



Mioinositol en combinación con D-chiro-inositol: resultados preliminares en el tratamiento de primera línea de pacientes con síndrome de ovario poliquístico

Carmona-Ruiz IO,¹ Saucedo-de-la-Llata E,² Moraga-Sánchez MR,³ Romeu-Sarrió A⁴

Resumen

OBJETIVO: evaluar el efecto de la combinación de mioinositol y D-chiro-inositol en el perfil metabólico y endocrino de mujeres con síndrome de ovario poliquístico.

MATERIALES Y MÉTODOS: estudio experimental, prospectivo y longitudinal efectuado en pacientes con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico (criterios de Rotterdam) sin tratamiento o intervención previa. Diariamente se administraron, por vía oral, 2000 mg de mioinositol y 400 mg de D-chiro-inositol, durante 90 días. Se evalúan y comparan el perfil clínico y metabólico de cada paciente antes y después de la intervención.

RESULTADOS: se estudiaron 61 pacientes con síndrome de ovario poliquístico, con una diferencia estadísticamente significativa en los valores de la escala Ferriman-Gallwey (6.06 ± 2.0 y 5.57 ± 1.1 ; $p = 0.003$ pre y postratamiento, respectivamente); volumen ovárico izquierdo (7.76 ± 3.2 y 7.18 ± 2.3 ; $p = 0.005$, pre y postratamiento, respectivamente). La cuenta de folículos antrales del ovario izquierdo fue de 10.65 ± 6.4 y 10.20 ± 5.7 ; $p=0.029$ pre y postratamiento, respectivamente. La cuenta de folículos antrales del ovario derecho fue: 12.11 ± 6.5 y 11.75 ± 6.1 ; $p=0.048$ pre y postratamiento, respectivamente. Hubo mejoría en los valores del HOMA (1.85 ± 1.0 y 1.67 ± 0.7 ; $p=0.015$ pre y postratamiento, respectivamente. En la proporción LH-FSH: 1.13 ± 0.8 y 0.99 ± 0.6 ; $p=0.018$ pre y postratamiento, respectivamente.

CONCLUSIÓN: los resultados del estudio muestran un efecto positivo de la administración combinada de mioinositol y D-chiro-inositol en el perfil clínico y metabólico de pacientes con síndrome de ovario poliquístico. La mejora en las concentraciones séricas de andrógenos, de la proporción LH-FSH y la regularización de los ciclos menstruales puede contribuir al aumento de la fertilidad en pacientes con síndrome de ovario poliquístico y factor ovárico.

PALABRAS CLAVE: síndrome de ovario poliquístico, inositol, síndrome de ovario poliquístico e inositol, tratamiento del síndrome de ovario poliquístico.

¹ Coordinador científico.

² Director.

³ Codirectora.

⁴ Coordinador clínico.

Clínica Imar, Murcia, España.

Recibido: septiembre 2016

Aceptado: enero 2017

Correspondencia

Dr. Israel Obed Carmona-Ruiz
israel.carmona@clinicaimar.com

Este artículo debe citarse como

Carmona-Ruiz IO, Saucedo-de-la-Llata E, Moraga-Sánchez MR, Romeu-Sarrió A. Mioinositol en combinación con D-chiro-inositol: resultados preliminares en el tratamiento de primera línea de pacientes con síndrome de ovario poliquístico. Ginecol Obstet Mex. 2017 mar;85(3):141-151.

Ginecol Obstet Mex. 2017 March;85(3):141-151.

Myoinositol plus D-chiro-inositol: Preliminary results as first line management in PCOS

Carmona-Ruiz IO,¹ Saucedo-de-la-Llata E,² Moraga-Sánchez MR,³ Romeu-Sarrió A⁴

Abstract

OBJECTIVE: To assess the effect of a combined therapy with myoinositol (MI) and D-chiro-inositol (DCI) in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) patients.

MATERIALS AND METHODS: An experimental, prospective, longitudinal study. It includes patients with PCOS diagnostic (by Rotterdam criteria) that have not received any form of therapy or management for the syndrome. All patients received an oral daily administration of MI and DCI for 90 days. Clinic and metabolic profiles are assessed pre and posttreatment.

RESULTS: Sixty-one patients are included and we observed an improvement in Ferriman-Gallwey scale (6.06 ± 2.0 y 5.57 ± 1.1 ; $p=0.003$, pre-and posttreatment, respectively); left ovary volume (7.76 ± 3.2 y 7.18 ± 2.3 ; $p=0.005$, pre and posttreatment, respectively). Left ovary antral follicle count (10.65 ± 6.4 y 10.20 ± 5.7 ; $p=0.029$, pre and posttreatment, respectively) and right ovary antral follicle count (12.11 ± 6.5 y 11.75 ± 6.1 , $p=0.048$, pre and posttreatment, respectively). There is also an improvement in HOMA (1.85 ± 1.0 y 1.67 ± 0.7 , $p=0.015$, pre and posttreatment, respectively) and LH/FSH ratio (1.13 ± 0.8 y 0.99 ± 0.6 , $p=0.018$ pre and post treatment, respectively).

