

GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY

THE OFFICIAL JOURNAL OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF
GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY

Reimpreso de
Gynecol Endocrinol. 2019;35(8):695-700

Comparación del efecto de dos combinaciones de mioinositol y D-chiro-inositol en mujeres con síndrome de ovario poliquístico sometidas a ICSI: un ensayo controlado y aleatorizado

NICOLÁS MENDOZA, MARÍA PAZ DÍAZ-ROPERO, MIGUEL ARAGÓN,
VICENTE MALDONADO, PLÁCIDO LLANEZA, JUAN LORENTE,
RAQUEL MENDOZA-TESARIK, JOSÉ MALDONADO-LOBÓN,
MÓNICA OLIVARES Y JURISTO FONOLLÁ

ENSAYO CONTROLADO Y ALEATORIZADO DE MIOINOSITOL Y D-CHIRO-INOSITOL
EN MUJERES SOMETIDAS A ICSI CON SOP

 OPEN ACCESS 

Comparación del efecto de dos combinaciones de mioinositol y D-chiro-inositol en mujeres con síndrome de ovario poliquístico sometidas a ICSI: un ensayo controlado y aleatorizado

Nicolás Mendoza^{a,b}, María Paz Díaz-Ropero^c, Miguel Aragón^d, Vicente Maldonado^e, Plácido Llana^f, Juan Lorente^g, Raquel Mendoza-Tesarik^b, José Maldonado-Lobón^c, Mónica Olivares^c y Juristo Fonollá^c

^aObstetricia y Ginecología, Universidad de Granada, Granada, España; ^bClínica MARGEN, Calle Abu Said, n2 19, Granada, España; ^cBiosearch Life, Granada, España; ^dComplejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería, España; ^eComplejo Hospitalario de Jaén, Jaén, España; ^fHospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España; ^gDepartamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario "Reina Sofía", Córdoba, España

RESUMEN

El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de dos dosis de D-chiro-inositol (DCI) en combinación con mioinositol (MIO) en mujeres con síndrome de ovario poliquístico sometidas a ICSI. Se realizó un estudio multicéntrico, controlado, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos con dos formulaciones de MIO-DCI durante 12 semanas. En el grupo de estudio (GE) se administraron 550 mg de MIO + 150 mg de DCI dos veces al día; en el grupo control (GC) se administraron 550 mg de MIO + 13,8 mg de DCI dos veces al día. Las participantes fueron 60 mujeres con SOP en las que se realizó una FIV-ICSI. A nivel basal, no se observaron diferencias entre los dos grupos en cuanto a la edad, el IMC, la HOMA-IR o las concentraciones de testosterona. Las tasas de embarazo y de nacido vivo fueron significativamente mayores en el GE que en el GC (65,5 frente a 25,9 y 55,2 frente a 14,8, respectivamente) [riesgo relativo (RR) = 0,4; IC del 95% (0,2, 0,79); p = 0,003 y RR = 0,27; IC del 95% (0,10, 0,70); p = 0,002 respectivamente]. El riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) fue menor en el GE (3,44 frente a 18,5%, p = 0,07). La combinación de MIO-DCI con dosis altas de DCI mejora la tasa de embarazo y reduce el riesgo de SHO en las mujeres con SOP en las que se realizó una FIV-ICSI.

HISTORIA DEL ARTÍCULO

Recibido el
1 de noviembre de 2018
Revisado el 20 de
diciembre de 2018
Aceptado
el 2 de enero de 2019
Publicado *online*
el 12 de marzo de 2019

PALABRAS CLAVE

Mioinositol; D-chiro-inositol; síndrome de ovario poliquístico; ICSI; tasa de embarazos

Introducción

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una enfermedad compleja que comporta problemas reproductivos y metabólicos [1]. En las mujeres con SOP sometidas a tratamientos de fertilidad, se han descrito mejoras en los resultados reproductivos con el empleo de tratamientos con metformina o inositol en diferentes formulaciones, combinaciones o dosis [2,3].

Hay dos estereoisómeros principales de inositol: el mioinositol (MIO) y el D-chiro-inositol (DCI). Se ha observado que los suplementos de MIO mejoran el perfil metabólico y el hiperandrogenismo en las mujeres con SOP [4,5], además de aumentar la tasa de embarazo clínico en las mujeres infértiles que realizan un tratamiento de estimulación para FIV-ICSI o FIV-TE, probablemente al mejorar la calidad de los embriones y reducir el número de ovocitos no óptimos [6]. Sin embargo, una reciente revisión sistemática ha mostrado que los suplementos de MIO no son suficientes para mejorar la maduración de los ovocitos, la calidad embrionaria o la tasa de embarazo [7].

