



**Biblioteca
Cochrane**

Base de Datos **Cochrane** de Revisiones Sistemáticas

Fármacos sensibilizadores de insulina (metformina, rosiglitazona, pioglitazona, D-qui-ro-inositol) para las mujeres con síndrome de ovario poliquístico, oligoamenorrea y subfertilidad (Revisión)

Morley LC, Tang T, Yasmin E, Norman RJ, Balen AH

Morley LC, Tang T, Yasmin E, Norman RJ, Balen AH.

Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility

(Fármacos sensibilizadores de insulina (metformina, rosiglitazona, pioglitazona, D-qui-ro-inositol) para las mujeres con síndrome de ovario poliquístico, oligoamenorrea y subfertilidad).

Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 11. Art. No.: CD003053.

DOI: [10.1002/14651858.CD003053.pub6](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003053.pub6).

www.cochranelibrary.com/es

Fármacos sensibilizadores de insulina (metformina, rosiglitazona, pioglitazona, D-qui-ro-inositol) para las mujeres con síndrome de ovario poliquístico, oligoamenorrea y subfertilidad (Revisión)

Copyright © 2018 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

WILEY

[Revisión de intervención]

Fármacos sensibilizadores de insulina (metformina, rosiglitazona, pioglitazona, D-quirositol) para las mujeres con síndrome de ovario poliquístico, oligomenorrea y subfertilidad

Lara C Morley¹, Thomas Tang², Ephraim Yasmin³, Robert J Norman⁴, Adam H Balen⁵

¹Department of Obstetrics and Gynaecology, The General Infirmary of Leeds, Leeds, UK. ²Regional Fertility Centre, Royal Jubilee Maternity Service, Belfast, UK. ³University College Hospital, London, UK. ⁴Obstetrics & Gynaecology, Robinson Institute, University of Adelaide, Adelaide, Australia. ⁵Reproductive Medicine and Surgery, The Leeds Centre for Reproductive Medicine, Seacroft Hospital, Leeds, UK

Contacto: Thomas Tang, Regional Fertility Centre, Royal Jubilee Maternity Service, Grosvenor Road, Belfast, BT12 6BA, UK. t.m.h.tang@leeds.ac.uk, medtmht@leeds.ac.uk.

Grupo Editorial: Grupo de Ginecología y Fertilidad.

Estado y fecha de publicación: Estable (no se espera ninguna actualización por las razones que se indican en “Novedades”), publicada en el número 2, 2018.

Referencia: Morley LC, Tang T, Yasmin E, Norman RJ, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility (Fármacos sensibilizadores de insulina (metformina, rosiglitazona, pioglitazona, D-quirositol) para las mujeres con síndrome de ovario poliquístico, oligomenorrea y subfertilidad). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 11. Art. No.: CD003053. DOI: [10.1002/14651858.CD003053.pub6](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003053.pub6).

Copyright © 2018 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

RESUMEN

Antecedentes

El síndrome de ovario poliquístico (SOPQ) se caracteriza por ovulación poco frecuente o ausente y niveles elevados de andrógenos e insulina (hiperinsulinemia). La hiperinsulinemia es secundaria a la resistencia a la insulina y se asocia con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus. Los agentes sensibilizadores de insulina como la metformina pueden ser efectivos para tratar la anovulación relacionada con el SOPQ.

Objetivos

Evaluar la efectividad y la seguridad de los fármacos sensibilizadores de insulina para mejorar los resultados reproductivos y metabólicos en las pacientes con SOPQ sometidas a inducción de la ovulación.

Métodos de búsqueda

Se hicieron búsquedas en las siguientes bases de datos, desde su inicio hasta enero 2017: registro especializado del Grupo Cochrane de Ginecología y Fertilidad (Cochrane Gynaecology and Fertility Group Specialised Register) CENTRAL, MEDLINE, Embase, PsycINFO y CINAHL. Se realizaron búsquedas en registros de ensayos en curso y listas de referencias de estudios relevantes.

Criterios de selección

Se incluyeron los ensayos controlados aleatorios de fármacos sensibilizadores de insulina en comparación con placebo, ningún tratamiento o un agente de inducción de la ovulación para las pacientes con SOPQ oligo y anovulatorio.

Obtención y análisis de los datos

Dos autores de la revisión evaluaron de forma independiente la elegibilidad y el sesgo de los estudios. Los resultados primarios fueron la tasa de nacidos vivos y los efectos adversos gastrointestinales. Los resultados secundarios incluyeron otros resultados del embarazo, la frecuencia menstrual y los efectos metabólicos. Los datos se combinaron para calcular los odds ratios (OR) agrupados y los intervalos de

confianza (IC) del 95%. La heterogeneidad estadística se evaluó mediante la estadística I^2 y la calidad de la evidencia para los resultados primarios se informó mediante la metodología GRADE.

