

<https://doi.org/10.69639/arandu.v12i2.1083>

Impacto del síndrome de ovario poliquístico (SOP) en la fertilidad: comparación de tratamientos de primera línea

Impact of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) on Fertility: A Comparison of First-Line Treatments

Yaleidy Cristina Alvarez Arias

alvarezariascristina0909@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0000-1516-6917>

Universidad Metropolitana De Barranquilla
Barranquilla – Colombia

Diana Marcela Hernández Muñoz

dianitamh117@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-9923-5840>

Universidad Industrial de Santander
Bucaramanga – Colombia

Wendy Yaritza Molano Rios

wmolano@unab.edu.co

<https://orcid.org/0009-0003-7041-6378>

Universidad de Santander
Bucaramanga – Colombia

Victoria Isabel Monge Briceño

Vmonge@unab.edu.co

<https://orcid.org/0009-0009-8407-9126>

Universidad Autónoma de Bucaramanga
Bucaramanga – Colombia

Andrea Marcela Montoya Medina

<https://orcid.org/0009-0005-1588-9142>

andreamontoyamedina4@gmail.com

Universidad Libre seccional Cali
Cali – Colombia

Artículo recibido: 10 abril 2025 - Aceptado para publicación: 20 mayo 2025
Conflictos de intereses: Ninguno que declarar

RESUMEN

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es la endocrinopatía más común en mujeres en edad reproductiva, asociado a anovulación crónica e infertilidad. Representa alrededor del 75–80% de los casos de infertilidad anovulatoria. Su fisiopatología es multifactorial, involucrando resistencia a la insulina, hiperandrogenismo ovárico/adrenal y disfunción gonadotrópica, lo que conduce a alteraciones ovulatorias. El diagnóstico se basa en criterios clínicos y ecográficos (Rotterdam 2003, entre otros), requiriendo al menos 2 de 3 hallazgos: oligo/anovulación, hiperandrogenismo y ovarios poliquísticos, una vez excluidas otras etiologías. El SOP se relaciona con mayor riesgo de complicaciones obstétricas (p. ej., aborto, preeclampsia y diabetes gestacional). Esta revisión

analiza críticamente la evidencia actual sobre tratamientos de primera línea para la infertilidad anovulatoria en SOP: citrato de clomifeno, letrozol, metformina, inositoles, modificaciones en el estilo de vida y combinaciones terapéuticas. Se comparan su eficacia ovulatoria, tasas de embarazo y seguridad, fundamentado en metaanálisis, ensayos aleatorizados y guías recientes. Se discuten las ventajas y limitaciones de cada enfoque, así como consideraciones clínicas para individualizar el tratamiento. Finalmente, se proponen direcciones futuras de investigación para optimizar el manejo de la infertilidad en SOP.

Palabras clave: síndrome del ovario poliquístico, infertilidad, inducción de la ovulación, clomifeno, letrozol

ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder in reproductive-aged women and a leading cause of anovulatory infertility. It accounts for ~75–80% of anovulatory infertility cases. PCOS pathophysiology is multifactorial, involving insulin resistance, ovarian/adrenal hyperandrogenism and gonadotropic dysfunction, resulting in chronic anovulation. Diagnosis is clinical, based on at least 2 of 3 Rotterdam criteria (oligo/anovulation, hyperandrogenism, polycystic ovaries) after exclusion of other causes. PCOS is associated with higher risk of pregnancy complications (e.g. miscarriage, gestational diabetes, preeclampsia). This review critically examines first-line treatments for anovulatory infertility in PCOS: clomiphene citrate, letrozole, metformin, inositols, lifestyle modification and combined approaches. We compare their efficacy (ovulation, pregnancy, live birth rates) and safety based on recent high-level evidence, including meta-analyses, randomized trials, and guidelines. The advantages and limitations of each therapy are discussed, emphasizing letrozole's superior live birth outcomes over clomiphene and the role of weight loss in improving fertility. We also address the use of metformin (alone or with ovulation agents) and nutraceuticals like inositols, highlighting that evidence for the latter remains inconclusive. Clinical considerations for individualized therapy are provided, and future research directions are suggested to optimize fertility outcomes in PCOS.

Keywords: polycystic ovary syndrome, infertility, ovulation induction, clomiphene, letrozole

Todo el contenido de la Revista Científica Internacional Arandu UTIC publicado en este sitio está disponible bajo licencia Creative Commons Attribution 4.0 International. 

INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un trastorno endocrino-metabólico complejo que afecta entre el 8% y 13% de las mujeres en edad fértil (1), dependiendo de los criterios diagnósticos aplicados (2). Es una de las principales causas de infertilidad femenina, especialmente por anovulación crónica: se estima que el SOP explica ~80% de los casos de infertilidad anovulatoria (1,2). Clínicamente, el SOP se caracteriza por hiperandrogenismo (clínico y/o bioquímico), disfunción ovulatoria (oligo-anovulación) y morfología ovárica poliquística en ecografía (3). La etiopatogenia involucra una interacción compleja de factores genéticos y ambientales. Los mecanismos fisiopatológicos centrales incluyen resistencia a la insulina con hiperinsulinemia compensatoria, que estimula la producción ovárica de andrógenos; exceso de andrógenos ováricos y/o adrenales, que altera la foliculogénesis; y un desequilibrio en la secreción de gonadotropinas (aumento de la frecuencia de pulso de GnRH/LH relativo a FSH) (3). En conjunto, estas alteraciones resultan en el arresto folicular antral, anovulación crónica e infertilidad. Además de la disfunción reproductiva, el SOP conlleva diversas manifestaciones metabólicas (obesidad central, intolerancia a la glucosa, dislipidemia) y riesgos cardiovasculares (3,2). En el ámbito reproductivo, las mujeres con SOP no solo enfrentan dificultad para concebir, sino también mayor riesgo de complicaciones obstétricas una vez logrado el embarazo, tales como aborto espontáneo recurrente, diabetes gestacional, hipertensión gestacional y preeclampsia (3). Se ha reportado que las pacientes con SOP tienen aproximadamente un riesgo dos a tres veces mayor de desarrollar diabetes gestacional y trastornos hipertensivos del embarazo, comparado con mujeres sin SOP (3). La obesidad concurrente en muchas pacientes agrava tanto la severidad del SOP como el riesgo obstétrico, creando desafíos adicionales en el manejo. Desde la primera descripción del síndrome por Stein y Leventhal en 1935, se han propuesto distintos criterios diagnósticos. Los National Institutes of Health (NIH) en 1990 requerían la presencia conjunta de anovulación crónica e hiperandrogenismo, excluyendo otras causas (3). El consenso de Rotterdam 2003 amplió la definición, estableciendo criterio diagnóstico con al menos 2 de 3 características (anovulación, hiperandrogenismo, ovarios poliquísticos) (3). Esto reconoció fenotipos más heterogéneos, incluyendo mujeres con ovarios poliquísticos y anovulación, pero andrógenos normales, o con hiperandrogenismo y ovarios poliquísticos, pero ciclos ovulatorios. En 2006, la Androgen Excess Society propuso que el hiperandrogenismo fuera condición sine qua non para el diagnóstico, acompañado de disfunción ovárica (ovulatoria y/o morfológica) (3). Más recientemente, guías internacionales (2018) han respaldado Rotterdam en adultas, e incluso sugieren considerar niveles elevados de hormona antimülleriana (AMH) como criterio bioquímico complementario dada su correlación con el recuento de folículos antrales (3). La Tabla 1 resume los principales criterios diagnósticos del SOP y sus diferencias. El vínculo entre SOP e infertilidad está ampliamente documentado. Hasta un 70% de las mujeres con SOP

