUSIÓN DE ESTUDIOS	30
4.5. EVALUACIÓN DE CALIDAD DE LAS PRUEBAS	30
4.6. EXTRACCIÓN DE DATOS	31
4.7. SÍNTESIS DE DATOS	31
5. RESULTADOS	32
6. DISCUSIÓN	38
7. CONCLUSIÓN	40
8. ANEXOS	41
9. BIBLIOGRAFÍA	47

EFICACIA DEL CITRATO DE CLOMIFENO, METFORMINA Y LA COMBINACIÓN DE AMBOS FÁRMACOS COMO TRATAMIENTO DE INFERTILIDAD EN MUJERES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

Ana Flórez Martínez, Giusty Garrido Hernández, Carlos Moscote Terán, Stefanny Peralta Bueno, Carem Pérez Duarte.

1. RESUMEN

El Síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un trastorno endocrino-etabólico, con alta prevalencia en mujeres en edad reproductiva, de origen multifactorial y poligénico, que por ser heterogéneo en su presentación clínica su definición aún sigue siendo motivo de controversia. Dentro de las diversas manifestaciones de esta endocrinopatía están la oligo/anovulación, alteraciones menstruales, obesidad, hiperandrogenismo, ovario poliquístico en imágenes ecográficas, insulinoresistencia, entre otras.

Existen diferentes causas de infertilidad relacionadas con mujeres que padecen SOP, algunos de esos mecanismos mediante los cuales se presenta son la disfunción ovulatoria, insulinoresistencia, alteraciones endometriales, entre otras.

El abordaje para el diagnóstico del SOP debe ser integral, con énfasis en reestablecer tanto las alteraciones metabólicas como las endocrinas, teniendo en cuenta las necesidades y preferencias de manera individual.

En la actualidad encontramos diversidad de opciones farmacológicas que empleadas de manera adecuada concomitante con cambios en estilo de vida y un seguimiento continuo han demostrado la obtención de resultados significativos sobre la fertilidad de dichas pacientes. Dentro del grupo de medicamentos dispuestos podemos nombrar la Metformina y el Citrato de Clomifeno, cuyo uso es controversial y actualmente es usado según criterio médico de preferencia, ya que ambos han mostrado eficacia en lograr la ovulación, y, por ende, el embarazo.

De esta manera, se espera explicar los hallazgos más significativos que mediante

estudios se han obtenido, específicamente del uso del citrato de clomifeno, metformina o la combinación de dichos medicamentos en mujeres con SOP e infertilidad. Es importante mantener actualizados conocimientos menos invasivos y prácticos para este grupo de pacientes.

MATERIALES Y MÉTODOS: Se realizó una búsqueda sistemática de artículos en inglés con fecha de publicación hasta el 2017. Criterios de inclusión: Mujeres en edad reproductiva con infertilidad asociada a Síndrome de ovario poliquístico que estén recibiendo tratamiento con citrato de Clomifeno, metformina o ambos. Resultados: tasa de nacidos vivos y de ovulación. Se extrajeron los datos, se evaluaron los sesgos y se utilizó el software estadístico Review Manager 5.3 de la colaboración Cochrane para la elaboración de los metaanálisis. Se usó también métodos fijos para la obtención de los resultados en cuanto a la combinación de los dos medicamentos y se presentaron como RR y su IC 95%.

RESULTADOS: En la búsqueda se identificaron en total 583 publicaciones. Luego de realizar la tamización de los títulos se escogieron 30 artículos de los cuales quedaron finalmente 8, que por razones de exclusión después de revisar los artículos completos que incluyeron ensayos (ECA) que compararon metformina con citrato de clomifeno (CC) y la combinación de ambos. Tras el metaanálisis de los ocho ECA, se pudo identificar que no existían diferencias significativas entre el uso de la metformina o el citrato de clomifeno para el aumento de las tasas de ovulación o embarazo, pero que la unión de ambos podría potencializar el efecto del uno sobre el otro; es importante tener en cuenta que ante dosis de 150 mg CC Y 100 mg de metformina se obtienen mejores resultados.

CONCLUSIÓN: La combinación de citrato de clomifeno y metformina se obtuvo mejores resultados en la tasa de embarazos y de ovulación, por ende, este es el tratamiento de elección en infertilidad en mujeres en edad reproductiva con síndrome de ovario Poliquístico

PALABRAS CLAVES

Síndrome de ovario poliquístico, infertilidad, disfunción ovulatoria, metformina,

citrato de clomifeno

2. INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP) es una disfunción endocrino-metabólica y multifactorial frecuente en mujeres en edad fértil de etiología desconocida relacionada con resistencia insulínica, que se caracteriza por un aumento sérico de hormonas masculinas con presencia de signos tales como hirsutismo y acné. Siendo el SOP una enfermedad crónica, debido a la detección y tratamiento tardío conllevará a costos elevados para prevenir y atender las consecuencias que a largo plazo ésta genera tales como patologías oncológicas, alteraciones en la reproducción en la mujer que lo padece, definiéndose como la incapacidad de lograr un embarazo clínico después de doce meses o más de relaciones sexuales frecuentes y no protegidas.

El Síndrome de Ovarios Poliquísticos es un trastorno común que afecta aproximadamente a 5 millones de mujeres en edad reproductiva, se ha demostrado en estudios hechos en Grecia, España y EE. UU que la prevalencia de este trastorno oscila entre el 4 y el 8% (1). Este síndrome se manifiesta por diversos síntomas, aunque las afectadas no las presentan en su totalidad, dentro de ellos encontramos las irregularidades menstruales, el hiperandrogenismo con una incidencia del 3% y una de sus manifestaciones cutáneas más importante que es el hirsutismo que afecta a más del 70% de las mujeres afectadas (2), la resistencia a la insulina, la obesidad en aproximadamente el 80% de las mujeres con SOP, quistes en los ovarios y la infertilidad afectando esta infertilidad aproximadamente al 30% de las mujeres que padecen dicho síndrome y se calcula que aproximadamente un 10% de las parejas son infértiles. A pesar de que es posible quedar embarazada, las mujeres con SOP tienen un gran riesgo de sufrir abortos espontáneos, se estima que la tasa de abortos se encuentra en un 45% (3), aunque se piensa que podría ser aún más elevada.

Se ha evidenciado que la prevalencia del SOP oscila entre el 4-10% en mujeres en edad reproductiva, presentándose con más frecuencia en pacientes con antecedentes familiares con un porcentaje del 20-40%, de las cuales solo el 55%

buscan ayuda profesional. Entre los signos clínicos que tienen más relevancia durante el padecimiento de la enfermedad, cabe destacar que hasta un 80% de mujeres con SOP son obesas, el 70% tiene hirsutismo, del 50-90% presentan niveles séricos elevados de hormonas androgenizantes, y aproximadamente el 70% manifiestan infertilidad. (4)

La principal causa de infertilidad en estas mujeres es la anovulación la cual se presenta aproximadamente en el 70%, aunque no es la única que puede producir infertilidad; también se puede deber a diferentes alteraciones tales como la disfunción de la foliculogénesis, aunque este de igual manera contribuye a que se presente la anovulación.

Los diferentes tratamientos que se están empleando para darle una solución a los mecanismos expuestos anteriormente han logrado disminuir la prevalencia de la infertilidad en las mujeres con SOP. Dentro del tratamiento se encuentran las medidas no farmacológicas dentro de las cuales se ha evidenciado que reducir el peso en un 5 a 10% en un plazo de por lo menos 6 meses ayudaría a la mujer a reestablecer su función ovárica en hasta un 50% de las pacientes (5), lo cual es desconocido para muchas personas. También se puede emplear tratamientos farmacológicos que le darían una alternativa a las parejas de tener una familia.

La conducta a seguir después del diagnóstico de SOP, es darle un tratamiento adecuado, este será sintomático y dependerá de las necesidades de cada persona. Para esto se debe tomar en cuenta todas las manifestaciones que presentan las pacientes y las comorbilidades, cuya finalidad es la corrección de ciertos trastornos como: hiperandrogenismo, alteraciones tanto menstruales como metabólicas y muy importantes los trastornos de la ovulación en pacientes con deseo de embarazo.

La reducción de la ovulación, las alteraciones endometriales consecuencia de la resistencia a la insulina, la menor posibilidad de implante y los índices altos de abortos son factores que contribuyen a una menor fertilidad(6), dicho manejo en pacientes con SOP e infertilidad debe abarcar tanto modificaciones en los factores del estilo de vida, principalmente en las mujeres que presentan obesidad, ya que

la pérdida de peso en estas mujeres tiene un gran impacto en la mejoría de los índices de fertilidad, así como también el tratamiento farmacológico tales como Citrato de Clomifeno y Metformina(7).

El tratamiento de primera línea recomendable es la inducción de la ovulación con citrato de clomifeno, el cual genera escasos efectos adversos. Se debe administrar a mujeres en estado anovulatorio asociado al Síndrome de ovarios poliquísticos que presenten niveles basales normales de hormona foliculoestimulante (FSH) y estradiol. El modo de uso indicado para este tratamiento, varía con dosis de 50-150 mg/día, por cinco días, empezando el día 2 hasta el día 6, luego de que se inicie una menstruación espontánea o inducida por progesterona. Se recomienda utilizar dosis crecientes a fin de evitar el síndrome de hiperestimulación ovárica, poco frecuente con este método. Se recomienda monitorear con ecografía ovárica, es importante tener en cuenta que no se debe utilizar el clomifeno por más de seis ciclos (8).