CONCLUSION: We observed a positive effect with the combined administration of MI and DCI in clinic and metabolic profile of PCOS patients. Improvement in androgen profile, LH/FSH ratio and restoring menstrual cycles, may have a positive effect over the infertility caused by an anovulatory factor.

KEY WORDS: Polycystic ovary syndrome; PCOS; Inositol; PCOS treatment; PCOS inositol treatment

¹ Coordinador científico.

² Director.

³ Codirectora.

⁴ Coordinador clínico.

Clínica Imar, Murcia, España.

Correspondence

Dr. Israel Obed Carmona-Ruiz
israel.carmona@clinicaimar.com

ANTECEDENTES

El síndrome de ovario poliquístico es uno de los trastornos gineco-endocrinos más frecuentes y con múltiples complicaciones a corto y largo plazo.¹⁻⁴ Es una de las causas más comunes de hiperandrogenismo y

anovulación, que se refleja en hirsutismo, acné, alteraciones menstruales e infertilidad;³ incrementa el riesgo de síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular.⁵ La prevalencia varía de 4 a 26%, según diferentes autores, poblaciones y criterios diagnósticos.⁶⁻¹¹



Su patogénesis sigue sin conocerse. En la última década se ha acumulado evidencia que apoya un papel central de la resistencia a la insulina o la hiperinsulinemia compensatoria como principal defecto.¹²⁻¹³ La hiperinsulinemia se inicia en alrededor de 80% de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico y obesidad y en 30 a 40% de mujeres delgadas con diagnóstico del síndrome.¹⁴⁻¹⁵

También se ha demostrado que la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia contribuyen, directa e indirectamente, al hiperandrogenismo.¹⁶⁻¹⁷ La insulina estimula directamente a las células de la teca del ovario para producir andrógenos e inhibir la síntesis hepática de proteína fijadora de hormonas sexuales (SHBG), lo que indirectamente incrementa las concentraciones circulantes de andrógenos libres.

La resistencia a la insulina, observada en pacientes con síndrome de ovario poliquístico, predispone a la diabetes mellitus tipo 2, sobre todo si coexiste obesidad y antecedentes familiares de diabetes.¹⁸ Esto ha llevado a proponer que los compuestos sensibilizantes a la insulina, como la metformina, se indiquen como tratamiento de la hiperinsulinemia asociada con síndrome de ovario poliquístico.^{13,19,20} Estos fármacos pueden originar efectos adversos gastrointestinales que dificultan su consumo rutinario.

En este contexto, un compuesto de la familia de los azúcares (inositol) puede tener participación en el tratamiento de pacientes con síndrome de ovario poliquístico debido a sus efectos en el metabolismo de la glucosa.

La evidencia sugiere que la deficiencia de inositol (que actúa como segundo mensajero para la acción de la insulina) puede estar ligada a la resistencia a la insulina.²¹ En la bibliografía se señala que en las mujeres con síndrome de ovario poliquístico los genes involucrados en

la vía de captación de glucosa están regulados negativamente en el ovario²² y puesto que dos de los esteroisómeros actualmente usados del inositol, mioinositol y D-chiro-inositol (DCI), tienen una acción similar a la insulina *in vivo*,²³ pueden tener participación en el tratamiento de pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

Ambos esteroisómeros se han estudiado, en mayor o menor medida, y la evidencia demuestra que pueden tener participación importante en el área ginecológica, la función reproductiva y la fertilidad.²⁴ Hace poco se inició la comercialización de preparaciones que combinan ambos compuestos con la finalidad de beneficiarse de las ventajas propias de los dos esteroisómeros. El objetivo de esta investigación consiste en evaluar el efecto en el perfil metabólico y endocrino de pacientes con síndrome de ovario poliquístico con la monoterapia de inositol y D-chiro-inositol combinados.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio experimental, prospectivo y longitudinal al que se incluyeron pacientes con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico, con vida sexual activa y que otorgaron su consentimiento para participar. Se confirmó que las pacientes no hubieran tomado medicación hormonal por lo menos tres meses antes del ingreso al estudio y que no hubieran sido objeto de otras opciones de tratamiento médico o modificaciones en el estilo de vida. Los criterios diagnósticos de síndrome de ovario poliquístico se consideran según Rotterdam.²⁵⁻²⁶

Cada criterio se definió como sigue:

Hiperandrogenismo clínico: una calificación en la escala Ferriman Gallwey (FG) de ≥ 6 sin importar la existencia o no de acné-alopecia.

Hiperandrogenismo bioquímico (hiperandrogenemia): testosterona total (tT) o índice de andrógenos libres (FAI) que exceda el percentil 95 de mujeres sanas, no hirsutas, eumenorreicas sin síndrome de ovario poliquístico en población española. Específicamente, los límites normales para testosterona total y andrógenos libres son 54.7 ng/dL, y 4.94, respectivamente.