experimentan dificultad para lograr embarazo espontáneo (4), principalmente por anovulación crónica. No obstante, la fertilidad puede mejorar con intervenciones adecuadas: pérdidas de peso modestas (5–10% del peso corporal) pueden restaurar la ovulación en una proporción significativa de pacientes (2). Dado que muchas mujeres con SOP posponen la gestación, es fundamental optimizar tempranamente su salud reproductiva. Esto incluye diagnóstico y tratamiento oportuno de la anovulación, así como manejo de comorbilidades (obesidad, resistencia insulínica) que puedan afectar la eficacia de los tratamientos de fertilidad y los desenlaces perinatales (2). En las últimas dos décadas, ha habido avances importantes en las opciones terapéuticas para inducir la ovulación en SOP. Tradicionalmente, el citrato de clomifeno (CC) fue el fármaco de primera línea por más de 40 años (5). Sin embargo, nuevas evidencias han llevado a reconsiderar este paradigma. Agentes como letrozol (inhibidor de aromatasas), inicialmente utilizados fuera de indicación, han demostrado mayor efectividad en lograr nacidos vivos que el CC (6,7). Asimismo, la metformina (sensibilizador a la insulina) se ha empleado sola o combinada con inductores de ovulación para mejorar la respuesta ovárica, aunque con resultados variables según el perfil de la paciente (8). Otros abordajes incluyen cambios intensivos en el estilo de vida (dieta, ejercicio, reducción de peso) antes o durante el tratamiento de fertilidad, suplementos como los inositoles (ej. myo-inositol y d-chiro-inositol) que buscan mejorar la función ovárica a través de la vía insulínica, y enfoques quirúrgicos (perforación ovárica laparoscópica) reservados típicamente como segunda línea. En este contexto, es crucial comparar la eficacia relativa de estas intervenciones de primera línea y establecer recomendaciones basadas en evidencia para maximizar las tasas de embarazo y nacimiento en mujeres con SOP anovulatorio. Esta revisión tiene como objetivo sintetizar la literatura médica reciente y de alto nivel (últimos ~10 años) sobre el impacto del SOP en la fertilidad y la comparación de los tratamientos de primera línea para la inducción de la ovulación. Se realizará un análisis crítico de la evidencia disponible – incluyendo metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados y guías clínicas – para determinar cuál(es) estrategia(s) ofrece(n) la mayor eficacia ovulatoria y de logro de embarazo en el SOP, sin descuidar el perfil de seguridad. Asimismo, se discutirán consideraciones clínicas prácticas en la selección individualizada de tratamiento y se identificarán áreas donde persisten incertidumbres, proponiendo direcciones para la investigación futura.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva de la literatura en bases de datos biomédicas y fuentes de información secundaria. Entre enero y abril de 2025 se consultaron PubMed, Cochrane Library, Scopus y UpToDate, enfocándose en estudios publicados en los últimos 10 años (2015–2025) sobre SOP, infertilidad y tratamientos ovulatorios de primera línea. Se utilizaron términos MeSH y texto libre en inglés y español, incluyendo combinaciones de “PCOS” or “SOP”, “infertility” or “infertilidad”, “ovulation induction”, “clomiphene”, “letrozole”, “metformin”,

“inositol” y “lifestyle”. La estrategia siguió lineamientos PRISMA para revisiones narrativas y se limitó a evidencia de alto nivel cuando disponible (revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados) (9). Adicionalmente, se examinaron las referencias bibliográficas de artículos clave y se revisaron guías clínicas relevantes (ej. Guía internacional de SOP 2018 y actualización 2023, boletines ACOG) para incluir recomendaciones vigentes.

Se identificaron y evaluaron críticamente más de 80 artículos; de estos, se seleccionaron 20 referencias primarias para la presente revisión, priorizando metaanálisis recientes y ensayos controlados de mayor calidad. Entre las evidencias consideradas destacan revisiones Cochrane sobre letrozol vs clomifeno (10), metformina (sola y combinada) (8) e inositoles (9), ensayos aleatorizados multicéntricos (por ejemplo, letrozol vs clomifeno (6), modificaciones en el estilo de vida preconcepcional (11)), y análisis combinados de tratamientos (redes de metaanálisis) (12). La calidad de la evidencia se analizó según sus limitaciones (p.ej., riesgo de sesgo, heterogeneidad). Para la extracción de datos y comparación de resultados (ovulación, embarazo clínico, tasa de nacidos vivos, efectos adversos), se diseñaron tablas de resumen. Los tres autores de esta revisión participaron de forma independiente en la selección de artículos y síntesis de la información, resolviendo las discrepancias por consenso.

Esta revisión es de carácter narrativo y crítico; no se realizó metaanálisis propio de datos agregados. Sin embargo, se incorporan los hallazgos cuantitativos más relevantes de metaanálisis publicados, citando los intervalos de confianza y medidas de efecto cuando ello aporta claridad. En la Tabla 2 y Tabla 3 se presentan, respectivamente, una síntesis de las características de los tratamientos de primera línea y una comparación de su eficacia y seguridad, elaboradas a partir de las fuentes recopiladas. La discusión integra la evidencia de manera comparativa, resaltando convergencias, controversias y brechas en el conocimiento actual.