Se ha evidenciado que el 75% de las pacientes con SOP lograrán la ovulación. La tasa de embarazo alcanza el 22% en ciclos ovulatorios. El añadir metformina o dexametasona al clomifeno no ofrece beneficios en la inducción de la ovulación. Teniendo como base la información, no se recomienda el empleo de rutina de la metformina en la inducción de la ovulación, se indica en pacientes resistentes al clomifeno, pacientes insulinoresistentes, pacientes afeadas y en pacientes IMC > 35. (9)

Actualmente se ha documentado el uso de Metformina-Clomifeno, donde se observa que la tasa de embarazos durante la terapia combinada fue mayor que el uso individual de cada medicamento, planteando así el Clomifeno como primera línea en pacientes con problemas de fertilidad asociadas a anovulación. El objetivo es determinar la efectividad del citrato de clomifeno, metformina y la combinación de ambos fármacos utilizados para lograr embarazo en mujeres con anovulación por síndrome de ovario poliquístico. La finalidad de este artículo es que a manera de síntesis se expliquen los hallazgos que han suscitado a lo largo de los años mediante estudios la efectividad del tratamiento farmacológico, específicamente

del citrato de clomifeno, metformina o la combinación de dichos medicamentos en mujeres con síndrome de ovario poliquístico y dificultad para lograr el embarazo, siendo esta una patología frecuente y silente en la mayoría de casos, es importante mantener actualizados conocimientos menos invasivos y prácticos para este grupo de pacientes.

3. MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE:

3.1. Definiciones de SOP e infertilidad

El SOP es una disfunción endocrino-metabólica y multifactorial frecuente en mujeres en edad fértil de etiología desconocida relacionada con resistencia insulínica, que se caracteriza por un aumento sérico de hormonas masculinas con presencia de signos tales como hirsutismo y acné. Siendo esta una enfermedad crónica, debido a la detección y tratamiento tardío conllevará a costos elevados para prevenir y atender las consecuencias que a largo plazo esta genera tales como patologías oncológicas, alteraciones en la reproducción en la mujer que lo padece, definiéndose como la incapacidad de lograr un embarazo clínico después de doce meses o más de relaciones sexuales frecuentes y no protegidas.

3.2. Epidemiología

Se ha evidenciado que la prevalencia del SOP oscila entre el 4-10% en mujeres en edad reproductiva, presentándose con más frecuencia en pacientes con antecedentes familiares con un porcentaje del 20-40%, de las cuales solo el 55% buscan ayuda profesional. Entre los signos clínicos que tienen más relevancia durante el padecimiento de la enfermedad, cabe destacar que hasta un 80% de mujeres con SOP son obesas, el 70% tiene hirsutismo, del 50-90% presentan niveles séricos elevados de hormonas androgenizantes, y aproximadamente el 70% manifiestan infertilidad. (4)

3.3. Fisiopatología

Su origen no está bien definido, pero se sabe que involucra interacciones complejas entre gonadotrofinas, ovarios, andrógenos, lípidos e insulina (10). Hay ciertos mecanismos aceptados dentro de los procesos que suceden en el síndrome, tales como

Alteración en el equilibrio hipotálamo-hipófisis

Es característico del SOP una producción asincrónica de gonadotropinas, lo cual favorece el ambiente androgénico por encima del estrogénico dentro del ovario, y que genera como trastorno funcional principal una anovulación persistente. Los pulsos de secreción de GnRH en el hipotálamo están aumentados tanto en frecuencia como en amplitud, lo que genera una producción mayor de LH en la hipófisis sobre la producción de FSH (11), este aumento de la LH es secundaria a alteración en mecanismos de retroalimentación, los cuales son modificados por:

- **La anovulación persistente:** genera un déficit de progesterona, lo que se relaciona con el aumento en los pulsos de GnRH.
- **Alteración en los neurotransmisores hipotalámicos:** ya que hay baja progesterona, eso genera disminución en el efecto inhibitorio que los péptidos opioides y la dopamina ejercen sobre la secreción del GnRH. El déficit dopaminérgico podría explicar también la hiperprolactinemia leve o moderada que se encuentra en algunas mujeres con SOP.

Alteración del equilibrio hormonal del ovario

Los andrógenos en las mujeres se producen tanto en el ovario como en las glándulas suprarrenales, y la conversión se lleva a cabo en los tejidos periféricos, en especial en piel y grasa; y su eliminación se da tanto en tejidos periféricos como glandulares. En las pacientes con SOP se ve un incremento en la producción de andrógenos, pero no aumenta su aclaramiento. También se ha evidenciado que en las mujeres con obesidad de predominio central se genera una mayor producción de testosterona, pero no de androstendiona, lo que no se presenta en mujeres con obesidad de predominio periférico.

En las mujeres, los andrógenos son un precursor de la síntesis de estrógenos, y en las mujeres con SOP el ovario es la principal fuente de andrógenos, la LH actúa sobre las células de la teca interna y sobreestimula la síntesis tanto de

andrógenos ováricos como de sus precursores. En concentraciones fisiológicas normales, la actividad aromataza en las células de la granulosa es activada por los andrógenos, lo que genera una posterior transformación a estrógenos. Cuando hay dosis mayores a la esperada hay predominio de la conversión de 5α -reductasa a derivados androgénicos más potentes, lo que lleva a una disminución de la aromatización y genera el predominio androgénico sobre el estrogénico.

Alteración en la secreción y actividad insulínica

En alrededor del 50 al 70% de las pacientes con SOP se presenta resistencia a la insulina. La insulina altera la esteroidogénesis ovárica independiente de la secreción de gonadotropinas en el SOP. Las células estromales del ovario tienen receptores para insulina y para el factor de crecimiento insulinoide tipo I (IGF-I). La obesidad es la causa más común de resistencia a la insulina, con una hiperinsulinemia compensadora asociada, sin embargo, la obesidad sola no explica esta asociación a pesar de su aparición frecuente en el SOP. La hiperinsulinemia es un mecanismo de compensación que se da en los tejidos periféricos, pero también genera efectos negativos a otros niveles, favorece la producción de andrógenos en la teca interna; en el hígado, la insulina inhibe la SHBG, lo que favorece la circulación de andrógenos libres, que son metabólicamente activos en los tejidos.

3.4. Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico del SOP generalmente tiene múltiples presentaciones, dentro de las cuales podemos encontrar: Alteraciones menstruales debido a anovulación, hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio, hiperandrogenismo, obesidad, resistencia a la insulina, infertilidad (12).

3.5. Diagnóstico

En cuanto a los criterios diagnósticos del síndrome de ovario poliquísticos (SOP) con el tiempo surgieron diferentes consensos internacionales con el objetivo de que existiera una definición concreta y universal para poder diagnosticar esta

enfermedad, teniendo en cuenta que es una patología que con gran variabilidad en la intensidad de sus manifestaciones.

El SOP fue descrito por primera vez por dos doctores Stein y Leventhal (1935) y en 1990 surgió un consenso por el Instituto Nacional de Salud (IHN) en Bethesda, Maryland en Estados Unidos, en el que concluyen un grupo de expertos establecer el concepto y generalizar el diagnóstico de SOP el cual se debía basar en los siguientes criterios (12):

- Hiperandrogenismo clínico y/o laboratorio.
- Anovulación crónica.
- Exclusión de otras patologías que cursen con los dos criterios anteriores.
- En el año 2003 en Rotterdam un nuevo consenso en el que un grupo de expertos ve la necesidad de ampliar y tener una definición más clara de SOP debido a las limitaciones que presentaba el anterior, este fue organizado por ESHRE (European Society for Human Reproduction) y la ASRM (American Society for Reproductive Medicine). En este consenso reevaluaron los criterios y determinaron que se debe realizar el diagnóstico si se cumplen dos de los tres criterios establecidos, y al igual que en los criterios de IHN se debe excluir otras enfermedades que estén asociadas con hiperandrogenismo y alteraciones del ciclo menstrual como: hiperplasia suprarrenal congénita, disfunción tiroidea, Síndrome de Cushing, hiperprolactinemia, entre otros. Los siguientes criterios fueron los establecidos: 1) Oligo o anovulación 2) Signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo y 3) Ovarios poliquísticos por ecografía.

Los criterios de Rotterdam para el diagnóstico de SOP fueron los siguientes (13):

- Alteraciones en el ciclo menstrual: amenorrea u oligomenorrea (<9 menstruaciones al año) con o sin ovulación, aunque generalmente se presentan ciclos anovulatorios.
- Hiperandrogenismo: caracterizado principalmente por hirsutismo, acné y alopecia androgénica.
- Imagen ecográfica de múltiples quistes en ovarios: el estudio ecográfico debe realizarse entre los días 3-5 del ciclo menstrual para que tenga mayor especificidad, de realizarse en días posteriores se pueden observar quistes funcionales. La presencia de quistes no es definitiva para el diagnóstico y su ausencia no lo excluye.
- Se deben descartar otras patologías que cursan con alteraciones en el ciclo menstrual e hiperandrogenismo como: hiperplasia suprarrenal, síndrome de Cushing, tumores secretores de andrógenos, acromegalia, hipotiroidismo, falla prematura ovárica e hiperprolactinemia.

Los avances que se dieron en este nuevo consenso permitieron dar importantes pasos en el diagnóstico de SOP, dentro de los cuales se encuentra la inclusión dentro de los criterios del estudio ecográfico y la presencia de quistes en ovarios. También a diferencia del consenso de HIN, en Rotterdam además de establecer los criterios, se estableció como definir cada uno de los criterios como por ejemplo en el caso del hiperandrogenismo, el hirsutismo y la testosterona libre (TL) junto con el índice de andrógenos libres (IAL) son los marcadores esenciales tanto clínicos y bioquímicos respectivamente. Adicionalmente se incorporaron fenotipos para el diagnóstico de SOP dentro de los cuales se encuentran pacientes con hiperandrogenismo clínico o bioquímico con alteración ecográfica y menstruaciones normales, y un segundo grupo con morfología ovárica y trastornos menstruales, sin hiperandrogenismo (14).

La sociedad de Exceso de andrógenos (AES) marca la diferencia con respecto a los consensos anteriores, teniendo en cuenta que los criterios establecidos por

estos estaban basados en la opinión de un grupo de expertos y no en evidencia y de esta manera esta vez deciden hacerlo de acuerdo a literatura encontrada y documentar así al momento de definir los criterios ya que con respecto a los fenotipos del SOP que se concluyeron existía cierta controversia. Una de las conclusiones a las que llegó la AES es que para el diagnóstico de la enfermedad es indispensable la presencia de hiperandrogenismo y que este ya sea clínico o bioquímico presenta mayor riesgo en el aspecto tanto cardiovascular como metabólico (15).

Lo anterior ha permitido construir, de manera uniforme un concepto que pueda ser utilizado de forma rutinaria teniendo en cuenta lo importante que esto representa debido a la diversidad de manifestaciones que presenta esta patología.