Oligo o anovulación: ciclos menstruales más o menos mayores de 35 días.

Morfología de ovario poliquístico (PCOM): más de 19 folículos antrales en uno o ambos ovarios o volumen ovárico mayor de 10 mL.²⁷

Exclusión de otras enfermedades: para descartar otras enfermedades que produzcan oligoanovulación se evaluaron las concentraciones de hormona estimulante de tiroides²⁸ y prolactina. Las concentraciones de 17-OH progesterona se estudiaron para excluir hiperplasia suprarrenal congénita no clásica (NCAH).

Las mujeres fueron invitadas a participar a través de ginecólogos de primer contacto, a partir del establecimiento del diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico. Todas las participantes firmaron un consentimiento informado y recibieron una evaluación médica, ecografía transvaginal y análisis de sangre en dos ocasiones.

Las mujeres recibieron la administración diaria oral de un preparado comercial (Soniase®, Adamed Laboratorios, S.L.U.) con mioinositol (2000 mg) y D-chiro-inositol (400 mg), además de ácido fólico (400 mcg) y manganeso (10 mg), durante tres meses. Todas las mujeres se evaluaron en dos ocasiones: al primer contacto y tres meses después del tratamiento.

Se utilizó el programa de cómputo IBM SPSS Statistics versión 21st para OSX (Mac). Para las características generales se hizo estadística des-

criptiva y para la comparación de las variables pre y postratamiento: t de Student pareada en variables continuas y Fisher en variables categóricas.

RESULTADOS

Las características generales de las pacientes se describen en el Cuadro 1. Como datos interesantes destaca que la prevalencia de ciclos menstruales irregulares es de 75.4%, poco más de la mitad de las pacientes tenían sobrepeso u obesidad (50.8%) y 37.7% refirieron infertilidad de tipo anovulatorio.

En el Cuadro 2 se enumeran las características clínicas de las pacientes antes y después del tratamiento. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en todos los parámetros; sin embargo, los más significativos se debieron a que el intervalo de confianza no cruzó la unidad: escala Ferriman-Gallwey (6.06 ± 2.0 y 5.57 ± 1.1 , $p=0.003$; IC95%: 0.169-0.814 pre y postratamiento, respectivamente), el volumen ovárico izquierdo (7.76 ± 3.2 y 7.18 ± 2.3 ; $p=0.005$; IC95%: 0.187-0.982 pre y postratamiento, respectivamente), la cuenta de folículos antrales del ovario izquierdo (10.65 ± 6.4 y 10.20 ± 5.7 , $p=0.029$; IC95%: 0.047-0.861 pre y postratamiento, respectivamente) y la cuenta de folículos antrales del ovario derecho (12.11 ± 6.5 y 11.75 ± 6.1 , $p=0.048$; IC95%: 0.004-0.723 pre y postratamiento, respectivamente).

Las características metabólicas de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico antes y después del tratamiento se muestran en el Cuadro 3. Se destacan los valores del HOMA -para evaluar la resistencia a la insulina- (1.85 ± 1.0 y 1.67 ± 0.7 , $p = 0.015$; IC95%: 0.038-0.326 pre y postratamiento respectivamente) y de la proporción LH-FSH (1.13 ± 0.8 y 0.99 ± 0.6 , $p = 0.018$; IC95%: 0.023-0.242 pre y postratamiento, respectivamente).



Cuadro 1. Características generales de pacientes con síndrome de ovario poliquístico

n	61
Edad	30.78 ± 4.52
Ciclos menstruales (%)	Regular 15 (24.6)
	Irregular 46 (75.4)
IMC	25.75 ± 5.79
Sobrepeso-obesidad	31 (50.8)
Escala Ferriman-Gallwey	6.06 ± 2.18
Infertilidad (%)	23 (37.7)

Previo al tratamiento, 75.4% de las pacientes tuvieron oligoamenorrea, posterior al mismo, solo 26.2% continuaron con alteraciones menstruales ($p=0.001$) (Cuadro 4). Además, de las 61 pacientes incluidas, 23 refirieron infertilidad de tipo anovulatorio, posterior al tratamiento, y a manera de seguimiento, 8 mujeres lograron el embarazo clínico sin ningún apoyo o algún tratamiento de reproducción asistida (Cuadro 4).