Por lo que respecta al DCI, la existencia de proporciones específicas en algunos tejidos, por ejemplo en el ovario, ha llevado recientemente a los investigadores a desarrollar un tratamiento basado con ambas moléculas en una proporción

de 40 (MIO) a 1 (DCI) [8]. Esta proporción ha resultado eficaz para mejorar los parámetros endocrinos y metabólicos en las mujeres obesas con SOP [9,10]. En el ratón, una dosis más alta de DCI resultó ineficaz o tuvo incluso un efecto negativo en los resultados clinicopatológicos [11]. Sin embargo, según los datos disponibles, la relación MIO:DCI específica para pacientes con SOP no se ha podido establecer [12]. Por consiguiente, el papel de los suplementos de DCI continúa siendo también controvertido o desconocido, y futuros estudios sobre la dosis y la duración apropiadas son vitales para esclarecer el papel del DCI en el manejo del SOP.

El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de dos dosis de DCI en combinación con MIO, en mujeres con SOP sometidas a una FIV-ICSI.

Material y métodos

Diseño del estudio

Este estudio fue un ensayo clínico controlado y aleatorizado (ECA), multicéntrico y doble ciego, con cuádruple enmascaramiento (participante, prestador de la asistencia, investigador y evaluador de los resultados). El estudio se llevó a cabo en cinco centros de España

entre febrero de 2016 y abril de 2017, y se realizó cumpliendo las normas de la Declaración de Helsinki y de Las guías de Buenas Prácticas Clínicas; está registrado en clinicaltrials.gov con el número de identificación NCT03201601.

En un ensayo de superioridad en el que se precisa demostrar que la tasa de embarazo con el tratamiento experimental es el doble de la obtenida con el tratamiento normal, asumiendo para este último una tasa del 30%, con una potencia estadística del 80% y un nivel de significación del 5%, se necesita una muestra de 30 pacientes en cada grupo.

Sistema de asignación aleatoria

Las voluntarias fueron asignadas aleatoriamente a uno de los dos grupos según un esquema de aleatorización generado por un programa informático (SIGESMU®). Para mantener el diseño ciego, el investigador recibió del sistema IRT un número de asignación de tratamiento para cada sujeto.

Sujetos

Criterios de inclusión: mujeres de entre 18 y 40 años con SOP según los criterios de Rotterdam [13], con un índice de masa corporal (IMC) <30, sometidas a FIV-ICSI y que firmaron el documento de consentimiento informado. Todas las participantes debían tener una cavidad uterina normal. Antes de la asignación aleatoria, se ofreció a las pacientes la posibilidad de realización de inseminaciones o de una ICSI.

Criterios de exclusión: contraindicaciones para la ICSI, hiperplasia suprarrenal, hiperprolactinemia, enfermedad tiroidea, endometriosis grave, paciente de mala respuesta y factor masculino grave.

Métodos

Un total de 60 participantes fueron asignadas aleatoriamente a la administración oral de cápsulas de gelatina blandas con 550 mg de MIO + 150 mg de DCI dos veces al día (3,6: 1) [grupo de estudio (GE)] o 550 mg de MIO + 13,8 mg de DCI dos veces al día (40:1) [grupo control (GC)] durante 12 semanas hasta el día de la punción ovárica. No se autorizó la toma de otras vitaminas o antioxidantes durante el estudio, excepto el ácido fólico (400 mcg/día), que se proporcionó a todas las pacientes.

La estimulación ovárica se realizó de manera homogénea en todos los centros participantes, con el empleo de un protocolo con ciclo antagonista de la GnRH y una dosis inicial de 150 unidades de FSH durante 5 días. Tras la estimulación inicial, cada paciente fue tratada de forma individualizada en función de su respuesta. El desencadenamiento se realizó con 0,25 mg de hCG en todos los casos, excepto cuando se sospechaba un riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). La punción folicular se programó para aproximadamente 36–37 h después del desencadenamiento. La transferencia embrionaria (TE) se realizó de forma individualizada, según las características de cada voluntaria y su respuesta, aunque en ningún caso se transfirieron más de tres embriones. En todos los casos de TE, se prescribió un tratamiento con progesterona natural micronizada para el apoyo en la fase lútea.

Parámetros de valoración

El criterio de valoración principal fue la tasa de embarazo, y los criterios secundarios fueron la maduración ovocitaria, la calidad embrionaria, las concentraciones de testosterona y la sensibilidad a la insulina.

El embarazo se definió por una prueba positiva a las 2 semanas de la TE. La maduración ovocitaria se definió por el porcentaje de ovocitos en metafase II (MII). Los embriones se evaluaron según los criterios de la ESHRE [14]. Las participantes en las que se produjo una concepción fueron objeto de un seguimiento en el centro clínico para obtener una evidencia ecográfica de embarazo intrauterino y fueron remitidas al control obstétrico.

Aprobación ética

El estudio fue aprobado en cada uno de los centros clínicos. Las pacientes firmaron un documento de consentimiento informado en el que se les proporcionaba información sobre la intervención y sobre los posibles riesgos del estudio. En todos los casos se realizó una ICSI; si las circunstancias eran de esperma normal, se informó a las pacientes de que las anomalías fetales podían ser mayores con la ICSI que con la FIV.