RESULTADOS

Fisiopatología del SOP y relación con la infertilidad

El SOP se reconoce como un síndrome de disfunción ovárica heterogéneo, cuyo común denominador en términos reproductivos es la anovulación crónica. El eje hipotálamo-hipófisis-ovario presenta alteraciones típicas: pulso rápido de GnRH que favorece secreción elevada de LH con FSH relativamente baja, contribuyendo a un ambiente ovárico hiperandrogénico y pobre estímulo para maduración folicular (3). El hiperandrogenismo, ya sea de origen ovárico (teca interna estimulada por LH e insulina) o adrenal, produce efectos locales (inhibe selección del folículo dominante) y sistémicos (causa síntomas clínicos como hirsutismo, acné, alopecia) (3). Simultáneamente, cerca del 70–80% de las pacientes exhiben resistencia a la insulina, agravada por la obesidad cuando coexiste (3). La hiperinsulinemia resultante potencia la teca ovárica para secretar andrógenos y suprime la síntesis hepática de globulina transportadora de hormonas

sexuales (SHBG), elevando la fracción libre de testosterona (3). Este círculo vicioso mantiene un microambiente ovárico desfavorable para la foliculogénesis normal.

Como consecuencia, los folículos antrales iniciales no logran progresar a folículos dominantes preovulatorios, acumulándose múltiples folículos “atrésicos” de 5–9 mm en la periferia ovárica (los “ovarios poliquísticos” observados por ecografía) (3). Clínicamente, esto se traduce en ciclos menstruales infrecuentes o ausentes (oligomenorrea/amenorrea) y subfertilidad por falta de ovulación. Cabe señalar que no todas las pacientes con SOP son infértiles: algunos fenotipos ovulan esporádicamente, pero de forma menos predecible. Incluso en mujeres con SOP que ovulan regularmente, podría existir disfunción en la calidad ovocitaria o en la receptividad endometrial atribuible al ambiente hormonal anormal (hiperandrogenismo, hiperinsulinemia) (3). Estudios han sugerido que el SOP puede asociarse a menor calidad de ovocitos y embriones, así como a alteraciones endometriales sutiles, lo cual podría contribuir a mayores tasas de pérdida gestacional temprana (3). Sin embargo, la principal barrera inicial es la falta de ovulación oportuna.

El grado en que cada aspecto fisiopatológico influye en la infertilidad varía entre individuos, lo que explica la heterogeneidad de presentaciones. Por ejemplo, mujeres con SOP de fenotipo “no hiperandrogénico” (criterios de Rotterdam cumplidos por oligoovulación + ovarios poliquísticos) tienden a tener manifestaciones más leves y quizás mayor probabilidad de ovulación espontánea, mientras que fenotipos con hiperandrogenismo severo e insulinoresistencia marcada suelen presentar anovulación más refractaria (3). La obesidad asociada (presente en ~50% de casos, aunque el SOP también afecta a mujeres de peso normal) exagera la disfunción reproductiva: el tejido adiposo en exceso empeora la resistencia insulínica y altera la conversión periférica de esteroides, agravando el hiperandrogenismo. Por ello, la pérdida de peso puede restaurar la ovulación en muchas pacientes. Se ha documentado que una reducción del 5–10% en el peso corporal puede reanudar ciclos ovulatorios en hasta 30–60% de las mujeres con SOP obesas (2). En un ensayo, 26% de mujeres con SOP obesas lograron un nacimiento vivo tras 16 semanas de intervención intensiva de estilo de vida previo a buscar embarazo (11), subrayando el impacto del factor metabólico en la función ovárica.

En resumen, la infertilidad en el SOP es principalmente de origen anovulatorio, resultado de un entorno ovárico endocrino anómalo dominado por exceso de andrógenos y señales insulínicas disruptivas. Esta condición puede verse modulada por factores modificables (peso, hábitos dietéticos), lo que representa una oportunidad de intervención. Además, la identificación de subfenotipos (por ejemplo, SOP en mujeres normopeso vs. obesas) permite afinar el tratamiento: por ejemplo, las pacientes con obesidad e insulinoresistencia marcada pueden beneficiarse particularmente de intervenciones sensibilizantes a la insulina (metformina, cambios en estilo de vida) para mejorar la ovulación (8). Por otro lado, en pacientes delgadas con SOP, la insulinemia suele ser menor y el componente ovárico más preponderante, pudiendo requerir

inducción ovulatoria directa con fármacos. Entender estas bases fisiopatológicas es fundamental para seleccionar terapias efectivas que rompan el ciclo de anovulación y logren embarazos exitosos en esta población.