Además de tener en cuenta los diferentes criterios para el diagnóstico de esta enfermedad es importante tener claro que esta es una patología que en numerosas ocasiones podemos observar de qué manera la salud mental puede generar repercusiones notorias en la salud física de un paciente, por ello se considera importante mantener un equilibrio para el cual nos preparamos incontables años por mantener en nuestros pacientes y lograr que este no solo sea físico, sino mental y social. Para lograr dicho balance es necesario conocer a fondo la manera como el paciente percibe la enfermedad que lo aqueja, y si esta interfiere o no en su cotidianidad. Es aquí cuando surge el concepto de calidad de vida basada en la salud, siendo este medido como el impacto no solo que genera la enfermedad y el aprender a sobrellevarla, sino el generado por la relación médico-paciente, y el seguimiento de este hacia la principal preocupación que en primer lugar lleva el paciente a consultar.

3.6. Tratamiento

La conducta a seguir después del diagnóstico de SOP, es darle un tratamiento adecuado a la paciente y este será sintomático y dependerá de las necesidades de cada persona. Para esto se debe tomar en cuenta todas las manifestaciones

que presentan las personas y las comorbilidades.

Se deben abordar los trastornos metabólicos, del control del ciclo, psicosociales, estéticos, ovulación y fertilidad y la apnea del sueño.

Dentro de los trastornos metabólicos que podemos ver con mucha frecuencia la diabetes precoz, la obesidad, la hipertensión arterial, dislipidemia y el hígado graso. Para la prediabetes el tratamiento farmacológico utilizado es la metformina, aunque también están las tiazolidinedionas las cuales retrasan la progresión de la prediabetes, pero su uso es limitado. En caso de dislipidemias está indicada la terapia con estatinas, por otra parte, la administración de 4 gramos diarios de omega-3 puede contribuir a la mejoría de los triglicéridos, de la presión arterial y del contenido hepático de grasa (16).

Con respecto al control de los ciclos se administra de forma cíclica estrógenos con progestina en forma de anticonceptivos orales combinados, como terapia de primera línea. Los anticonceptivos además de ayudar a normalizar el ciclo del endometrio, protegen contra el carcinoma de endometrial e inhiben la función ovárica y con esto normalizan los niveles séricos de andrógenos. También ayudan en el tratamiento cosmético y tópico del hirsutismo y el acné.

En los trastornos estéticos encontramos el hirsutismo, el acné y la alopecia androgénica, se puede dar un tratamiento coadyuvante con anticonceptivos como se dijo anteriormente; pero principalmente se utilizan antiandrógenos, aunque tienen efectos teratogénicos. El más utilizado es la espironolactona, también se utiliza finasterida, y acetato de ciproterona. En el acné, además de utilizar terapia hormonal para su tratamiento, también se usan los retinoides, los antibacterianos, el peróxido de benzoilo y el ácido salicílico. Para la alopecia androgénica se utiliza el minoxidil tópico, el cual puede contribuir a evitar esta afección (17).

El tratamiento está basado en la corrección de ciertos trastornos tales como: hiperandrogenismo, las alteraciones tanto menstruales como metabólicas y muy importantes los trastornos de la ovulación en pacientes con deseo de embarazo. Por eso la importancia de que este tratamiento sea oportuno y eficaz

ya que también contribuye a las consecuencias graves para la salud de las mujeres que padecen esta enfermedad, como lo es la infertilidad.

La reducción de la ovulación, la alteración endometrial consecuencia de la resistencia a la insulina, la menor posibilidad de implante y los índices altos de abortos son factores que contribuyen a una menor fertilidad (18).

En la medida que se logre el adecuado control de todas las alteraciones endocrinas y metabólicas las tasas de ovulación, fecundación, embarazo normal y patología obstétrica, tienden a asemejarse a aquéllas promedio para la población normal.

Al enfrentarse a una paciente con SOP y deseo de embarazo, los mecanismos de infertilidad que están relacionados con esta patología es importante tenerlos en cuenta. La disfunción ovulatoria es la primera causa, pero no es la única por lo que debe entenderse que alteraciones del endometrio, insulino-resistencia, hiperinsulinemia, alteraciones en el endometrio también influyen no solo en la aparición de la infertilidad sino también en aquellas mujeres que logren quedar embarazadas, aumentar el riesgo de abortos en el primer trimestre. De aquí la importancia del control endocrino-metabólico y prenatal en mujeres con SOP ya que tienen un riesgo mayor de tener complicaciones en el embarazo tales como: parto prematuro, pre-eclampsia, bajo peso al nacer de los recién nacidos e hipertensión gestacional.

Con respecto al manejo en pacientes con SOP e infertilidad abarca tanto modificaciones en los factores del estilo de vida, principalmente en las mujeres que presentan obesidad, ya que la pérdida de peso en estas mujeres tiene un gran impacto en la mejoría de los índices de fertilidad, así como también el tratamiento farmacológico tales como Letrozol, citrato de Clomifeno, Metformina, entre otros (19).

3.7. Tratamiento farmacológico

La mayor parte de los fármacos usados en el tratamiento de la infertilidad femenina tienen como misión controlar el funcionamiento del ovario. Los fármacos inductores de la ovulación están siendo utilizados desde hace ya más de 30 años, aunque su empleo no está exento de complicaciones, tanto a corto como a largo plazo. Esta medicación no solamente se usa para asegurar que tenga lugar la ovulación, sino que también puede combinarse con otros tratamientos de estimulación de la fertilidad con el fin de que maduren más folículos, que serán usados posteriormente en el proceso de reproducción asistida (20).

El tratamiento de primera línea recomendable es la inducción de la ovulación con citrato de clomifeno, el cual genera escasos efectos adversos. Se debe administrar a mujeres en estado anovulatorio asociado al Síndrome de ovarios poliquísticos que presenten niveles basales normales de hormona foliculoestimulante (FSH) y estradiol. El modo de uso indicado para este tratamiento, varía con dosis de 50-150 mg/día, por cinco días, empezando el día 2 hasta el día 6, luego de que se inicie una menstruación espontánea o inducida por progesterona. Se recomienda utilizar dosis crecientes a fin de evitar el síndrome de hiperestimulación ovárica, poco frecuente con este método. Se recomienda monitorear con ecografía ovárica, es importante tener en cuenta que no se debe utilizar el clomifeno por más de seis ciclos (8).

Se ha evidenciado que el 75% de las pacientes con SOP lograrán la ovulación. La tasa de embarazo alcanza el 22% en ciclos ovulatorios. El añadir metformina o dexametasona al clomifeno no ofrece beneficios en la inducción de la ovulación. Teniendo como base la información, no se recomienda el empleo de rutina de la metformina en la inducción de la ovulación, se indica en pacientes resistentes al clomifeno, pacientes insulinoresistentes, pacientes añosas y en pacientes IMC > 35. (9)

Actualmente se ha documentado el uso de Metformina-Clomifeno, donde se observa que la tasa de embarazos durante la terapia combinada fue mayor que el uso individual de cada medicamento, planteando así el Clomifeno como primera línea en pacientes con problemas de fertilidad asociadas a anovulación, se han

observado controversias con el uso de Letrozol, aunque su mecanismo de acción se base en la reducción de síntesis de estrógenos y su uso principalmente se de en tratamiento coadyuvante de cáncer de mama, se encontró en un estudio doble ciego por un período de cinco ciclos de tratamiento de cualquiera de los dos fármacos, y se observó que la tasa de embarazos en mujeres a las cuales se les administró Letrozol fue del 27.5%, con un aumento en la ovulación (61.7%) en comparación a los embarazos observados en las pacientes que usaron Clomifeno (19.1%) cuyo índice de ovulación fue del 48.3%.(9)

Dentro de las principales complicaciones que genera la farmacoterapia inductora de la ovulación son las siguientes:

1. Enfermedad tromboembólica
2. Gestación múltiple
3. Hiperestimulación ovárica
4. Riesgo potencial de cáncer de ovario

Las contraindicaciones relativas para usar medicamentos inductores de la ovulación incluyen todas aquellas situaciones en las que el aumento de los estrógenos circulantes sea perjudicial: enfermedades sistémicas autoinmunes y tumores dependientes de estrógenos.

Como tratamiento de segunda línea tenemos la administración de gonadotrofinas exógenas. La indicación de gonadotrofinas como inductoras de la ovulación se basa en el concepto fisiológico de que el inicio y el mantenimiento del crecimiento folicular se obtienen, con un incremento transitorio de la FSH, durante un período suficiente como para generar un número limitado de folículos en desarrollo. Sin embargo, la administración de gonadotrofinas se asocia con desarrollo folicular excesivo, aumento de la tasa de embarazos múltiples y riesgo del síndrome de estimulación ovárica, por lo que requiere un exhaustivo monitoreo de la ovulación.
(21)

Las inducciones de la ovulación con dosis bajas de FSH producen tasas de

ovulación monofolicular de alrededor del 70%, tasas de embarazo del 20% y embarazos múltiples del 5,7%; el síndrome de hiperestimulación ovárica es menor al 1%. Otra alternativa de segunda línea de tratamiento es el drilling ovárico en pacientes con indicación de laparoscopia. Es una variante de la resección en cuña tradicional, pero que consiste en realizar múltiples punturas con diatermia o láser, en casos de resistencia al clomifeno o con LH elevada. Los autores recomiendan realizar no más de 4 a 10 punturas, pues un mayor número de ellas puede asociarse a falla ovárica prematura. Este tratamiento parece efectivo en alrededor del 50% de los casos, por lo que se requiere añadir la inducción de la ovulación, con citrato de clomifeno, unas seis semanas después de la intervención. No se recomienda usar gonadotrofinas, salvo hasta seis meses después. (22)

Finalmente, como opción de tercera línea encontramos la fertilización in vitro (FIV) la indicación es más razonable cuando hay además daño tubárico, endometriosis severa, factor masculino y la necesidad de diagnóstico genético preimplantatorio. (23)

3.8. Tratamiento no farmacológico

- Dieta y ejercicio

Las modificaciones en el estilo de vida se han convertido en la medida de primera línea más importante, debido a la relación que tiene el sobrepeso y la obesidad con el SOP y a el efecto significativo que se ha visto que estos generan en estas pacientes tanto en los signos clínicos como de laboratorio. Se recomienda emplear programas tanto dietarios como de ejercicios con el objetivo de disminuir estos factores de riesgos ya que se estima que la disminución de 5 a 10% de peso en al menos un plazo de 6 meses ayuda a las pacientes a una mejoría de la función ovárica en hasta un 50%. (24)

Dentro de las intervenciones está la modificación de las proporciones de macronutrientes en la dieta, pero se ha demostrado que la restricción calórica es la medida que permite la reducción sostenida del peso.