Metodología estadística

Se realizaron pruebas estadísticas bivariantes respecto a las variables personales, con objeto de determinar la homogeneidad de las características de las mujeres de los dos grupos de tratamiento. Se determinaron las frecuencias y porcentajes y se aplicaron pruebas de χ^2 para las variables cualitativas. Respecto a las variables cuantitativas, se calculó la media, la desviación estándar (DE) y los intervalos de confianza del 95%, y se aplicó la prueba de *t* asintótica o la técnica de remuestreo (*bootstrap*) para la prueba de *t* en comparación de los dos grupos. Además, se utilizaron modelos estadísticos multivariantes para verificar las diferencias entre los grupos por lo que respecta a la evolución de los parámetros. Para ello se usaron modelos de regresión mixta lineal multivariante y efectos aleatorios intraindividuales, que se ajustaron a las características de los pacientes.

El criterio principal de valoración de obtención de un embarazo se describió también mediante las probabilidades de embarazo por grupos y el correspondiente valor de OR y su intervalo de confianza.

El análisis por intención de tratar se basa en la comparación de los grupos de tratamiento con la inclusión de todas las pacientes en el grupo al que fueron asignadas inicialmente tras la aleatorización. Presentamos principalmente los análisis por protocolo para los criterios de valoración principal y secundarios. Sin embargo, para comparar los resultados, evitar un posible sesgo en el criterio de valoración principal y aumentar la credibilidad de los resultados, se presenta también un análisis por intención de tratar realizado con R Project 3.3.

Resultados

En la situación inicial, no se observaron diferencias entre los dos grupos (véase la tabla 1). Cuatro pacientes fueron retiradas del estudio a causa del riesgo de SHO (una del GE y tres del GC). En

Tabla 1. Características de las pacientes en la situación basal.

	Grupo de estudio (N = 30)		Grupo control (N = 30)	
	Media (DE)	IC del 95 % (LI, LS)	Media (DE)	IC del 95 % (LI, LS)
Características cuantitativas de las pacientes en la situación inicial				
Edad (años)	31,67 (0,86)	(29,91–33,42)	31,74 (0,89)	(29,91–33,57)
Peso (kg)	67,31 (2,33)	(62,53–72,09)	67,11 (2,09)	(62,82–71,4)
Altura (cm)	162,67 (1,32)	(159,97–165,37)	164,11 (1,06)	(161,93–166,29)
IMC	25,51 (0,86)	(23,73–27,28)	24,88 (0,69)	(23,45–26,3)
Tiempo de esterilidad (años)	3,35 (0,36)	(2,69–4)	2,57 (0,24)	(2,13–3,04)
Características cualitativas de las pacientes en la situación inicial N (%)				
Actividad regular	10 (33,33%)		6 (20%)	
Consumo de alcohol	9 (30%)		6 (20%)	
Tabaquismo	7 (23,33%)		7 (23,33%)	
Sin embarazos anteriores	28 (93,33%)		23 (76,66%)	
Diabetes familiar	7 (23,33%)		8 (26,66%)	

Valores de p = no significativos en todos los casos.

IMC: índice de masa corporal; IC: intervalo de confianza; LS: límite superior; LI: límite inferior.

otras dos pacientes del GC no se realizó tampoco la TE debido al riesgo de SHO. En esas pacientes, la descarga ovulatoria se realizó con leuprorelina en dosis de 0,2 mg y todos los embriones se congelaron. Cuando no se realizó la TE a causa del riesgo de SHO, se llevaron a cabo análisis de HOMA-IR y de testosterona en el momento de la punción ovárica. En total, el porcentaje de exclusiones debidas al riesgo de SHO fue menor en el GE (3,84% frente a 20,83%, $p = 0,065$) (véase la figura 1).

Por lo que respecta al cumplimiento, todas las pacientes devolvieron el recipiente para verificar que habían cumplido la toma de medicación. Ninguna de las participantes presentó efectos secundarios con ninguna de las dos combinaciones estudiadas.

Al final del ciclo de ICSI, la duración de la estimulación ovárica (GE = $10,48 \pm 1,39$ frente a GC = $10,38 \pm 0,86$) y las unidades de FSH utilizadas por ciclo (GE = $1219,23 \pm 102$ frente a GC = $1137,5 \pm 68$) fueron similares en los dos grupos. De igual modo, las concentraciones de testosterona total, glucosa e insulina, la HOMA-IR, el número de ovocitos en MII y el porcentaje de embriones de buena calidad fueron también similares en los dos grupos (tabla 2).

En un total de 44 pacientes se realizó una TE (25 en el GE y 19 en el GC). No hubo diferencias en el número medio de embriones transferidos ni en el porcentaje de mujeres en las que se transfirió más de un embrión. Sin embargo, tasa de embarazo fue significativamente mayor en el GE en comparación con el GC (65,5% frente a 25,9%, $p = 0,003$). Además, los embarazos tras la TE fueron más en el GE (68% frente a 31,6%, $p = 0,017$). En la tabla 3 se presentan los datos globales de cada tasa de embarazos.