DISCUSIÓN

La resistencia a la insulina y el síndrome metabólico se asocian con síndrome de ovario poliquístico, con una prevalencia de entre 50 y

80%, dependiendo de los criterios diagnósticos y la población estudiada.^{29,30} La evidencia muestra una estrecha asociación entre la resistencia a la insulina y la disfunción ovárica, pues prácticamente todas las formas monogénicas de una resistencia a la insulina severa se manifiestan con disfunción ovárica.³¹

Es una teoría aceptada que la resistencia a la insulina del síndrome de ovario poliquístico se caracteriza por una sensibilidad selectiva a la insulina, donde algunos tejidos son altamente resistentes (hígado, músculo esquelético) y otros sensibles (adrenales y ovario); por lo tanto, estos últimos reaccionan a las altas concentraciones de insulina circulante mientras que se observan defectos selectivos en la acción metabólica de la insulina en el resto del cuerpo.^{32,33} En los tejidos afectados, las vías metabólicas casi siempre son resistentes a la estimulación de la insulina, pero las vías mitógenas o esteroidogénicas no lo son.³⁴

Desde que se estableció la relación entre las alteraciones en la señalización de la insulina y el síndrome de ovario poliquístico, se han utilizado diferentes fármacos antidiabéticos e insulino-sensibilizantes, incluidos la metformina y las tiazolidinedionas.²⁴ No obstante, aunque

Cuadro 2. Características clínicas de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico antes y después del tratamiento

Características clínicas	Pretratamiento	Posttratamiento	p	IC95%
IMC	25.75 ± 5.7	24.67 ± 4.5	0.001	0.621 1.539
Cintura	86.31 ± 11.2	83.58 ± 9.2	0.005	0.883 4.565
Escala FG	6.06 ± 2.0	5.57 ± 1.1	0.003	0.169 0.814
Volumen OI	7.76 ± 3.2	7.18 ± 2.3	0.005	0.187 0.982
CFA OI	10.65 ± 6.4	10.20 ± 5.7	0.029	0.047 0.861
Volumen OD	9.45 ± 3.6	8.55 ± 3.1	0.001	0.463 1.345
CFA OD	12.11 ± 6.5	11.75 ± 6.1	0.048	0.004 0.723

IMC: índice de masa corporal

Escala FG: Escala Ferriman-Gallwey

OI: Ovario izquierdo

OD: Ovario derecho

CFA: Cuenta de folículos antrales

Significación estadística: $p<0.05$

Cuadro 3. Características metabólicas de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico antes y después del tratamiento

Características metabólicas	Pretratamiento	Postratamiento	p	IC95%
HOMA-IR	1.85 ± 1.0	1.67 ± 0.7	0.015	0.038 0.326
Colesterol total	183.9 ± 36.7	180.1 ± 31.9	0.017	0.714 6.740
HDL	67.06 ± 16.6	67.90 ± 15.6	0.009	-1.462 -0.216
TGO	88.3 ± 52.7	82.2 ± 31.3	0.133	-1.909 14.00
Testosterona total	0.52 ± 0.5	0.44 ± 0.2	0.140	-0.273 0.189
SHBG	94.2 ± 61.7	98.8 ± 57.4	0.024	-8.590 -0.641
FAI	2.38 ± 2.1	12.92 ± 1.6	0.068	-0.374 0.952
Proporción LH/FSH	1.13 ± 0.8	0.99 ± 0.6	0.018	0.023 0.242

Cuadro 4. Características del ciclo menstrual e infertilidad de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico antes y después del tratamiento

Características clínicas	Pretratamiento	Postratamiento	p
Oligo-amenorrea	75.4% (46/61)	26.2% (13/61)	<0.001
Infertilidad	23	15	NA

Significación estadística: p<0.05

la metformina ha demostrado, a corto plazo, contrarrestar el hiperandrogenismo en mujeres con síndrome de ovario poliquístico, obesidad e insulino-resistencia,³⁵ los resultados son controvertidos porque señalan su pobre eficacia en pacientes con síndrome de ovario poliquístico delgadas y sin resistencia a la insulina.³⁶ Además, la metformina tiene un efecto negativo en el número de folículos y su calidad.³⁷

Otro punto negativo de la metformina y las tiazolidinedionas son sus efectos adversos: síntomas gastrointestinales, complicaciones metabólicas, retención de líquidos, incremento del índice de masa corporal (IMC), enfermedad coronaria y cáncer de vejiga.^{38,39}

El inositol actúa como segundo mensajero para la insulina y sus dos esteroisómeros más abundantes son mioinositol (MI) y D-chiro-inositol (DCI). Aunque tienen diferentes funciones metabólicas, ambos son mediadores de la acción de la insulina dentro de la célula.²⁴

Nestler y su grupo⁴⁰ publicaron resultados prometedores acerca del D-chiro-inositol en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. Prescribieron dosis de 1200 mg diarios de D-chiro-inositol durante seis a ocho semanas a mujeres obesas con síndrome de ovario poliquístico y observaron una mejoría en la función ovular, disminución de las concentraciones séricas de andrógenos, tensión arterial y concentraciones plasmáticas de triglicéridos al compararlo con placebo.⁴⁰

En otro estudio efectuado por Luorno y colaboradores⁴¹ se administraron 600 mg diarios de D-chiro-inositol a mujeres delgadas, con síndrome de ovario poliquístico, y concluyeron que el D-chiro-inositol disminuye las concentraciones circulantes de insulina, la concentración de andrógenos séricos y algunas de las alteraciones del síndrome metabólico al compararse con placebo. No obstante, Cheang y sus coautores⁴² no encontraron diferencia alguna cuando se indicaron dosis mayores de D-chiro-inositol,



lo que sugiere que la liberación alterada de D-chiro-inositol en su población de estudio pudo representar un defecto funcional, más que una deficiencia nutricional del substrato.