No se conoce una dieta óptima para el tratamiento de pacientes con SOP, pero si se ha demostrado que se debe limitar la ingesta de grasa saturada y aumentar la de fibra y en un estudio de 162 pacientes se demostró que consumir una dieta durante tres meses rica en grasa monoinsaturada comparada con la grasa saturada, mejora significativamente la sensibilidad a la insulina y produce menos efectos dañinos a nivel metabólico.

“Recientemente, se ha venido investigando el incremento moderado de la proteína en la dieta y su efecto en la pérdida de peso y en los síntomas de SOP. Cuando se comparó una dieta alta con una baja en proteínas (30 % vs. 15 % del total de calorías) durante 12 semanas en pacientes con SOP con sobrepeso, se observó que la pérdida de peso (-7,5 %), de grasa (-12,5 %) y la mejoría de la tasa de embarazo, fertilidad y perfil lipídico fue similar con ambas dietas. En un ensayo aleatorio, en el que se comparó el efecto a corto plazo (1 mes) de 2 tipos de dieta hipocalórica similares en grasa en 35 mujeres con SOP, no se encontraron diferencias entre la dieta alta en proteína y la dieta alta en carbohidratos. El efecto hipocalórico de la dieta produjo disminución similar de peso corporal, andrógenos circulantes, mediciones de metabolismo glucosado, y leptina” (25).

También es importante disminuir el sedentarismo en estas pacientes, y recomendar la realización de ejercicios dentro de los cuales se recomienda el ejercicio aeróbico regular a largo plazo, en caso de que no tengan contraindicaciones para hacerlo, ya que mejora tanto la sensibilidad a la insulina como también contribuye a la disminución la grasa visceral y subcutánea y a la función reproductiva.

Numerosos estudios en la actualidad han planteado la relación amenorrea/infertilidad con la excesiva actividad física, relacionada además con una deficiencia calórica, factores genéticos, entre otros, en los cuales se plantea que la realización de ejercicios asociados al bajo peso corporal como el ballet, correr, u otros deportes como la gimnasia, permitirán una alta incidencia de amenorrea, todo esto relacionado a factores hormonales, planteando así

controversias, ya que si bien se conoce que de las actividades a realizar con mayores efectos benéficos para la salud en general, específicamente en el pronóstico de mujeres que padezcan SOP es mayor, teniendo en cuenta la reducción de la masa corporal. (26)

3.9. Efectos en los cambios del estilo de vida

La eficacia de las intervenciones que se realicen con el fin de modificar estilos de vida que mejoren en el caso de las pacientes con SOP van a permitir que ciertos efectos tanto metabólicos como endocrinos tales como: disminución de la grasa visceral, mejoría de la sensibilidad a la insulina y dislipidemia así como efecto en la trombogénesis y en cuanto a los efectos endocrinos se encuentra la mejoría de las alteraciones menstruales y de la ovulación así como también de la reducción a nivel plasmático de los andrógenos y mejoría del hiperandrogenismo y sus manifestaciones (27).

3.10. Tratamiento quirúrgico

Desde los años 1930 y 1960 la única alternativa terapéutica era el tratamiento quirúrgico para el síndrome de ovarios poliquístico. Se trataba de una cirugía en la que resecaban el volumen de cada ovario hasta en un 75%, pero en la actualidad hablamos de Drilling ovárico que es una técnica que consiste en una punción de los ovarios con láser por vía laparoscópica o con electrocoagulación. (28)

Este método se reserva más que todo para aquellas pacientes que son resistentes a los tratamientos o alternativas convencionales o en caso tal que van a realizar un estudio endoscópico para infertilidad y sobre todo en mujeres con poco tiempo de esterilidad, jóvenes y sin obesidad. Los primeros resultados de esta técnica fueron positivos y mostraron una mejoría en cuanto a la disminución de los niveles de LH y andrógenos y de esta manera en la ovulación y embarazo. Aun así, se ha

demostrado a través de otros estudios que estas tasas que se obtienen son similares al uso de otras alternativas como las gonadotrofinas (29).

Los primeros reportes con esta técnica fueron auspiciosos y mostraban una caída significativa de los niveles de LH y andrógenos, mejorando las tasas de ovulación espontánea y de embarazo. Posteriormente otros estudios muestran tasas de embarazo semejantes a las obtenidas con el uso

Palomba et al. Realizaron un estudio prospectivo randomizado en el que se comparó el uso de metformina vs drilling ovárico en pacientes SOP que eran resistentes a las terapias convencionales y después de 6 meses de seguimiento se demostró que en las pacientes que utilizaron metformina había tasas más bajas de embarazo, ovulación, abortos y también que era menor el costo en este tipo de tratamiento. (1)

No se considera como tratamiento de primera elección, primero porque se reduce el beneficio a unos seis meses y segundo porque con esta alternativa en un 20% de los casos se ha visto la presencia de adherencias intraperitoneales. Aun así, es importante destacar que hay una tasa de ovulación acerca del 80-90% y de embarazo aproximadamente del 60-70% como resultado con esta intervención.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 Diseño del estudio

Investigación secundaria tipo Revisión sistemática de la literatura que se basará en la búsqueda en bases de datos electrónicas de las publicaciones que permitan determinar en cuanto al tratamiento de la infertilidad la efectividad que tiene el uso del clomifeno, metformina y la combinación de ambos fármacos en mujeres con Síndrome de ovarios poliquístico.

4.2 Población de estudio

Población diana: Mujeres en edad reproductiva con infertilidad y diagnóstico de Síndrome de ovarios poliquístico.

Población accesible y elegible: No aplica en este tipo de investigación, debido a que es basada en la evaluación de artículos y no de personas.

Se utilizó el marco PICO (Población, Intervención, Comparación, Resultado) de la Tabla I para incluir y excluir los estudios de esta revisión sistemática.

Como se indica en la Tabla I, los resultados primarios fueron tasa de nacidos vivos y de ovulación.

4.3 Tipos de artículos que contestan la pregunta de investigación:

Se desarrolló una búsqueda sistemática amplia para términos relacionados con Síndrome de ovarios poliquístico combinado con infertilidad y eficacia del citrato de clomifeno, metformina y el uso de ambos fármacos. La estrategia de búsqueda se limitó a artículos en inglés, pero no se limitó con respecto al año de publicación para ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y revisiones sistemáticas de ECA.

Se utilizaron las siguientes bases de datos electrónicas: EMBASE, PUBMED, LILACS. También se realizaron búsquedas bibliográficas de estudios relevantes identificados por la estrategia de búsqueda y revisiones / metaanálisis pertinentes para la identificación de estudios adicionales.

4.4 Inclusión de estudios

Para determinar la literatura a ser evaluada, se dividieron las bases de datos entre revisores utilizando las palabras claves y usando los criterios de inclusión descritos en la Tabla I para esta revisión sistemática con el fin de obtener las diferentes publicaciones y posterior a la recolección de todas se procedió a verificar y asegurar que cumplieran con los criterios de inclusión anteriormente dichos.

Adicionalmente en diferentes tablas se resumió las variables y datos generales necesarios para la inclusión de las publicaciones en esta revisión sistemática. Al igual que se utilizó un diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia (tabla 3).

4.5 Evaluación de la calidad de las pruebas

Con respecto a la calidad metodológica, en términos de riesgo de sesgo, se evaluaron todos los estudios incluidos con un enfoque en temas tales como métodos de asignación al azar, asignación de pacientes a grupos de estudio,

sesgos de los pacientes, cuidadores o evaluadores de resultados, así como también métodos de resultado y de análisis de datos. Utilizando este método se asignaron sesgos para algunos de los estudios.

4.6 Extracción de datos

Los datos, de acuerdo con los criterios de selección descritos en la Tabla I, se extrajeron de los estudios obtenidos por medio de las bases de datos ya mencionadas.

Se obtuvo información acerca de la comparación de la efectividad del citrato de clomifeno, metformina y el uso de ambos para la infertilidad en mujeres en edad reproductiva con Síndrome de Ovario Poliquístico en ensayos clínicos aleatorizados en inglés, en los cuales el método diagnóstico fue a través de los criterios clínicos y de laboratorios como lo fueron los criterios de Rotterdam y los niveles en sangre de testosterona, además que tuvieron como desenlaces primarios la tasa de ovulación y de nacidos vivos. Por último, se obtuvieron los datos en cuanto a los estudios en los que la administración de los medicamentos fue durante ciclos con diferentes dosis farmacológicas y otros con dosis estandarizadas.

4.7 Síntesis de datos

Se utilizó el software estadístico Review Manager 5.3 de la colaboración Cochrane para la elaboración de los metaanálisis. Se emplearon métodos fijos para la obtención de los resultados en cuanto a la combinación de los medicamentos. Los resultados se presentaron como RR y su IC 95%.

5. RESULTADOS

Se identificaron en total 583 publicaciones. Luego de realizar la tamización de los títulos quedaron 30 artículos, las razones de exclusión después de revisar los artículos completos fueron debido a que en estos se encontraron mujeres en edad reproductiva que presentaban diagnóstico con Síndrome de ovario poliquístico pero que no tenían antecedentes de infertilidad o que ante la presencia de infertilidad y anovulación, recibieron una intervención diferente a citrato de clomifeno, metformina o ambos, sumando a que cualquiera de los estudios debían ser ensayo clínico aleatorizado (Tabla 1). Finalmente, los artículos incluidos fueron 8, que comparaban el tratamiento con metformina, citrato de clomifeno y la combinación de ambos medicamentos (tabla 4).