Por lo que respecta a las concentraciones de testosterona, se observó una diferencia significativa al final del estudio respecto a la situación inicial. Sin embargo, la diferencia fue similar en los dos grupos (Dif. = -0,13; IC del 95% (-0,17, -0,08); valores de $p < 0,001$). De igual modo, al final del estudio se observó una disminución respecto a los valores iniciales de HOMA-IR en los dos grupos (Dif. = -0,70; IC del 95% (-1,23, -0,16); $p = 0,011$).

Discusión

Los resultados principales de este estudio muestran que las dosis altas de DCI en combinación con MIO aumentan el porcentaje de

embarazos en las mujeres con SOP sometidas a FIV-ICSI. Hasta donde nosotros sabemos, este es el primer ECA en el que se ha investigado el efecto de diferentes dosis de DCI en relación a los resultados reproductivos.

Los estudios realizados a lo largo de los 30 años de historia de la Técnicas de Reproducción Asistida (TRA) coinciden en resaltar la importancia de la calidad de los embriones/ovocitos como principales factores predictivos de un resultado positivo, y parece que tanto MIO como DCI pueden mejorar los resultados a través de diversos mecanismos: mejora de la sensibilidad a la insulina, aumento de la ovulación o reducción del estrés oxidativo del líquido folicular [10,15–22]. Sin embargo, los datos obtenidos en un metanálisis indican una falta de evidencia que permita justificar que los suplementos de MIO son suficientes para mejorar la calidad de los ovocitos o de los embriones y las tasas de embarazo [7].

El principal punto fuerte de este estudio es que la tasa de embarazo es alta con 150 mg de DCI dos veces al día y podría indicar un efecto del DCI en la implantación y desarrollo embrionario inicial. El principal punto débil de este estudio es el tamaño muestral, aún cuando el cálculo de este tamaño realizado *a priori* indicó que 60 sujetos eran suficientes para extraer conclusiones.

Existen precedentes que indican que inositol mejora los parámetros metabólicos de las mujeres con SOP [23–26]. En nuestro estudio, observamos una mejora significativa al final del estudio respecto a la situación inicial tanto en relación a la concentración de testosterona como a la HOMA-IR, si bien la diferencia fue similar en los dos grupos.

En lo relativo al efecto de DCI en la calidad de los ovocitos y los embriones, los estudios que han analizado su uso han presentado resultados contradictorios. En un estudio en el que se compararon las dos formas de inositol, se observó que los suplementos de MIO, más que los de DCI, podían mejorar la calidad de los ovocitos y los embriones [21]. En otro estudio, un aumento de la posología de DCI empeoró progresivamente la maduración ovocitaria [27]. Sin embargo, Piomboni *et al.* observaron un mayor número de ovocitos en MII con DCI [16], y Colazingari *et al.* señalaron que tan solo en el grupo tratado con MIO-DCI (proporción fisiológica: 1,1 g + 27,6 mg) hubo un aumento de la calidad de los embriones [28]. Es interesante señalar que, en el presente estudio y en todos