Por su parte, Chiu y su grupo⁴³ prescribieron mioinositol a pacientes de fecundación in vitro (IVF). El estudio reportó concentraciones elevadas de inositol en el suero de pacientes con embarazos por fecundación in vitro exitosos, lo que indica un posible papel del inositol en la etapa temprana de la fecundación in vitro como en el mantenimiento del desarrollo normal del embrión.⁴³ Este grupo también examinó si el contenido del mioinositol en el líquido folicular se asociaba con mejor calidad ovocitaria y encontró que, estadísticamente, hay una correlación significativa entre las concentraciones de mioinositol en el líquido folicular y la calidad de los ovocitos recuperados.⁴⁴

La efectividad de la complementación con mioinositol, el esteroisómero más abundante en nuestro organismo, la han demostrado varios autores al observar mejoría en el perfil hormonal de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico, pues restaura su actividad ovárica espontánea y, por consiguiente, su fertilidad y mejora otros parámetros metabólicos en pacientes delgadas y obesas con síndrome de ovario poliquístico.⁴⁵⁻⁴⁸ También, pacientes con síndrome de ovario poliquístico que llevan a cabo procedimientos de inyección intracitoplasmática de esperma (ICSI) que recibieron mioinositol y ácido fólico requirieron dosis menores de FSH recombinante, menos días de estimulación y en la aspiración folicular se obtuvieron menos vesículas germinales y ovocitos degenerados.⁴⁹

Estos datos estimularon la comparación de los efectos del D-chiro-inositol versus los de mioinositol en pacientes con síndrome de ovario poliquístico: a pesar de que el número total de ovocitos recuperados no fue diferente en ningu-

no de los grupos de tratamiento, el número de ovocitos maduros fue significativamente mayor y el número de ovocitos inmaduros menor en el grupo de mioinositol versus el grupo de D-chiro-inositol; hubo también un incremento en la media de embriones de alta calidad y el número total de embarazos en el grupo de D-chiro-inositol.⁵⁰

También se ha dicho que, a diferencia de tejidos como el músculo y el hígado, los ovarios no se vuelven insulinorresistentes;⁵¹⁻⁵³ por lo tanto, las pacientes con síndrome de ovario poliquístico con hiperinsulinemia, quizás con epimerización elevada en el ovario de mioinositol a D-chiro-inositol, resulta en una sobreproducción de D-chiro-inositol que llevará a una deficiencia de mioinositol.⁵⁴ Esta disminución puede ser responsable de una pobre calidad ovocitaria observada en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.⁵⁵ Para apoyar esta teoría, se ha demostrado que al incrementar las dosis de D-chiro-inositol hay un efecto negativo en la calidad ovocitaria y una reducción progresiva en la respuesta ovárica a la FSH.⁵⁷

Al comparar el líquido folicular de ciclos espontáneos de pacientes con síndrome de ovario poliquístico versus pacientes sanas, se demostró que estas últimas tienen altas concentraciones de mioinositol y bajas de D-chiro-inositol, mientras que en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico la proporción es la opuesta.⁵⁷

Para identificar la dosis adecuada necesaria, sin afectar la función ovárica, se identificó la proporción fisiológica de mioinositol-D-chiro-inositol. La proporción en plasma es de aproximadamente 40:1, y puesto que la dosis terapéutica de mioinositol varía entre 2 y 4 g al día, se manufacturó una cápsula de gel, blanda, de 550 mg de mioinositol y 13.8 mg de D-Chiro-inositol.⁵⁸ Nordio y su grupo confirmaron un doble efecto con esta fórmula: 1) una acción en el hígado

(por el D-chiro-inositol) que apunta a reducir las concentraciones de insulina en sangre; y 2) un efecto selectivo en el ovario, donde al parecer el mioinositol contrarresta las concentraciones disminuidas de D-chiro-inositol y reestablece la sensibilidad a la FSH.⁵⁹

En nuestra investigación se utilizó una preparación comercial con 2000 mg de mioinositol y 400 mg de D-chiro-inositol, además de ácido fólico (400 mcg) y manganeso (10 mg). Los resultados preliminares obtenidos se correlacionan con los ya descritos en los que se ha registrado una reducción en el IMC, circunferencia abdominal, escala Ferriman-Gallwey, volumen ovárico y cuenta de folículos antrales. Esto se suma a los resultados en el perfil metabólico, incluido el HOMA y la proporción LH-FSH.