Tres de los artículos incluidos en el metaanálisis compararon la administración de los medicamentos durante ciclos con diferentes dosis farmacológicas (31, 34, 37); los demás especificaron la administración de los medicamentos con una dosis estandarizada, durante el tiempo del estudio (30, 32-33, 35, 37). Cabe destacar que en uno de los artículos obtenidos se tuvo en cuenta el índice de masa corporal para clasificar los dos grupos de estudio a quienes se le iban a intervenir con los medicamentos, todo esto se hizo con el objetivo de evaluar la eficacia y la efectividad del tratamiento en las mujeres infértiles con síndrome de ovarios poliquísticos que nos permitan aumentar la tasa de ovulación y de

embarazo.(Tabla 2)

Para la elección de las mujeres que iban a participar en los estudios, tuvieron en cuenta que fuesen mujeres en edad reproductiva con diagnóstico de síndrome de ovarios poliquísticos, basándose en la utilización de criterios clínico y de laboratorios, que les permitiera seleccionar a las mujeres que verdaderamente tuviesen dicha patología, como lo fueron los criterios de Rotterdam (31-32-33 - 34- 35- 36- 37) y episodios de algomenorrea e hiperandrogenia diagnosticada por niveles de testosterona elevados en sangre por lo menos en el último año (30).

Citrato de Clomifeno vs Metformina

En cuanto a los resultados encontrados en los artículos que buscaban identificar la mayor efectividad respecto a la administración de citrato de Clomifeno y metformina, en mujeres con síndrome de ovarios poliquístico, basándose en las diferencias encontradas entre el uso de estos dos medicamentos, se encontró que siete artículos nos permitieron identificar resultados según las tasas de embarazo (30-31, 33-32, 35- 36-37) (figura 1) y cuatro artículos evaluaron la tasa de ovulación (31-32,35-36) (figura 2).

Se identificó que no hubo diferencias estadísticamente significativas en la ovulación entre Citrato de Clomifeno (CC) y metformina ($P = 0.63$),. (35) Sin embargo la tasa de embarazos en pacientes que ovularon fue significativamente alta en el grupo de Citrato de Clomifeno, (31). Se concluyó que el grupo de Citrato de Clomifeno es superior a la Metformina en el tratamiento de SOP para lograr el embarazo, aunque se relaciona como principal efecto adverso el embarazo múltiple;(31) Se afirma la superioridad del Clomifeno para lograr el embarazo sin efectos adversos relacionados con su consumo, pero en los grupos donde se hizo la combinación de estos era estadísticamente significativa la tasa de ovulación en comparación con Citrato de clomifeno con una $p = 0,03$, odds ratio: 95% de confianza Intervalo: 3,888 [1,08 - 1,34997]; en conclusión se mostro que la metformina fue tan buena como CC en términos de nacidos vivos y la combinación de CC y metformina dio mayor tasa de nacidos vivos y de ovulación.

De los artículos mencionados en siete de estos se encontró con respecto a la tasa de embarazo con citrato de clomifeno fue efectiva en 117 casos de los 720 que había en total, mientras que en la metformina hubo 99 eventos de 737 que había en total con un RR de 1,17 y un IC 95% [0,92-1,49] (30-31- 32-33, 35-36-37) (figura 1). Es por esto que se demuestra que no hay diferencias significativas en cuanto a la efectividad farmacológica entre el citrato de clomifeno y metformina que nos permitieran generar un impacto en el aumento de las tasas de embarazo.

Respecto a las tasas de ovulación se evidenció que con el citrato de clomifeno había 121 eventos en una población de 200 pacientes, mientras que con metformina hubo 91 eventos de 234 personas implicadas, con un RR 1,52 y un IC [1,25- 1,84] (31-32,35-36) (figura 2) demostrando que la metformina fue más efectiva que el citrato de clomifeno ya el que RR y el IC permitieron identificar que era estadísticamente significativo.

Citrato de clomifeno + metformina vs Citrato de clomifeno

En los artículos se evidenció que la combinación de metformina y Citrato de clomifeno permitió generar tasas de ovulación significativamente mayor ($P = 0,0016$); La tasa de embarazo fue del 8% con CC y 24% con metformina y CC; La tasa ovulatoria y la tasa de embarazo con la combinación de metformina y CC se encontró que era más alta en comparación con CC. La metformina aumentó la tasa ovulatoria en los fracasos con CC, lo que también implica mayor sensibilidad a CC. A partir de esto, se puede inferir que la combinación de metformina Y clomifeno resultaron en mayores tasas de ovulación, estadísticamente significativa en una dosis de 100 y 150 mg de CC ($P = 0,046$ y $0,038$, respectivamente ; Por lo tanto, se puede inferir que en las personas que reciban CC Solo se generara una tasa ovulatoria del 52% la cual sólo puede lograrse con 150 mg de la dosis del medicamento y el embarazo ocurre en un período posterior, es decir, durante la tercera y posteriores dosis de 150 mg, muy probablemente después de un período de sensibilización a esa dosis particular. Además, la Metformina mejoró significativamente la tasa ovulatoria en primer curso de 150 mg en sí (lo que implica un aumento de la sensibilidad a CC) y también la tasa de embarazo,

aunque no estadísticamente significativo (34).

Observando los resultados encontrados en el meta- análisis de los artículos se evidencio que la tasa de embarazos con la combinación de los medicamentos aumento en 113 de eventos del total de la población que fue 394 a diferencia del citrato de clomifeno donde hubo un aumento de la tasa de 110 eventos sobre el total de pacientes que fueron de 405 con un RR de 1,30 con un IC [1,03- 1,45] (figura 4) (30,32-33,35-36).

La tasa de ovulación utilizando la combinación farmacológica fue de 73 eventos con respecto al total de los pacientes estudiados los cuales fueron 97 a diferencia del citrato de clomifeno en los cuales la tasa de ovulación fue de 64 sobre el total de 106 casos con un RR 1,25 IC [1,03- 1,51] (figura 5) (32, 35-36)

Con respecto a los siguientes grupos de artículos analizados cabe aclarar que en los estudios se empleó otro método para evaluar la tasa de ovulación y de embarazos en las pacientes con síndrome de ovarios poliquístico, el cual consistió en administrar los medicamentos en un intervalo de tiempo específico, empezando con una dosis baja del medicamento hasta llegar a una dosis máxima de este; luego se compararon los resultados encontrados según la dosificación de cada ciclo. (Tabla 4)

Citrato de clomifeno vs metformina con dosificación por ciclos

La tasa de ovulación aumento con la administración de citrato de clomifeno en 810 de los eventos con respecto a 1163 del total comparado con la metformina donde había 125 eventos de 1224 de los casos con un RR 1,49 IC [1,36 - 1,63]. (figura 3) (30, 37), demostrando que era estadísticamente significativo en aumento de las tasas de ovulación con la administración del citrato de clomifeno a comparación de la metformina, pero cabe aclarar que para se tuvo en cuenta que para esto se necesitaban dosis por ciclos , donde el pico máximo de aproximadamente 150 mg de citrato de clomifeno y 100 mg de metformina lo cual le permitía potencializar la acción de inducción ovulatoria al citrato de clomifeno y de esta manera aumentar las tasas de embarazo

Los artículos evidenciaron que la combinación de metformina y Citrato de clomifeno permitió generar tasas de ovulación significativamente mayor ($P = 0,0016$); A partir de esto, se puede inferir que la combinación de metformina Y clomifeno resultaron en mayores tasas de ovulación, estadísticamente significativa en una dosis de 100 y 150 mg de CC ($P = 0,046$ y $0,038$, respectivamente ; Por lo tanto, se puede deducir que en sujetos que reciben CC Solo se generara una tasa ovulatoria del 52% la cual sólo puede lograrse con 150 mg de la dosis del medicamento y el embarazo ocurre en un período posterior, es decir, durante la Tercera y posteriores dosis de 150 mg, muy probablemente después de Un período de sensibilización a esa dosis particular. Además de Metformina mejoró significativamente la tasa ovulatoria en primer curso de 150 mg en sí (lo que implica un aumento de la sensibilidad a CC) y también la tasa de embarazo, aunque no estadísticamente Significado (34)

En otros resultados se evidencio que la metformina a dosis altas fue bien tolerada y no hubo abandonos por intolerancia. La tasa de ovulación en las mujeres tomando CC solo y la combinación de CC y metformina fue de 59% y 66.6%, respectivamente. Ambos fueron estadísticamente significativos cuando se compararon la tasa de ovulación del 24% en el grupo de metformina (odds ratio [95% intervalo de confianza] para CC y la combinación fue 4.63 [1.73-12.37] y 6.98 [2.53-19.32], respectivamente). Adicionar metformina a CC permitiría un incremento en las tasas de natalidad, potencializando su acción.

Citrato de clomifeno + metformina vs Citrato de clomifeno con dosificación por ciclo

La tasa de ovulación aumento con la administración de la combinación en 640 del total de la población que fue de 1051 en comparación del citrato de clomífero donde hubo 519 eventos de 1034 de la población estudiada con un RR 1,27 IC [1,17- 1,37] (figura 6) (30, 34)

Citrato de clomifeno + Metformina vs Metformina

Con respecto a los resultados encontrados con la administración de la

combinación de citrato de clomifeno y metformina VS metformina sola se encontró que la tasa de ovulación aumento con la combinación en 73 pacientes de un total de 97 a diferencia de la metformina que fue de 47 pacientes por los 98 en total dando un RR de 1,57 y un IC [1,25-1,98] (figura 8), (32,35-36) y la tasa de embarazo aumento con la combinación en 113 pacientes de un total de 394 a diferencia de con la administración de metformina que fue de 57 pacientes por un total de 396 con un RR de 1,99 y un IC [1,51 - 2,54] (figura 7)(30,33, 35-36)

La tasa de ovulación fue significativamente alta en el grupo al que se le administró la combinación de ambos fármacos en comparación a los dos grupos que solo obtuvo solo uno (Metformina o Citrato de Clomifeno), encontrándose un valor de p no significativo ($P < 0.001$ para la comparación de clomifeno y el grupo de ambos fármacos con metformina) (30)

La tasa de ovulación en las mujeres tomando CC solo y la combinación de CC y metformina fue de 59% y 66.6%, respectivamente. Ambos fueron estadísticamente significativos cuando se compararon la tasa de ovulación del 24% en el grupo de metformina (odds ratio [95% intervalo de confianza] para CC y la combinación fue 4.63 [1.73-12.37] y 6.98 [2.53-19.32], respectivamente). Adicionar metformina a CC mejoró la tasa de ovulación, aunque estadísticamente el incremento no es tan significativo cuando se compara con CC ($P = .74$). La tasa de embarazo fue más alta en el grupo de la combinación (21.1%) comparado con el de CC (15.4%) y metformina (7.9%), aunque estadísticamente la diferencia no fue significativa. (32)

6. DISCUSIÓN

Esta revisión sistemática de la literatura buscó evidencia sobre la efectividad de la Metformina, el Citrato de Clomifeno y la combinación de ambos en el tratamiento de las mujeres con Síndrome de Ovarios Poliquístico con el principal objetivo de determinar cuál de las tres estrategias empleadas es más efectiva tomando como desenlaces de interés la tasa de embarazos y de ovulaciones en mujeres en edad reproductiva. El resultado de este metaanálisis demuestra que el tratamiento más efectivo es la combinación de citrato de clomifeno mas metformina, que cada uno de ellos de manera independiente.