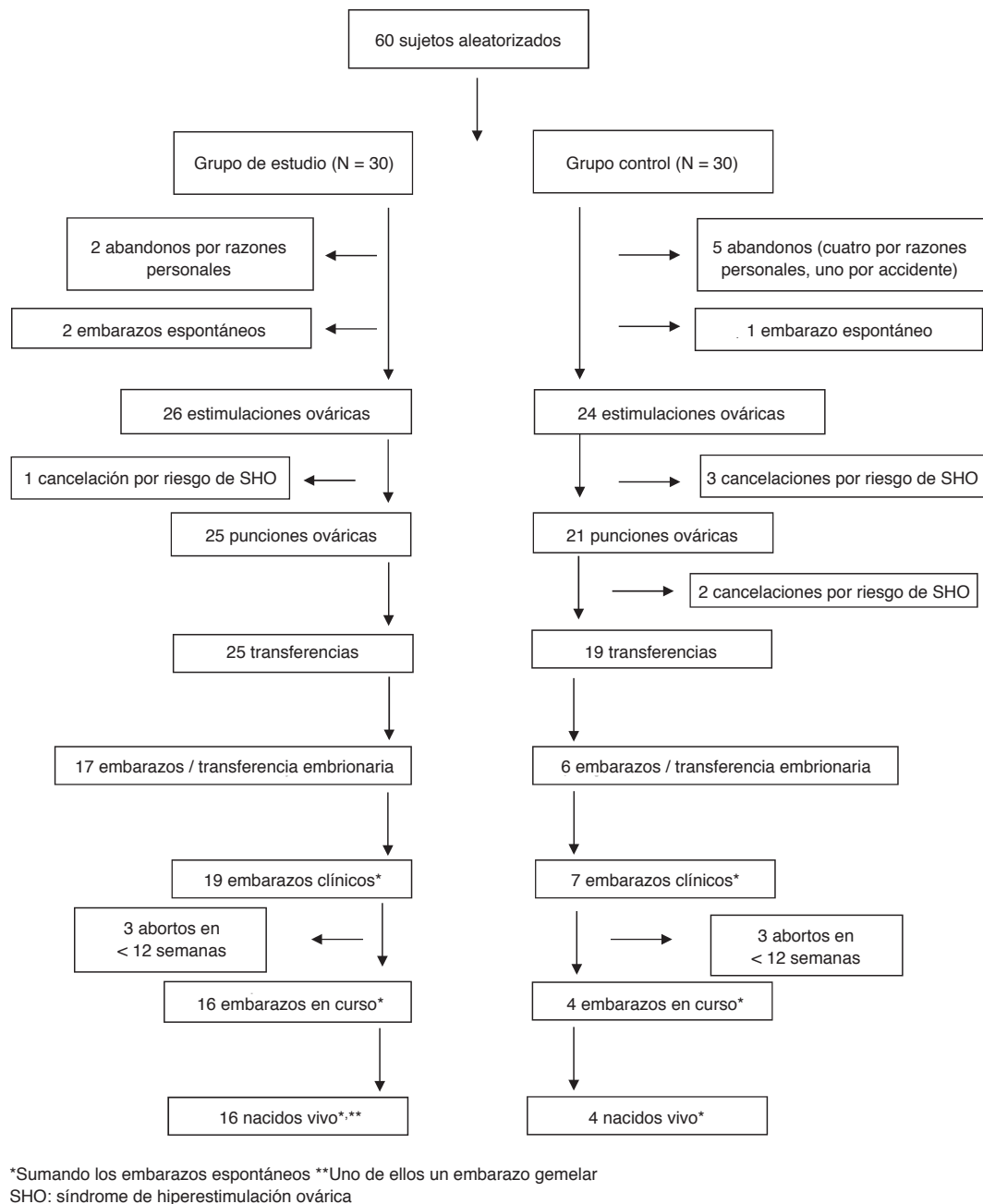


Figura 1. Diagrama de flujo de los sujetos incluidos en el estudio.

los demás estudios examinados, no se registraron efectos secundarios con ninguna de las dosis de MIO o de DCI, lo cual comportó un alto grado de cumplimiento de las pacientes.

Los estudios realizados con la combinación de MIO:DCI en una proporción de 40:1 mostraron resultados mejores que los obtenidos con la administración de DCI o de MIO solos. La proporción de 40:1 se basó en la proporción fisiológica de las dos moléculas en la sangre, aunque cada tejido tiene su propia proporción [11]. En consecuencia, algunos autores señalaron que la proporción no era tan importante como la concentración absoluta de MIO o de DCI. Estos autores sugieren que la cantidad de DCI utilizada en los estudios que emplearon la proporción de 40:1 fue muy baja (13,8–27,6 mg/día) y podría haber resultado insuficiente para alcanzar las concentraciones de DCI adecuadas

según lo predicho por los estudios que mostraron un efecto beneficioso [12]. Estamos de acuerdo con estos autores en que deberán realizarse más estudios para evaluar diferentes proporciones o posologías, con objeto de determinar la dosis más eficiente en cada situación de SOP [7]. Así pues, nosotros realizamos un estudio para comparar la proporción 40:1 con otras combinaciones propuestas de MIO:DCI que contienen dosis más altas de DCI, que concuerdan más con la dosis empleada en los estudios que mostraron efectos beneficiosos en el SOP. Para determinar la dosis, tuvimos en cuenta los resultados publicados por Isabella y Raffone en 2012, que indicaron que una dosis alta de DCI podría afectar a la calidad de los ovocitos [27]. Aunque estos resultados fueron contradictorios con los publicados posteriormente por Piomboni *et al.* en 2014 [16], decidimos utilizar 300 mg, lo cual

Tabla 2 Resumen de resultados de las variables reproductivas y analíticas.