Las publicaciones recientes demuestran que el inositol, como primera línea de tratamiento en mujeres con síndrome de ovario poliquístico, disminuye significativamente la tensión arterial, mejora la calificación de la escala Ferriman-Gallwey (para hirsutismo), la proporción LH-FSH sérica, testosterona total, testosterona libre y el índice HOMA, así como la regularización de los ciclos menstruales.^{60,61} Este último dato es interesante debido a que nuestros resultados muestran una gran respuesta de las pacientes a esta variable (ciclos menstruales irregulares en 75.4% de las pacientes previas al tratamiento *versus* 26.2% posterior al mismo, $p = 0.001$).

La mejora en las concentraciones séricas de andrógenos, la corrección de la proporción LH-FSH y la regularización de los ciclos menstruales, pueden ser las causas en las que otros investigadores también se apoyan, en el efecto en la fertilidad.^{45,62} De 23 pacientes con infertilidad de tipo anovulatorio, observamos 8 embarazos clínicos sin recurrir a alguna técnica de reproducción asistida.

En general, los resultados son prometedores. Nuestro estudio carece, en este momento, de un tamaño de muestra significativo y creemos que hay otros aspectos a evaluar y considerar en futuras investigaciones: a) aunque ambos esteroisómeros parecen tener un efecto positivo en el metabolismo de la glucosa en tejidos altamente sensibles, el metabolismo de los inositoles y su dinámica continúa en investigación. El tratamiento mediante metabolómica debe ayudar a entender su papel en las vías moleculares específicas y conocer más de su función como segundos mensajeros;²⁴ b) debe estudiarse más acerca de la actividad selectiva del mioinositol y D-chiro-inositol en los diferentes tejidos y el modo de su regulación para determinadas acciones;^{24,62} c) hacen falta más estudios controlados, prospectivos y con asignación al azar acerca de la prescripción de los inositoles a pacientes con síndrome de ovario poliquístico, así como estudios donde se utilice esta combinación de 40:1, que guarda mayor semejanza con las concentraciones fisiológicas normales; y d) explorar la combinación mioinositol-D-chiro-inositol en los diferentes fenotipos de síndrome de ovario poliquístico debido a las diferencias metabólicas de cada subtipo de pacientes, esto toma mayor importancia al diferenciar que la resistencia a la insulina predomina en determinados fenotipos^{11,63,64} y ésta, es la principal teoría de acción del compuesto.

CONCLUSIONES

Los resultados preliminares muestran un efecto positivo de la administración combinada de mioinositol y D-chiro-inositol en el perfil clínico y metabólico de pacientes con síndrome de ovario poliquístico. La mejora en las concentraciones séricas de andrógenos, de la proporción LH-FSH y la regularización de los ciclos menstruales, puede favorecer el aumento de la fertilidad en pacientes con síndrome de ovario poliquístico y factor ovárico. Hacen falta



más estudios prospectivos, controlados y con asignación al azar para definir el papel exacto de los inositolos en las vías metabólicas y, sobre todo, conocer su efecto según los diferentes fenotipos del síndrome de ovario poliquístico, porque cada uno tiene características metabólicas y clínicas muy peculiares.