Es importante tener en cuenta que al comparar de manera independiente los medicamentos, de acuerdo a los resultados que se obtuvieron en los diferentes estudios de referencia en los que la intervención con los medicamentos fueron con dosis estandarizadas, es que con el citrato de clomifeno se obtuvieron mejores resultados que la metformina, debido a su acción antiestrogénica, ya que desplaza al estrógeno endógeno de su receptor, bloquea la retroalimentación o “feed-back” e incrementa la secreción de la hormona GnRH y a su vez de FSH y LH. Como consecuencia va a haber un efecto secundario sobre la ovulación ya que se estimula el crecimiento folicular.

De acuerdo a lo dicho con respecto a que el citrato de clomifeno tiene mayor efecto en las tasas evaluadas anteriormente, cuando se usa de manera individual, cabe destacar que, con el uso de la metformina, esta última potencializa el efecto del Citrato y por ende se logra mayor efecto en las tasas de embarazo en mujeres con infertilidad y SOP.

Las tasas evaluadas mejoran con el uso en conjunto de citrato de Clomifeno y metformina, ya que se trata de mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico y dentro de las causas de esta patología existe una teoría que es la resistencia a la insulina y por ende hiperinsulinismo que lleva finalmente a el reclutamiento de folículos y permite la hiperestimulación ovárica. Al adicionar la metformina en el tratamiento, esta tiene su efecto principal en el hígado inhibiendo la gluconeogénesis, disminuyendo así la producción de glucosa hepática y reestableciendo la sensibilidad periférica a la insulina incrementando la captación de glucosa por parte de los tejidos insulino dependientes que es mediada por la insulina, justificando así el aumento en los resultados obtenidos en cuanto a la inducción de la ovulación y del embarazo.

En algunos estudios la intervención con los medicamentos fue durante ciclos, evaluaron las mismas tasas, pero se utilizó una dosis farmacológica que fue de 150 mg para Citrato de Clomifeno y 100 mg de Metformina teniendo en cuenta que a partir de la tercera dosis es que se pudieron obtener resultados, sin embargo, estos también fueron que la combinación de ambos medicamentos tenía mayor efectividad en cuanto a las tasas de ovulación y de embarazo que de manera individual.

La limitación que se presentó en el metaanálisis fue que no encontramos suficientes estudios hasta la fecha como para comprobar que efectivamente la combinación de citrato de clomifeno y metformina es la mejor opción de tratamiento para las mujeres con Síndrome de Ovarios Poliquísticos con el deseo de quedar embarazadas.

7. CONCLUSIÓN

El resultado de este metaanálisis demuestra que el tratamiento más efectivo es la combinación de citrato de clomifeno más metformina, que cada uno de ellos de manera independiente.

Es importante resaltar que el Citrato de Clomifeno tiene ventaja frente a la metformina cuando se utilizan de manera individual sin embargo cuando se utiliza el Citrato de clomifeno con la Metformina, esta última potencializa los efectos del Citrato y genera mayor impacto en la tasa de embarazos en mujeres con dicha patología.

8. ANEXOS:

FIGURA 1: Tasa de embarazo Citrato de clomifeno Vs Metformina

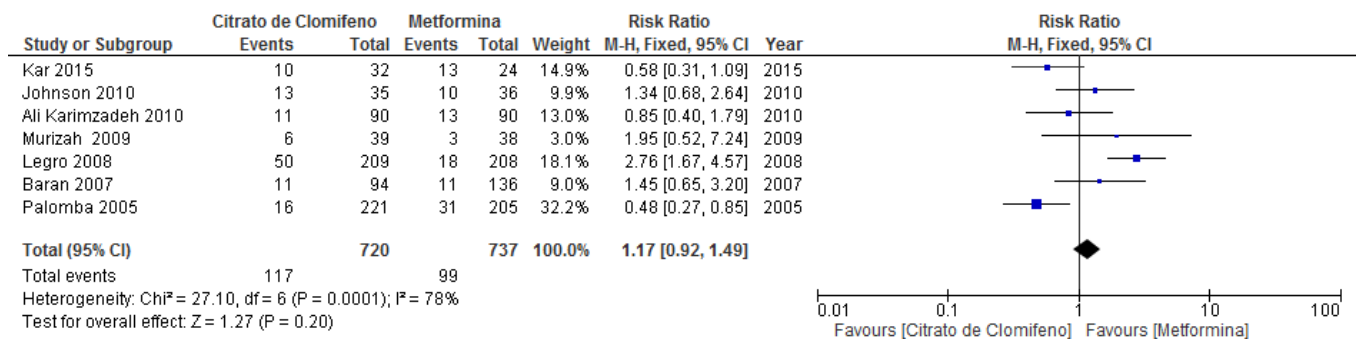


FIGURA 2: Tasa de ovulación Citrato de clomifeno Vs Metformina

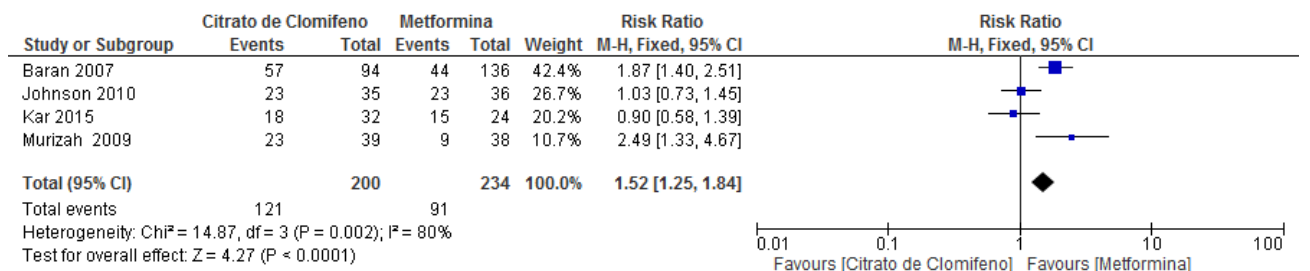


FIGURA 3: Tasa de ovulación con Citrato de clomifeno Vs Metformina (administrado en ciclos).

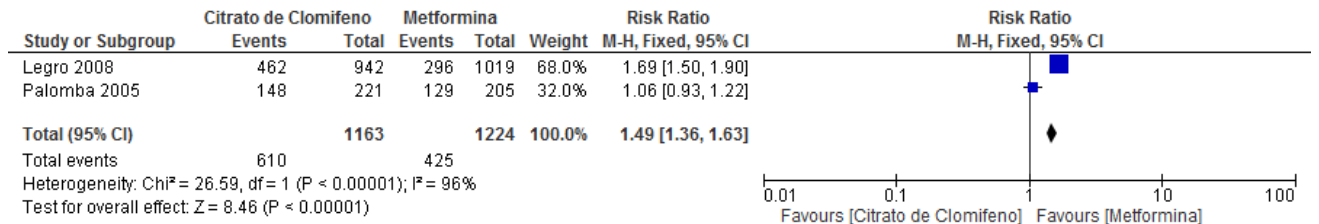


FIGURA 4: Tasa de embarazo Citrato de clomifeno + Metformina Vs Citrato de clomifeno

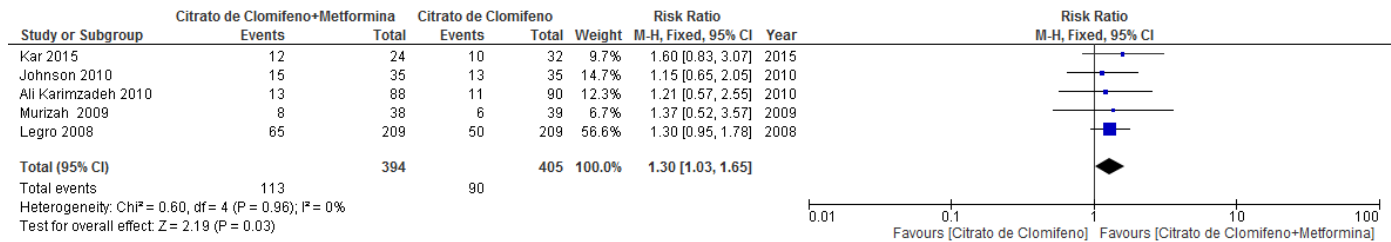


FIGURA 5: Tasa de ovulación Citrato de clomifeno + Metformina Vs Citrato de clomifeno

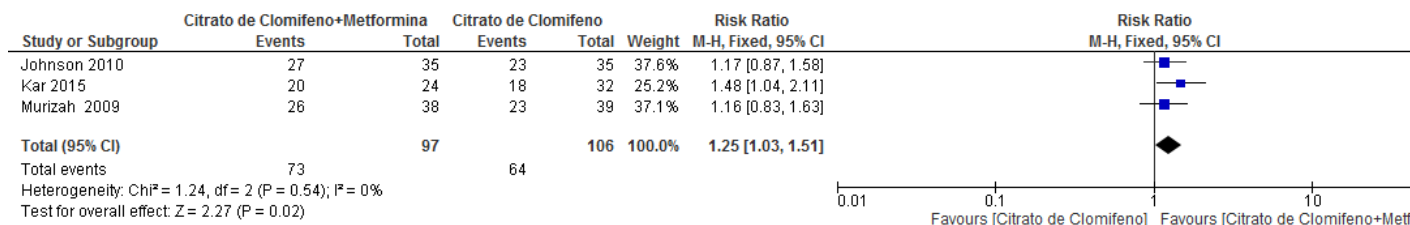


FIGURA 6: Tasa de ovulación Citrato de clomifeno + Metformina Vs Citrato de clomifeno (administrado en ciclos).