	Grupo de estudio		Grupo control		
	IC del 95 %		IC del 95 %		
	Media (DE)	(LI-LS)	Media (DE)	(LI-LS)	Valor de p
Número de ovocitos	13,46 (1,01)	(11,38–15,54)	13,76 (1,48)	(10,67–16,85)	0,864
Sin ovocitos maduros	3 (0,49)	(1,98–4,02)	3,1 (0,55)	(1,98–4,25)	0,898
Ovocitos maduros	10,46 (0,88)	(8,65–12,28)	10,67 (1,57)	(7,4–13,94)	0,910
Cociente de ovocitos maduros/N de ovocitos	0,77 (0,04)	(0,7–0,84)	0,74 (0,05)	(0,63–0,84)	0,575
Número de embriones	6,88 (0,77)	(5,65–8,2)	7,19 (1,41)	(4,52–9,89)	0,858
Embriones tipo A	3,08 (0,71)	(2–4,27)	3,86 (1,22)	(1,76–6,38)	0,571
Embriones tipo B	1,5 (0,31)	(1–2,04)	1,35 (0,44)	(0,75–2,1)	0,467
Embriones tipo C	1,81 (0,38)	(1,15–2,49)	1,6 (0,38)	(0,85–2,55)	0,754
Insulina a nivel basal	11,75 (1,31)	(9,5–14,55)	11,53 (2,12)	(8,28–15,38)	0,929
Insulina al final	9,04 (0,95)	(7,22–11,16)	9,05 (1,13)	(7,19–11,07)	0,993
Diferencia en la insulina	2,8 (1,04)	(1,15–4,83)	2,97 (2,19)	(–0,64–7,41)	0,951
Testosterona a nivel basal	0,57 (0,04)	(0,48–0,66)	0,56 (0,05)	(0,45–0,67)	0,911
Testosterona al final	0,41 (0,04)	(0,34–0,49)	0,46 (0,05)	(0,36–0,56)	0,430
Diferencia de testosterona	0,14 (0,03)	(0,07–0,21)	0,12 (0,03)	(0,05–0,18)	0,607
Glucosa a nivel basal	90,82 (1,77)	(87,2–94,43)	91,85 (2,48)	(87,81–96,88)	0,757
Glucosa al final	85,96 (1,1)	(83,7–88,22)	86,62 (1,51)	(83,49–89,76)	0,720
Diferencia en la glucosa	4,61 (1,96)	(0,59–8,64)	5,77 (2,55)	(1,58–11,28)	0,727
HOMA a nivel basal	2,64 (1,66)	(2,02–3,26)	2,65 (2,6)	(1,62–3,69)	0,288
HOMA al final	1,94 (1,1)	(1,51–2,37)	1,96 (1,23)	(1,43–2,49)	0,719
Diferencia en HOMA	0,72 (1,31)	(0,21–1,24)	0,82 (2,52)	(–0,27–1,91)	0,408

IC: intervalo de confianza; LI: límite inferior; LS: límite superior; HOMA: evaluación media de la homeostasis.

Tabla 3. Resultados de los embarazos.

	Número de casos por grupo de tratamiento		Riesgo relativo	IC del 95 %	OR (A/B)	IC del 95 %	Valor de p			
	GE	GC								
	Límite inferior	Límite superior								
Tasa de embarazo	No	10	20	0,40	0,20	0,79	5,25	1,51	20,33	0,003
	Sí	19	7							
Tasa de aborto	No	16	4	2,71	0,71	10,42	0,27	0,02	2,76	0,146
	Sí	3	3							
Tasa de embarazo clínico	No	10	20	0,40	0,20	0,79	5,25	1,51	20,33	0,003
	Sí	19	7							
Tasa de embarazo en curso	No	13	23	0,27	0,10	0,70	6,81	1,72	34,12	0,002
	Sí	16	4							
Tasa de embarazo por ciclo de estimulación	No	9	18	0,40	0,19	0,84	5,44	1,38	24,35	0,005
	Sí	17	6							
Embarazo por transferencia embrionaria	No	8	13	0,46	0,23	0,95	4,43	1,09	20,30	0,017
	Sí	17	6							
Embarazos en análisis ITT ^a	No	14	23	0,38	0,17	0,82	4,65	1,48	14,61	0,007
	Sí	17	6							
Tasa de recién nacido vivo	No	13	23	0,27	0,10	0,70	6,81	1,72	34,12	0,002
	Sí	16	4							

GE: grupo de estudio; GC: grupo control; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.

^aPara el análisis ITT, se utilizó el tamaño muestral de 60 mujeres; para las posteriores exclusiones, abandonos, cancelaciones y embarazos espontáneos, se asumió el peor resultado, es decir, la ausencia.

era coherente también con la conversión diaria estimada de MIO a DCI en una persona sana.

En nuestro estudio, la mejora en la tasa de embarazo observada en el GE no se acompañó de mejoras en los parámetros

intermedios, como la calidad de los ovocitos o los embriones. Es cierto que el porcentaje de embarazos obtenido en el grupo control fue demasiado bajo, sin necesidad de justificación. Considerados conjuntamente, estos resultados sugieren que DCI podría afectar

a otras variables de la calidad de los ovocitos o los embriones que pasan desapercibidas en las clasificaciones que se aplican de manera generalizada. En este sentido, sería útil conocer de qué forma afectan los suplementos de MIO o de DCI a otros marcadores de la calidad ovocitaria.

Otra hipótesis que justifica que el porcentaje de embarazos sea mayor con dosis más altas de DCI es la que sugiere que DCI podría influir en la implantación embrionaria. No hay estudios clínicos que indiquen si inositol influye o no en la implantación embrionaria; por consiguiente, son necesarios estudios para evaluar esta hipótesis.