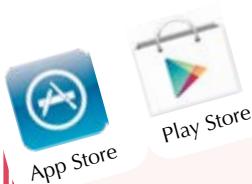
REFERENCIAS

1. Azziz R, Marin C, Hoq L, Badamgarav E, Song P. Health care-related economic burden of the polycystic ovary syndrome during the reproductive life span. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005;90(8):4650-8.
2. Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovary syndrome (PCOS): arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1999;84(6):1897-9.
3. Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M, Longo RA. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006;91(1):2-6.
4. Essah PA, Nestler JE. The metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2006;29(3):270-80.
5. Amsterdam EA-SrPCWG. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human Reproduction*. 2012;27(1):14-24.
6. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1998;83(9):3078-82.
7. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Es-cobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2000;85(7):2434-8.
8. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004;89(6):2745-9.
9. Lauritsen MP, Bentzen JG, Pinborg A, Loft A, Forman JL, Thuesen LL, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a normal population according to the Rotterdam criteria versus revised criteria including anti-Müllerian hormone. *Human Reproduction*. 2014.
10. Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clinical Endocrinology*. 1999;51(6):779-86.
11. Carmona-Ruiz IO, Saucedo-de la Llata E, Moraga-Sanchez MR, Romeu-Sarro A. [Polycystic ovary syndrome: is there a rise in the prevalence?]. *Ginecol Obstet Mex*. 2015;83(12):750-9.
12. Nestler JE. Role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome, and its clinical implications. *Seminars in Reproductive Endocrinology*. 1997;15(2):111-22.
13. Baillargeon JP, Iuorno MJ, Nestler JE. Insulin sensitizers for polycystic ovary syndrome. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2003;46(2):325-40.
14. Genazzani AD, Battaglia C, Malavasi B, Strucchi C, Tortolani F, Gamba O. Metformin administration modulates and restores luteinizing hormone spontaneous episodic secretion and ovarian function in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2004;81(1):114-9.
15. Ciampelli M, Fulghesu AM, Cucinelli F, Pavone V, Ronsivalle E, Guido M, et al. Impact of insulin and body mass index on metabolic and endocrine variables in polycystic ovary syndrome. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 1999;48(2):167-72.
16. Unfer V, Carlomagno G, Dante G, Facchinetto F. Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. *Gynecological endocrinology: the official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2012;28(7):509-15.
17. Dunaif A. Insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2006;86 Suppl 1:S13-4.
18. Pasquali R, Pelusi C, Ragazzini C, Hasanaj R, Gambineri A. Glucose tolerance, insulin secretion and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome. *Journal of the Pancreas*. 2002;3(1):1-7.
19. Genazzani AD, Lanzoni C, Ricchieri F, Baraldi E, Casarosa E, Jasonni VM. Metformin administration is more effective when non-obese patients with polycystic ovary syndrome show both hyperandrogenism and hyperinsulinemia. *Gynecological Endocrinology* 2007;23(3):146-52.
20. Pasquali R, Gambineri A. Insulin-sensitizing agents in polycystic ovary syndrome. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2006;154(6):763-75.
21. Huang LC, Fonteles MC, Houston DB, Zhang C, Larner J. Chiroinositol deficiency and insulin resistance. III. Acute glycogenic and hypoglycemic effects of two inositol phosphoglycan insulin mediators in normal and streptozotocin-diabetic rats *in vivo*. *Endocrinology*. 1993;132(2):652-7.
22. Ma X, Fan L, Meng Y, Hou Z, Mao YD, Wang W, et al. Proteomic analysis of human ovaries from normal and polycystic ovarian syndrome. *Molecular Human Reproduction*. 2007;13(8):527-35.
23. Larner J. D-chiro-inositol--its functional role in insulin action and its deficit in insulin resistance. *International Journal of Experimental Diabetes Research*. 2002;3(1):47-60.

24. Bevilacqua A, Bizzarri M. Physiological role and clinical utility of inositol in polycystic ovary syndrome. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. 2016.
25. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertility and Sterility. 2004;81(1):19-25.
26. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Human Reproduction. 2004;19(1):41-7.
27. Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, Robin G, Leroy M, Pigny P, et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. Human Reproduction. 2011;26(11):3123-9.
28. Hartshorne GM, Lilford RJ. Different perspectives of patients and health care professionals on the potential benefits and risks of blastocyst culture and multiple embryo transfer. Human Reproduction. 2002;17(4):1023-30.
29. Nandi A, Chen Z, Patel R, Poretsky L. Polycystic ovary syndrome. Endocrinology and metabolism. Clinics of North America. 2014;43(1):123-47.
30. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. Nat Rev Endocrinol. 2011;7(4):219-31.
31. Semple RK. EJE PRIZE 2015: How does insulin resistance arise, and how does it cause disease? Human genetic lessons. Eur J Endocrinol. 2016;174(5):R209-23.
32. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. Lancet. 2007;370(9588):685-97.
33. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. Endocr Rev. 1997;18(6):774-800.
34. Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AG. Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. Trends in Molecular Medicine. 2006;12(7):324-32.
35. Kolodziejczyk B, Duleba AJ, Spaczynski RZ, Pawelczyk L. Metformin therapy decreases hyperandrogenism and hyperinsulinemia in women with polycystic ovary syndrome. Fertility and Sterility. 2000;73(6):1149-54.
36. Trolle B, Flyvbjerg A, Kesmodel U, Lauszus FF. Efficacy of metformin in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blinded, placebo-controlled cross-over trial. Human Reproduction. 2007;22(11):2967-73.
37. Palomba S, Falbo A, Di Cello A, Cappiello F, Tolino A, Zullo F. Does metformin affect the ovarian response to gonadotropins for in vitro fertilization treatment in patients with polycystic ovary syndrome and reduced ovarian reserve? A randomized controlled trial. Fertility and Sterility. 2011;96(5):1128-33.
38. Bourg CA, Phillips BB. Rosiglitazone, myocardial ischemic risk, and recent regulatory actions. Ann Pharmacother. 2012;46(2):282-9.
39. Bulletins--Gynecology ACoP. ACOG Practice Bulletin No. 108: Polycystic ovary syndrome. Obstet Gynecol. 2009;114(4):936-49.
40. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. The New England Journal of Medicine. 1999;340(17):1314-20.
41. Luorno MJ, Jakubowicz DJ, Baillargeon JP, Dillon P, Gunn RD, Allan G, et al. Effects of D-chiro-inositol in lean women with the polycystic ovary syndrome. Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. 2002;8(6):417-23.
42. Cheang KI, Baillargeon JP, Essah PA, Ostlund RE, Jr., Apridonize T, Islam L, et al. Insulin-stimulated release of D-chiro-inositol-containing inositolphosphoglycan mediator correlates with insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. Metabolism: Clinical and Experimental. 2008;57(10):1390-7.
43. Chiu TT, Tam PP. A correlation of the outcome of clinical in vitro fertilization with the inositol content and embryotrophic properties of human serum. Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 1992;9(6):524-30.
44. Chiu TT, Rogers MS, Law EL, Britton-Jones CM, Cheung LP, Haines CJ. Follicular fluid and serum concentrations of myo-inositol in patients undergoing IVF: relationship with oocyte quality. Human Reproduction. 2002;17(6):1591-6.
45. Papaleo E, Unfer V, Baillargeon JP, De Santis L, Fusi F, Brigante C, et al. Myo-inositol in patients with polycystic ovary syndrome: a novel method for ovulation induction. Gynecological Endocrinology 2007;23(12):700-3.
46. Gerli S, Papaleo E, Ferrari A, Di Renzo GC. Randomized, double blind placebo-controlled trial: effects of myo-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2007;11(5):347-54.
47. Costantino D, Minozzi G, Minozzi E, Guaraldi C. Metabolic and hormonal effects of myo-inositol in women with polycystic ovary syndrome: a double-blind trial. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2009;13(2):105-10.
48. Genazzani AD, Lanzoni C, Ricchieri F, Jasonni VM. Myo-inositol administration positively affects hyperinsulinemia and hormonal parameters in overweight patients with polycystic ovary syndrome. Gynecological Endocrinology 2008;24(3):139-44.
49. Papaleo E, Unfer V, Baillargeon JP, Fusi F, Occhi F, De Santis L. Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. Fertility and Sterility. 2009;91(5):1750-4.
50. Unfer V, Carluomagno G, Rizzo P, Raffone E, Roseff S. Myo-inositol rather than D-chiro-inositol is able to improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2011;15(4):452-7.