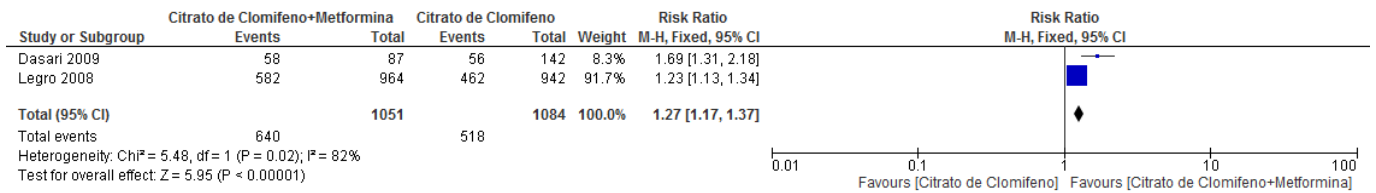


FIGURA 7: Tasa de embarazo Citrato de clomifeno + Metformina Vs Metformina

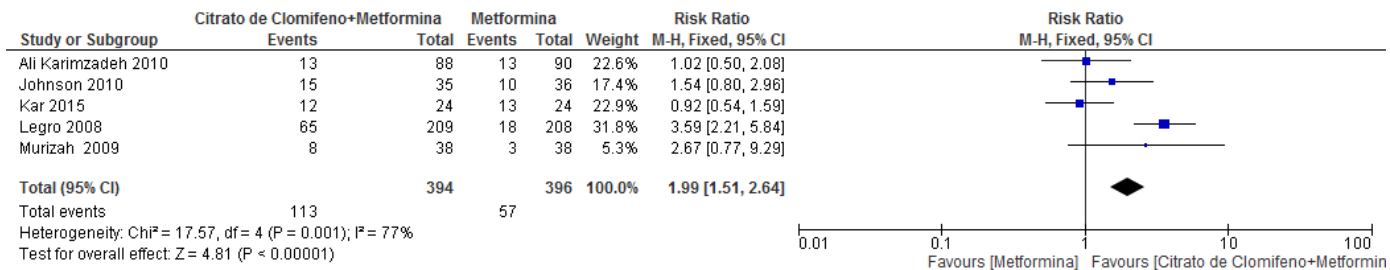


FIGURA 8: Tasa de ovulación Citrato de clomifeno + Metformina Vs Metformina

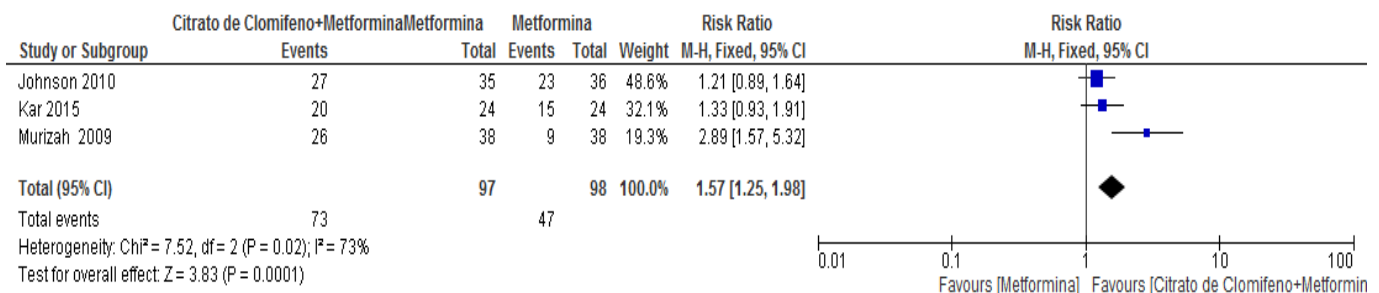


TABLA 1: CRITERIOS DE SELECCIÓN

	INCLUSIÓN	EXCLUSIÓN
POBLACIÓN	Mujeres en edad reproductiva con infertilidad por Síndrome de ovario poliquístico y que reciban tratamiento con citrato de clomifeno, metformina o ambos para lograr el embarazo.	1. Mujeres que no estén en edad reproductiva 2. Mujeres en edad reproductiva sin infertilidad asociado a Síndrome de ovario poliquístico.
INTERVENCIÓN	Citrato de clomifeno, metformina o ambos.	No intervención o cualquiera diferente a citrato de clomifeno, metformina o ambos.
COMPARACIÓN	Eficacia de citrato de clomifeno, metformina o ambos.	No intervención o cualquiera diferente a citrato de clomifeno, metformina o ambos.

DESENLACES/OUTCOMES	Primario: Tasa de nacidos vivos y de ovulación Secundarios: tasa de abortos, tasa de eventos adversos,	Ninguno
TIPO DE ESTUDIO	Revisión sistemática y ensayo clínico aleatorizado.	Cualquier estudio que no sea ensayo clínico aleatorizado.

TABLA 2: DESCRIPCIÓN DE LOS ARTÍCULOS INCLUIDOS EN LA REVISIÓN SISTEMÁTICA: EFICACIA DEL CITRATO DE CLOMIFENO, METFORMINA Y LA COMBINACIÓN DE AMBOS FÁRMACOS COMO TRATAMIENTO DE INFERTILIDAD EN MUJERES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO.

TITULO	AUTOR	METFOR MINA	CITRATO DE CLOMIFEN O	METFORMI NA + CC	METFOR MINA	CITRATO DE CLOMIFENO	MEFORMIN A + CC
Clomiphene, Metformin, or Both for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome	Legro 2007	296/1019	462/942	582/964	18/208	50/209	65/209
Comparison of metformin and clomiphene citrate therapy for induction of ovulation in the polycystic ovary syndrome.	Baran 2010	44/136	57/94	SD	11/136	11/94	SD
Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for first-line ovulation induction, achievement if pregnancy, and live birth in Asian women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial	Zain 2009	9/38	23/39	26/38	3/38	6/39	8/38
An assessment of lifestyle modification versus medical treatment with clomiphene citrate,	Ali Karimzade	SD	SD	SD	13/90	11/90	13/88

metformin, and clomiphene citrate-metformin in patients with polycystic ovary syndrome	h 2010						
The efficacy of metformin and clomiphene citrate combination compared with clomiphene citrate alone for ovulation induction in infertile patients with PCOS	Dasari 2009	SD	56/142	58/87	SD	2/24	4/16
Clomiphene citrate, metformin or a combination of both as the first line ovulation induction drug for Asian Indian women with polycystic ovarian syndrome: A randomized controlled trial	Kar 2015	15/24	18/32	20/24	13/24	10/32	12/24
PCOSMIC: a multi-centre randomized trial in women with Polycystic Ovary Syndrome evaluating Metformin for Infertility with Clomiphene	Johnson 2010	23/36	23/35	27/35	10/36	13/35	15/35
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	Palomba 2005	129/205	148/221	SD	31/205	16/221	SD

polycystic ovary syndrome.							
----------------------------	--	--	--	--	--	--	--

*SD: sin dato

TABLA 3: FLUJO DE LA BÚSQUEDA, TAMIZACIÓN Y SELECCIÓN DE EVIDENCIA (BÚSQUEDA DE NOVO)

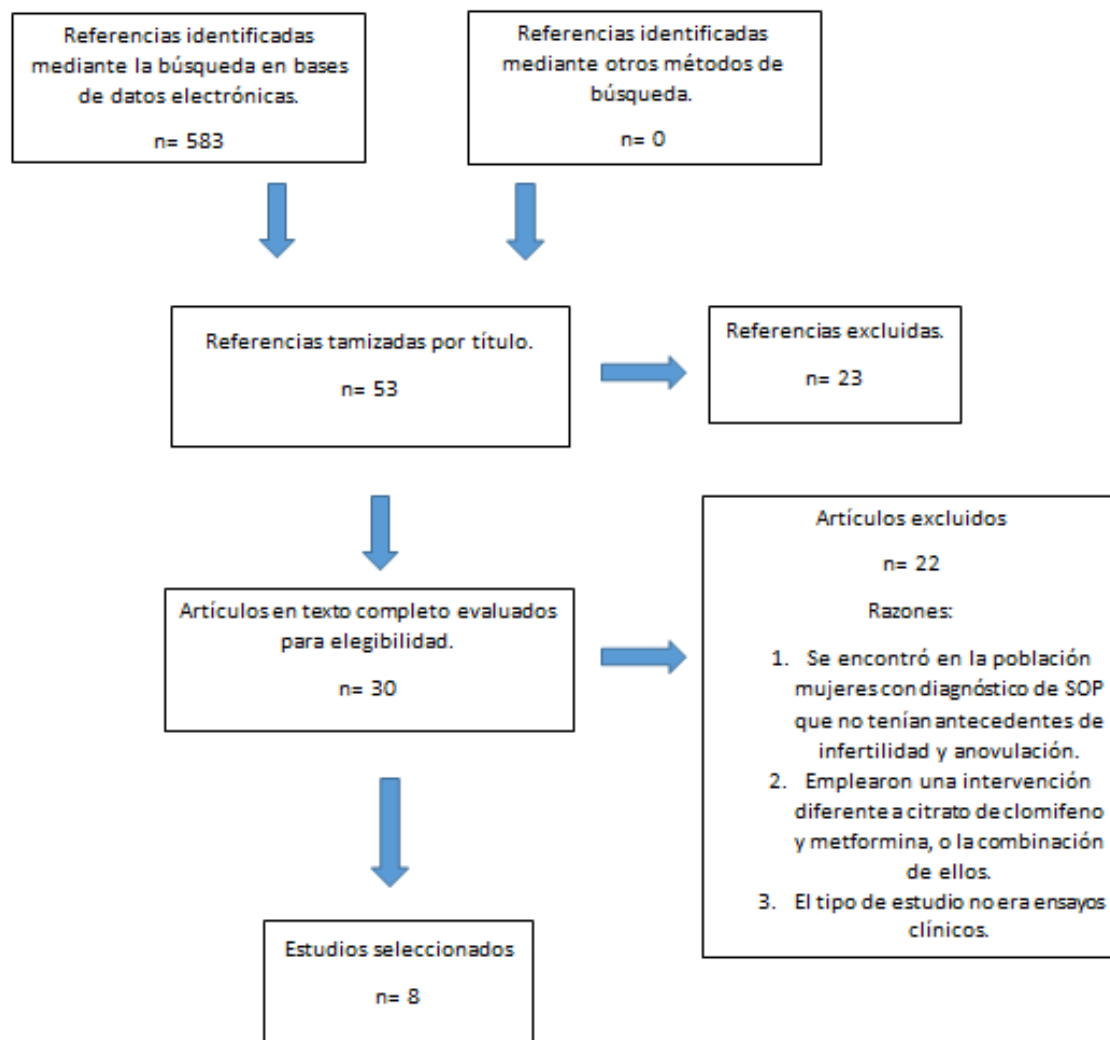


TABLA 4: TABLA DE LOS CICLOS DE LAS DOSIS DE CITRATO DE CLOMIFENO Y METFORMINA.