Otro hallazgo de interés de este estudio es la diferencia en las cancelaciones debidas a SHO, resultado este que no se había publicado con anterioridad. Sin embargo, el SHO no se definió *a priori* como uno de los objetivos del estudio. Además, los criterios para definir el riesgo de SHO no se definieron al inicio del estudio; por consiguiente, se dejaron al criterio de cada centro participante. Aunque se ha sugerido que metformina puede reducir el SHO [29,30], esta posibilidad no se confirmó en una revisión Cochrane [31]. Por lo que respecta al inositol, tan solo hay dos estudios, uno de ellos en un modelo animal en el que la permeabilidad vascular y la expresión de VEGF y COX-2 se redujeron en los animales tratados con MIO [32]. Un ECA realizado en mujeres con SOP a las que se aplicó una inseminación intrauterina puso de manifiesto que los suplementos de MIO previnieron el SHO [18].

En nuestro estudio, la tasa de SHO en el GC fueron similares a las descritas para las mujeres con SOP [33,34]. Esta observación respalda las conclusiones de un metanálisis previo que mostró que MIO por sí solo no parecía influir en los resultados del ciclo de estimulación, pero que los suplementos de DCI podían prevenirlo [3]. El resultado no alcanzó significación estadística ($p = 0,07$), debido probablemente al pequeño tamaño muestral, que no se calculó *a priori* para evaluar este parámetro. Sin embargo, estos datos tienen interés desde un punto de vista clínico y deberán contrastarse en futuros estudios.

En conclusión, la combinación de MIO-DCI con dosis altas de DCI mejora la tasa de embarazos respecto a lo observado con su concentración fisiológica. Esta misma combinación reduce el riesgo de SHO. Estos resultados resaltan la importancia de los suplementos de DCI en las mujeres con SOP en las que se aplica una ICSI.

Agradecimientos

Los análisis estadísticos fueron realizados por Llenalia García Fernández, Seplin Soluciones Estadísticas S.L.

Springer Nature Author Services proporcionó servicios de corrección de la redacción en inglés.

Este estudio se ha llevado a cabo en el marco del Proyecto Estratégico CIEN METASIN titulado "Investigación, desarrollo e innovación en nuevos alimentos multifuncionales para el síndrome metabólico" (IDI-20150571), financiado por el Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial (CDTI)

Damos las gracias a M^a José Bravo y M^a Isabel Galán por el reclutamiento de las pacientes y los ovocitos/embriones.

Financiación

El estudio fue financiado por el Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial (CDTI) [IDI-20150571].

Declaración de intereses

Díaz-Ropero MP, Maldonado-Lobón JA, Olivares M, Fonollá J son empleados de Biosearch Life, una empresa que produce DCI a partir de la algarroba. Los demás autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

NÚMERO DE REGISTRO DEL ENSAYO

NCT01850030 (clinicaltrials.gov).

Bibliografía

- [1] Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, et al. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2016;31:2841–2855.
- [2] Naderpoor N, Shorakae S, de Courten B, et al. Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2015; 21:560–574.
- [3] Genazzani AD. Inositol as putative integrative treatment for PCOS. *Reprod Biomed Online.* 2016; 33:770–780.
- [4] Zheng X, Lin D, Zhang Y, et al. Inositol supplement improves clinical pregnancy rate in infertile women undergoing ovulation induction for ICSI or IVF-ET. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96:e8842.
- [5] Unfer V, Nestler JE, Kamenov ZA, et al. Effects of inositol(s) in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:1849162.
- [6] Unfer V, Facchinetti F, Orrù B, et al. Myo-inositol effects in women with PCOS: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocr Connect.* 2017;6:647–658.
- [7] Mendoza N, Pérez L, Simoncini T, et al. Inositol supplementation in women with polycystic ovary syndrome undergoing intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biomed Online.* 2017;35:529–535.
- [8] Facchinetti F, Bizzarri M, Benvenega S, 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. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;195: 72–76.
- [9] Benelli E, Del Ghianda S, Di Cosmo C, et al. A combined therapy with myo-inositol and D-chiro-inositol improves endocrine parameters and insulin resistance in PCOS young overweight women. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:1.
- [10] Minozzi M, Nordio M, Pajalich R. The combined therapy myo-inositol plus D-Chiro-inositol, in a physiological ratio, reduces the cardiovascular risk by improving the lipid profile in PCOS patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17:537–540.
- [11] Bevilacqua A, Dragotto J, Giuliani A, et al. Myo-inositol and D-chiro-inositol (40:1) reverse histological and functional features of polycystic ovary syndrome in a mouse model. *J Cell Physiol.* 2018. doi:10.1002/jcp.27623.
- [12] Sortino MA, Salomone S, Carruba MO, et al. Polycystic ovary syndrome: insights into the therapeutic approach with inositols. *Front Pharmacol.* 2017;8:341
- [13] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004; 81:19–25.
- [14] Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. *Hum Reprod.* 2011;26:1270–1283.
- [15] Chiu TT, Rogers MS, Law EL, et al. Follicular fluid and serum concentrations of myo-inositol in patients undergoing IVF: relationship with oocyte maturation. *Hum Reprod.* 2002;17:1591–1596.
- [16] Piomboni P, Focarelli R, Capaldo A, et al. Protein modification as oxidative stress marker in follicular fluid from women with polycystic ovary syndrome: the effect of inositol and metformin. *J Assist Reprod Genet.* 2014;31:1269–1276.
- [17] Papaleo E, Unfer V, Baillargeon JP, et al. Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. *Fertil Steril.* 2009;91:1750–1754.
- [18] Emekçi Özay Ö, Özay AC, Çağlayan E, et al. Myo-inositol administra-