51. Harwood K, Vuguin P, DiMartino-Nardi J. Current approaches to the diagnosis and treatment of polycystic ovarian syndrome in youth. *Hormone Research*. 2007;68(5):209-17.
52. Matalliotakis I, Kourtis A, Koukoura O, Panidis D. Polycystic ovary syndrome: etiology and pathogenesis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2006;274(4):187-97.
53. Rice S, Christoforidis N, Gadd C, Nikolaou D, Seyani L, Donaldson A, et al. Impaired insulin-dependent glucose metabolism in granulosa-lutein cells from anovulatory women with polycystic ovaries. *Human Reproduction*. 2005;20(2):373-81.
54. Carlomagno G, Unfer V, Roseff S. The D-chiro-inositol paradox in the ovary. *Fertility and Sterility*. 2011;95(8):2515-6.
55. Chattopadhyay R, Ganesh A, Samanta J, Jana SK, Chakravarty BN, Chaudhury K. Effect of follicular fluid oxidative stress on meiotic spindle formation in infertile women with polycystic ovarian syndrome. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2010;69(3):197-202.
56. Isabella R, Raffone E. Does ovary need D-chiro-inositol? *Journal of Ovarian Research*. 2012;5(1):14.
57. Galletta M, Grasso S, Vaiarelli A, Roseff SJ. Bye-bye chiro-inositol - myo-inositol: true progress in the treatment of polycystic ovarian syndrome and ovulation induction. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2011;15(10):1212-4.
58. Carlomagno G, De Grazia S, Unfer V, Manna F. Myo-inositol in a new pharmaceutical form: a step forward to a broader clinical use. *Expert opinion on drug delivery*. 2012;9(3):267-71.
59. Nordio M, Proietti E. The combined therapy with myo-inositol and D-chiro-inositol reduces the risk of metabolic disease in PCOS overweight patients compared to myo-inositol supplementation alone. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2012;16(5):575-81.
60. Lagana AS, Barbaro L, Pizzo A. Evaluation of ovarian function and metabolic factors in women affected by polycystic ovary syndrome after treatment with D-Chiro-Inositol. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2014.
61. La Marca A, Grisendi V, Dondi G, Sighinolfi G, Cianci A. The menstrual cycle regularization following d-chiro-inositol treatment in PCOS women: a retrospective study. *Gynecological Endocrinology* 2014;1-5.
62. Facchinetto F, Bizzarri M, Benvenga S, D'Anna R, Lanzone A, Soulage C, et al. Results from the International Consensus Conference on Myo-inositol and d-chiro-inositol in Obstetrics and Gynecology: the link between metabolic syndrome and PCOS. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2015;195:72-6.
63. Broekmans FJ, Knauff EA, Valkenburg O, Laven JS, Eijkemans MJ, Fauser BC. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2006;113(10):1210-7.
64. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(4):P1-29.



AVISO IMPORTANTE

www.ginecologiayobstetricia.org.mx

Ahí se consulta la edición más reciente y el acervo de los últimos 10 años. La página web está permitiendo la participación de ginecoobstetras de otros países y continentes y el intercambio de las experiencias de los ginecoobstetras mexicanos.