Resultados principales

Se evaluaron las intervenciones metformina, citrato de clomifeno, metformina más citrato de clomifeno, D-qui-ro-inositol, rosiglitazona y pioglitazona. Se compararon entre sí, con placebo o con ningún tratamiento. Se incluyeron 48 estudios (4451 mujeres), 42 de los cuales investigaron la metformina (4024 mujeres). La calidad de la evidencia varió de muy baja a moderada. Las limitaciones fueron el riesgo de sesgo (informe deficiente de la metodología y datos de resultado incompletos), la imprecisión y la inconsistencia.

Metformina versus placebo o ningún tratamiento

La evidencia indica que la metformina puede mejorar la tasa de nacidos vivos en comparación con placebo (OR 1,59; IC del 95%: 1,00 a 2,51; cuatro estudios, 435 mujeres, $I^2 = 0\%$, evidencia de baja calidad). El grupo de metformina presentó más efectos secundarios gastrointestinales (OR 4,76; IC del 95%: 3,06 a 7,41; siete estudios, 670 mujeres, $I^2 = 61\%$, evidencia de calidad moderada) pero tuvo tasas mayores de embarazo clínico (OR 1,93; IC del 95%: 1,42 a 2,64; nueve estudios, 1027 mujeres, $I^2 = 43\%$, evidencia de calidad moderada), ovulación (OR 2,55; IC del 95%: 1,81 a 3,59; 14 estudios, 701 mujeres, $I^2 = 58\%$, evidencia de calidad moderada) y frecuencia menstrual (OR 1,72; IC del 95%: 1,14 a 2,61; siete estudios, 427 mujeres, $I^2 = 0\%$, evidencia de baja calidad). No hubo evidencia de diferencias en las tasas de aborto espontáneo (OR 1,08; IC del 95%: 0,50 a 2,35; cuatro estudios, 748 mujeres, $I^2 = 0\%$, evidencia de baja calidad).

Metformina más citrato de clomifeno versus citrato de clomifeno solo

No hubo evidencia concluyente de diferencia entre los grupos en las tasas de nacidos vivos (OR 1,21; IC del 95%: 0,92 a 1,59; nueve estudios, 1079 mujeres, $I^2 = 20\%$, evidencia de baja calidad), pero los efectos secundarios gastrointestinales fueron más frecuentes con el tratamiento combinado (OR 3,97; IC del 95%: 2,59 a 6,08; tres estudios, 591 mujeres, $I^2 = 47\%$, evidencia de calidad moderada). Sin embargo, el grupo de tratamiento combinado tuvo tasas mayores de embarazo clínico (OR 1,59; IC del 95%: 1,27 a 1,99; 16 estudios, 1529 mujeres, $I^2 = 33\%$, evidencia de calidad moderada) y ovulación (OR 1,57; IC del 95%: 1,28 a 1,92; 21 estudios, 1624 mujeres, $I^2 = 64\%$, evidencia de calidad moderada). Hubo una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de aborto espontáneo por paciente, con tasas mayores en el grupo de tratamiento combinado (OR 1,59; IC del 95%: 1,03 a 2,46; nueve estudios, 1096 mujeres, $I^2 = 0\%$, evidencia de baja calidad) pero su significación clínica no está clara debido a la evidencia de baja calidad y a que no hubo diferencias claras entre los grupos cuando se analizó el aborto espontáneo por embarazo (OR 1,30; IC del 95%: 0,80 a 2,12; ocho estudios; 400 embarazos, $I^2 = 0\%$, evidencia de baja calidad).

Metformina versus citrato de clomifeno

Cuando todos los estudios se combinaron, los resultados para los nacidos vivos no fueron concluyentes ni consistentes (OR 0,71; IC del 95%: 0,49 a 1,01; cinco estudios, 741 mujeres, $I^2 = 86\%$, evidencia de muy baja calidad). En el análisis de subgrupos por el estado de obesidad, las pacientes con obesidad tuvieron una tasa de natalidad inferior en el grupo de metformina (OR 0,30; IC del 95%: 0,17 a 0,52; dos estudios, 500 mujeres, $I^2 = 0\%$, evidencia de muy baja calidad), mientras que los datos del grupo no obeso mostraron un posible efecto beneficioso de la metformina, con heterogeneidad alta (OR 1,71; IC del 95%: 1,00 a 2,94; tres estudios, 241 mujeres, $I^2 = 78\%$, evidencia de muy baja calidad). De igual manera, entre las pacientes con obesidad que recibieron metformina hubo tasas inferiores de embarazo clínico (OR 0,34; IC del 95%: 0,21 a 0,55; dos estudios, 500 mujeres, $I^2 = 0\%$, evidencia de muy baja calidad) y ovulación (OR 0,29; IC del 95%: 0,20 a 0,43 dos estudios, 500 mujeres, $I^2 = 0\%$, evidencia de baja calidad), mientras que entre las pacientes no obesas el grupo de metformina tuvo más embarazos (OR 1,56; IC del 95%: 1,05 a 2,33; cinco estudios, 490 mujeres, $I^2 = 41\%$, evidencia de muy baja calidad) y ninguna diferencia clara en las tasas de ovulación (OR 0,81; IC del 95%: 0,51 a 1,28; cuatro estudios, 312 mujeres, evidencia de baja calidad, $I^2=0\%$). No hubo evidencia clara de diferencias en las tasas de aborto espontáneo (general: OR 0,92; IC del 95%: 0,50 a 1,67; cinco estudios, 741 mujeres, $I^2 = 52\%$, evidencia de muy baja calidad).