- tion positively effects ovulation induction and intrauterine insemination in patients with polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled, randomized trial. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33:524–528.
- [19] Croze ML, Soulage CO. Potential role and therapeutic interests of myo-inositol in metabolic diseases. *Biochimie*. 2013;95:1811–1827.
- [20] Sun TH, Heimark DB, Nguyen T, et al. Both myo-inositol to chiro-inositol epimerase activities and chiro-inositol to myo-inositol ratios are decreased in tissues of GK type 2 diabetic rats compared to Wistar controls. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;293:1092–1098.
- [21] Unfer V, Carlomagno G, Rizzo P, et al. Myo-inositol rather than D-chiro-inositol is able to improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011;15:452–457.
- [22] De Leo V, La Marca A, Cappelli V, et al. [Evaluation of the treatment with D-chiro-inositol on levels of oxidative stress in PCOS patients]. *Minerva Ginecol*. 2012;64:531–538.
- [23] Heimark D, McAllister J, Larner J. Decreased myo-inositol to chiro-inositol (M/C) ratios and increased M/C epimerase activity in PCOS theca cells demonstrate increased insulin sensitivity compared to controls. *Endocr J*. 2014;61:111–117.
- [24] Pizzo A, Laganà AS, Barbaro L. Comparison between effects of myo-inositol and D-chiro-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30:205–208.
- [25] Formoso C, Stracquadanio M, Ciotta L. Myo-inositol vs. D-chiro inositol in PCOS treatment. *Minerva Ginecol*. 2015;67:321–325.
- [26] Rolland ALI, Peigné M, Plouvier P, et al. Could myo-inositol soft gel capsules outperform clomiphene in inducing ovulation? Results of a pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21:10–14.
- [27] Isabella R, Raffone E. CONCERN: does ovary need D-chiro-inositol? *J Ovarian Res*. 2012;5:14.
- [28] Colazingari S, Treglia M, Najjar R, et al. The combined therapy myo-inositol plus D-chiro-inositol, rather than D-chiro-inositol, is able to improve IVF outcomes: results from a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;288:1405–1411.
- [29] Balen AH, Morley LC, Misso M, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum Reprod Update*. 2016;22:687–708.
- [30] Guo JL, Zhang DD, Zhao Y, et al. Pharmacologic interventions in preventing ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;11:19093.
- [31] Bordewijk EM, Nahuis M, Costello MF, et al. Metformin during ovulation induction with gonadotrophins followed by timed intercourse or intrauterine insemination for subfertility associated with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:CD009090.
- [32] Turan GA, Eskicioglu F, Sivrikoz ON, et al. Myo-inositol is a promising treatment for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): an animal study. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292:1163–1171.
- [33] Jacob SL, Brewer C, Tang T, et al. A short course of metformin does not reduce OHSS in a GnRH antagonist cycle for women with PCOS undergoing IVF: a randomised placebo-controlled trial. *Hum Reprod*. 2016;31:2756–2764.
- [34] Mohammadi Yeganeh L, Moini A, Shiva M, et al. Methylprednisolone for prevention of ovarian hyperstimulation syndrome in patients with polycystic ovarian syndrome undergoing in-vitro fertilisation: a randomised controlled trial. *J Obstet Gynaecol*. 2018;38:241–246.

Artículo original:

Comparison of the effect of two combinations of myo-inositol and D-chiro-inositol in women with polycystic ovary syndrome undergoing ICSI: a randomized controlled trial.

Mendoza et al. Gynecol Endocrinol. 2019;35(8):695-700.

© 2020 The Author(s). Published by Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group.

Copyright de la traducción al español © 2020 Content Ed Net Communications S.L.

Este es un artículo Open Access distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-No-Derivatives License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>), que permite la reutilización, distribución y reproducción no comercial en cualquier medio, siempre que la obra original sea citada adecuadamente, y no sea alterada, transformada o construida en de cualquier manera.

Aunque se ha tenido el máximo cuidado al recopilar los contenidos de esta publicación, Content Ed Net Communications S.L. y sus empleados no son en modo alguno responsables del uso de la información, ni tampoco de cualquier posible error, omisión e inexactitud, o de las consecuencias derivadas de estos. Antes de la prescripción deberá revisarse la información sobre el producto aprobado. Las opiniones expresadas en esta publicación no son responsabilidad de Content Ed Net Communications S.L.

ES-PRO-TF-51520-AD