Diagnóstico actual del SOP: criterios de Rotterdam y otros

El diagnóstico de SOP sigue siendo clínico, sustentado por criterios consensuados. Tras descartar otras etiologías de hiperandrogenismo y anovulación (hiperplasia suprarrenal no clásica, tumores secretores de andrógenos, disfunción tiroidea/hiperprolactinemia, etc.), se evalúa la presencia de las tres características cardinales: hiperandrogenismo, disfunción ovulatoria y ovarios poliquísticos. La definición del Consenso Rotterdam 2003 – adoptada por la European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) y la American Society for Reproductive Medicine (ASRM) – establece que el SOP puede diagnosticarse cuando se cumplen al menos 2 de esos 3 criterios, excluyendo otras causas (ver **Tabla 1**). Esto crea cuatro fenotipos posibles (A: completo; B: oligo/anovulación + hiperandrogenismo; C: hiperandrogenismo + morfología poliquística; D: oligo/anovulación + morfología poliquística, sin hiperandrogenismo). El fenotipo A (clásico) suele asociar mayor severidad metabólica, mientras que el D (conocido como “SOP ovulatorio”) podría tener manifestaciones más leves (3).

Otras definiciones han puesto énfasis en ciertas características. El NIH 1990 requería simultáneamente hiperandrogenismo clínico o bioquímico y oligovulación crónica, por lo que las mujeres sin evidencia de andrógenos elevados (fenotipo D) no calificarían como SOP bajo esos criterios. Esto conllevaba una prevalencia más baja (en torno al 6–8%) en comparación con la definición de Rotterdam (que arroja prevalencias de hasta 15–20% en población general al incluir fenotipos más amplios) (2,13). Por su parte, la AES 2006 (Androgen Excess and PCOS Society) propuso que el hiperandrogenismo fuera obligatorio, acompañado por disfunción ovulatoria y/o morfología ovárica poliquística (3). En la práctica, la mayoría de las clínicas e investigaciones utilizan Rotterdam por su mayor sensibilidad, aunque sabiendo que incluye fenotipos heterogéneos.

Una característica diagnóstica que ha cobrado relevancia es la medición de la hormona antimülleriana (AMH). Las pacientes con SOP típicamente presentan niveles elevados de AMH, reflejando su alta cantidad de folículos antrales pequeños. Estudios sugieren que un valor de AMH sérico muy elevado (por ejemplo >35 ng/mL, dependiendo del ensayo) podría apoyar el diagnóstico de SOP en adultas (3). La Guía Internacional de SOP 2018 reconoce la AMH como marcador auxiliar, aunque no reemplaza a la ecografía en el diagnóstico debido a la falta de estandarización generalizada del ensayo de AMH (3). Sin embargo, en entornos donde la ecografía transvaginal no sea factible (p. ej., en adolescentes o mujeres vírgenes), un nivel de AMH alto puede ser orientador en combinación con otros hallazgos clínicos.

En mujeres adolescentes, el diagnóstico es particularmente desafiante, pues signos como irregularidad menstrual e incluso ovarios multifoliculares pueden formar parte de la pubertad

normal. Por ello, consensos pediátricos recomiendan requerir hiperandrogenismo clínico claro y ciclos persistentemente irregulares ≥ 2 años post-menarquia, más criterios estrictos de ovarios poliquísticos (volumen ovárico >12 mL en ecografía) antes de etiquetar SOP en adolescentes. En adultas jóvenes, la anamnesis de irregularidad menstrual desde la menarquia, sumada a signos de hiperandrogenismo (p. ej., hirsutismo grado moderado a severo), refuerza el diagnóstico (2).