D-qui-ro-inositol (dos estudios), rosiglitazona (un estudio) o pioglitazona (un estudio) versus placebo o ningún tratamiento

No fue posible establecer conclusiones con respecto a otros fármacos sensibilizadores de insulina porque ningún estudio informó los resultados primarios.

Conclusiones de los autores

La revisión actualizada indica que la metformina sola puede ser beneficiosa en comparación con un placebo para los nacidos vivos, aunque la calidad de la evidencia fue baja. Cuando la metformina se comparó con citrato de clomifeno, los datos de los nacidos vivos no fueron concluyentes y los resultados fueron limitados por la falta de evidencia. Los resultados difirieron por el índice de masa corporal (IMC), lo que recalca la importancia de estratificar los resultados por IMC. Una mejoría en el embarazo clínico y la ovulación indica que el citrato de clomifeno aún es preferible a la metformina para la inducción de la ovulación en las pacientes con obesidad y SOPQ.

Una mejoría en la tasa de embarazo clínico y de ovulación con metformina y citrato de clomifeno versus citrato de clomifeno solo indica que el tratamiento combinado puede ser útil, aunque no se conoce si lo anterior se traduce en un aumento en los nacidos vivos. A las

pacientes que toman metformina sola o con el tratamiento combinado se les debe informar de que no hay evidencia de un aumento en los abortos espontáneos, pero son más probables los efectos secundarios gastrointestinales.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Fármacos sensibilizadores de insulina para las pacientes con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico y subfertilidad

Pregunta de la revisión

Los investigadores examinaron la evidencia acerca de la efectividad y la seguridad de la metformina y otros fármacos que mejoran la sensibilidad del cuerpo a la insulina, para inducir la ovulación en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOPQ). Fueron de interés la tasa de nacidos vivos, los efectos adversos y los resultados adicionales reproductivos y metabólicos.

Antecedentes

Las pacientes con SOPQ habitualmente tienen períodos poco frecuentes o ausentes debido a una falta de ovulación, lo que puede dar lugar a infertilidad. Las pacientes con SOPQ también tienen riesgo de desarrollar problemas metabólicos como diabetes, hipertensión y niveles altos de colesterol. Se considera que los niveles altos de insulina desempeñan una función en el SOPQ y en general empeoran con la obesidad. Los tratamientos que aumentan la sensibilidad a la insulina y se consideran en esta revisión son metformina, rosiglitazona, pioglitazona y D-quiuro-inositol.

Características de los estudios

La búsqueda de estudios adecuados finalizó el 12 de enero de 2017. Se analizó un total de 48 ensayos controlados aleatorios (4451 mujeres) en esta revisión. La actualización de la presente revisión incluye cinco estudios adicionales; todos investigaron la metformina en pacientes con SOPQ. Los estudios compararon los fármacos sensibilizadores de insulina con placebo, ningún tratamiento o el agente de inducción de la ovulación citrato de clomifeno.

Resultados clave

La revisión actualizada indicó que la metformina puede ser beneficiosa al mejorar las probabilidades de tener un nacido vivo en comparación con ningún tratamiento o con placebo. No está claro a partir de la evidencia disponible cuál es superior, si la metformina o el citrato de clomifeno, para la tasa de nacidos vivos, aunque las tasas de embarazo y ovulación mejoran con el citrato de clomifeno, y las pacientes que toman citrato de clomifeno tienen menos efectos secundarios. Sin embargo, es posible que el índice de masa corporal de una mujer pueda influir en qué tratamiento deba tomar para un efecto beneficioso mayor, aunque se necesitan estudios de investigación adicionales para confirmar este hallazgo. La metformina no pareció aumentar el riesgo de aborto espontáneo.

La mejoría limitada en los resultados metabólicos con el tratamiento de metformina destaca la importancia de la pérdida de peso y el ajuste en el estilo de vida, en particular en las pacientes con sobrepeso y SOPQ.

Calidad de la evidencia

La calidad de la evidencia varió de muy baja a moderada. Las limitaciones principales fueron el riesgo de sesgo (asociado con el informe deficiente de la metodología de los estudios y los datos de resultado incompletos), la imprecisión y la inconsistencia.