		VARIABLES					
		OVULACION			EMBARAZO		
		TOTAL, CICLOS			TOTAL, CICLOS		
TÍTULO	AUTOR	METFORMINA	CC	METFORMINA + CC	METFORMINA	CC	METFORMINA + CC
The efficacy of metformin and clomiphene citrate combination compared with clomiphene citrate alone for ovulation induction in infertile patients with PCOS	Dasari	SD	56/142	87/58	SD	SD	SD
Prospective parallel randomized, double-blind, double-dummy controlled clinical trial	Palomba	129/205	148/221	SD	31/205	16/221	SD

comparing clomiphene citrate and metformin as the first-line treatment for ovulation induction in nonobese anovulatory women with polycystic ovary syndrome.							
Comparison of metformin and clomiphene citrate therapy for induction of ovulation in the polycystic ovary syndrome	Baran	44/136	57/94	SD	11/136	11/94	SD

***SD: SIN DATOS**

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Medicine*. 2010;8(1):41.
2. Teresa Sir P, Jessica Preisler R, Amiram Magendzo N. Síndrome de ovario poliquístico. diagnóstico y manejo. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2013;24(5):818-826.
3. Síndrome de Ovario Poliquístico: SOP e infertilidad [Internet]. *Espanol.pregnancy-info.net*. 2016 [cited 12 June 2016]. Available from: http://espanol.pregnancy-info.net/sindrome_de_ovario_poliquistico.html
4. Azziz R, Crowley Jr W, Martin K. Epidemiology and pathogenesis of the polycystic ovary syndrome in adults. 2015
5. Rafael Silva V. Síndrome de ovario poliquístico e infertilidad. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2010;21(3):387-396
6. Brassard M, AinMelk Y, Baillargeon J. Basic Infertility Including Polycystic Ovary Syndrome. *Medical Clinics of North America*. 2008;92(5):1163-1192
7. Barbieri R, Ehrmann D, Crowley Jr W, Martin K. Treatment of polycystic ovary syndrome in adults. *Lietrature review*. 2016
8. Legro R, Brzyski R, Diamond M, Coutifaris C, Schlaff W, Casson P et al. Letrozole versus Clomiphene for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(2):119-129.
9. Legro R, Barnhart H, Schlaff W, Carr B, Diamond M, Carson S et al. Clomiphene, Metformin, or Both for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(6):551-566
10. López Iñiguez Á. Síndrome de ovario poliquístico. *Revista Médica MD*. 2010;1(6):11-18.
11. Duarte Maldonado P. Síndrome de ovarios poliquísticos [Internet]. *hvn.es*. 2014 [cited 12 June 2016]. Available from: http://www.hvn.es/servicios_asistenciales/ginecologia_y_obstetricia/figheros/actividad_docente_e_investigadora/clases_residentes/2014/clase201

[4_sindrome_ovario_poliquistico.pdf](#)

12. Aparcana RPacheco J. Síndrome de ovario poliquístico y el consenso de Róterdam. Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia. 2004;50(1):45-60.
13. Merino P, Schulin-Zeuthen C, Codner E. Diagnóstico del Síndrome de Ovario Poliquístico: nuevos fenotipos, nuevas incógnitas. Rev méd Chile. 2009;137(8):1071-1080.
14. Teresa Sir P, Jessica Preisler R, Amiram Magendzo N. Síndrome de ovario poliquístico. diagnóstico y manejo. Revista Médica Clínica Las Condes. 2013;24(5):818-826
15. Consenso sobre síndrome de ovario poliquistico [Internet]. fasgo.org.ar. 2011 [cited 12 June 2016]. Available from: http://www.fasgo.org.ar/archivos/consensos/ovario_poliq.pdf
16. Miechi L. SOP y metformina [Internet]. IDIM: Instituto de Diagnostico e investigaciones Metabolicas. 2014 [cited 12 June 2016]. Available from: <http://idim.com.ar/blog/wp-content/uploads/2014/08/MIECHI-sop-y-mettformina.pdf>
17. Norman R. Improving reproductive performance in overweight/obese women with effective weight management. Human Reproduction Update. 2004;10(3):267-280.
18. Brassard M, AinMelk Y, Baillargeon J. Basic Infertility Including Polycystic Ovary Syndrome. Medical Clinics of North America. 2008;92(5):1163-1192.
19. Barbieri R, Ehrmann D, Crowley Jr W, Martin K. Treatment of polycystic ovary syndrome in adults. Lietrature review. 2016
20. Kuohung W, Hornstein M, Barbieri R, Eckler K. Overview of treatment of female infertility. [Internet]. 2016 [cited 12 June 2016];. Available from: http://ezproxy.uninorte.edu.co:2827/contents/overview-of-treatment-of-female-infertility?source=search_result&search=Overview+of+treatment+of+female+infertility&selectedTitle=1~150
21. Fauser B, Barbieri R, Crowley Jr W, Martin K. Overview of ovulation

- induction. [Internet]. 2016 [cited 12 June 2016];. Available from: http://ezproxy.uninorte.edu.co:2827/contents/overview-of-ovulation-induction?source=search_result&search=Overview+of+ovulation+induction&selectedTitle=1~150
22. Goldberg J, Falcone T, Eckler K. Laparoscopic surgery for ovulation induction in polycystic ovary syndrome. 2015
23. Hornstein M, Gibbons W, Barbieri R, Eckler K. [Internet]. 2016 [cited 12 June 2016];. Available from: http://ezproxy.uninorte.edu.co:2827/contents/optimizing-natural-fertility-in-couples-planning-pregnancy?source=search_result&search=Optimizing+natural+fertility+in+couples+planning+pregnancy&selectedTitle=1~150
24. Legro R, Dodson W, Kunselman A, Stetter C, Kris-Etherton P, Williams N et al. Benefit of Delayed Fertility Therapy with Preconception Weight Loss over Immediate Therapy in Obese Women with PCOS. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;:jc.2016-1659.
25. Nieto RNottola N. Tratamiento del síndrome de ovario poliquístico: Cambio de estilo de vida: nutrición y ejercicio. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo* [Internet]. 2007 [cited 14 June 2016];5(3):48-52. Available from: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102007000300013
26. Warren M, Barbieri R, Crowlie Jr W, Martin K. Amenorrhea and infertility associated with exercise. 2014;.
27. Nieto RNottola N. Tratamiento del síndrome de ovario poliquístico: Cambio de estilo de vida: nutrición y ejercicio. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo* [Internet]. 2007 [cited 14 June 2016];5(3):48-52. Available from: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102007000300013
28. Tulandi T, Falcone T, Eckler K. Reproductive surgery for female infertility.

- [Internet]. 2016 [cited 12 June 2016];. Available from: http://ezproxy.uninorte.edu.co:2827/contents/reproductive-surgery-for-femaleinfertility?source=search_result&search=Reproductive+surgery+for+female+infertility&selectedTitle=30~150
29. Del Castillo Ortiz N. Síndrome de ovario poliquístico en mujeres con deseo reproductivo [Internet]. [hvn.es](http://www.hvn.es). 2010 [cited 12 June 2016]. Available from: http://www.hvn.es/servicios_asistenciales/ginecologia_y_obstetricia/figheros/clase_sop.pdf
 30. Legro R, Barnhart H, Schlaff W, Carr B, Diamond M, Carson S et al. Clomiphene, Metformin, or Both for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(6):551-566.
 31. Baran S, Api M, Goksedef B, Cetin A. Comparison of metformin and clomiphene citrate therapy for induction of ovulation in the polycystic ovary syndrome. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2010;282(4):439-443.
 32. Zain M, Jamaluddin R, Ibrahim A, Norman R. Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for first-line ovulation induction, achievement of pregnancy, and live birth in Asian women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Fertility and Sterility*. 2009;91(2):514-521.
 33. Karimzadeh M, Javedani M. An assessment of lifestyle modification versus medical treatment with clomiphene citrate, metformin, and clomiphene citrate–metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2010;94(1):216-220.
 34. Dasari P, Pranahita G. The efficacy of metformin and clomiphene citrate combination compared with clomiphene citrate alone for ovulation induction in infertile patients with PCOS. *Journal of Human Reproductive Sciences*. 2009;2(1):18.
 35. Kar S, Sanchita S. Clomiphene citrate, metformin or a combination of both as the first line ovulation induction drug for Asian Indian women with polycystic ovarian syndrome: A randomized controlled trial. *Journal of Human Reproductive Sciences*. 2015;8(4):197.

36. Johnson N, Stewart A, Falkiner J, Farquhar C, Milsom S, Singh V et al. PCOSMIC: a multi-centre randomized trial in women with PolyCystic Ovary Syndrome evaluating Metformin for Infertility with Clomiphene. *Human Reproduction*. 2010;25(7):1675-1683.
37. Palomba S, Orio F, Falbo A, Manguso F, Russo T, Cascella T 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(7):4068-4074.