La evaluación clínica incluye la aplicación de escalas de hirsutismo (Escala de Ferriman-Gallwey modificada; puntaje ≥ 8 suele considerarse indicativo de hirsutismo en poblaciones occidentales). Se deben medir niveles séricos de testosterona total (y libre o índice de andrógenos libres), sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S) y 17-hidroxiprogesterona basal (para excluir HAC no clásica) (2). La ecografía transvaginal es útil para documentar la morfología ovárica poliquística, definida clásicamente por ≥ 12 folículos de 2–9 mm en cada ovario y/o volumen ovárico >10 mL (criterios de Rotterdam). Cabe mencionar que, con los ecógrafos modernos de mayor resolución, el umbral de folículos se ha revisado a ≥ 20 folículos por ovario (según consenso internacional 2018) para evitar sobrediagnóstico (13). No obstante, si un ovario cumple criterio de poliquístico, basta para considerarlo positivo (no se requieren ambos ovarios afectados).

Tabla 1

Criterios diagnósticos del síndrome de ovario poliquístico según diferentes consensos

Criterio	NIH 1990	Rotterdam 2003	AES 2006
Hiperandrogenismo (clínico o bioquímico)	Requerido (obligatorio)	Uno de los 2 de 3 criterios posibles (no obligatorio)	Requerido (obligatorio)
Oligo/anovulación	Requerido (obligatorio)	Uno de los 2 de 3 criterios posibles (no obligatorio)	Puede estar presente (si no hay ovarios poliquísticos)
Ovarios poliquísticos (imagen ecográfica)	No incluido (no considerado)	Uno de los 2 de 3 criterios posibles (no obligatorio)	Puede estar presente (si no hay oligo/anovulación)
Criterios para diagnóstico	Ambos obligatorios (HA + Anovulación)	≥ 2 de 3 criterios (HA, Anovulación, Ovarios PCO)	Hiperandrogenismo + (Anovulación u Ovarios PCO)
Comentario	Criterio más estricto; excluye fenotipo sin HA (fenotipo D)	Criterio más inclusivo; define 4 fenotipos (A–D)	Similar a NIH, pero permite incluir morfología PCO; excluye fenotipo D (sin HA)

Fuente: Elaboración propia con base en criterios de consenso de NIH, ESHRE/ASRM y AE-PCOS (3). HA: hiperandrogenismo; PCO: polycystic ovary (ovario poliquístico). “Fenotipo D” se refiere a SOP sin hiperandrogenismo.

Una vez establecido el diagnóstico de SOP, se deben evaluar las comorbilidades. Las guías recomiendan cribado metabólico en todas las pacientes: índice de masa corporal, circunferencia de cintura, perfil lipídico y prueba de tolerancia a la glucosa oral o HbA1c, dado el elevado riesgo de prediabetes/diabetes tipo 2 (prevalencia 2–3 veces mayor) (2). También se sugiere evaluar

estado anímico, ya que la prevalencia de depresión y ansiedad es mayor en SOP. Desde la perspectiva reproductiva, es crucial documentar la magnitud de la disfunción ovulatoria (p. ej., frecuencia de menstruaciones espontáneas) para planificar el tratamiento de fertilidad apropiado. En pacientes que buscan embarazo, se suele dosificar progesterona sérica a mitad de la fase lútea (día ~21 de un ciclo de 28 días, o ~7 días antes de la fecha esperada de menstruación) para confirmar si hay ovulación espontánea. Valores de progesterona <3 ng/mL sugieren anovulación en ese ciclo.

En resumen, el diagnóstico de SOP actualmente se basa en el cumplimiento de criterios clínicos y ecográficos estandarizados (Rotterdam), con apoyo de laboratorio hormonal. Es importante reconocer que no existe una prueba única “gold standard” y que el diagnóstico es de exclusión y de combinación de hallazgos. La aplicación rigurosa de los criterios evita sobrediagnosticar SOP en mujeres con solo uno de los rasgos (p. ej., ovarios multifoliculares en ecografía, pero ciclos regulares y sin signos de andrógenos – lo cual puede ser normal en mujeres jóvenes). Igualmente, asegura identificar a las mujeres que sí cumplen el síndrome para intervenir tempranamente en aspectos metabólicos y reproductivos. Un diagnóstico correcto es el primer paso para un manejo exitoso de la infertilidad asociada al SOP.

Tratamientos de primera línea para la infertilidad en SOP

El manejo inicial de la infertilidad anovulatoria en SOP se centra en inducir la ovulación de manera segura y efectiva. Tradicionalmente, se han empleado agentes orales que modulan el eje hipotálamo-ovario, complementados en ocasiones con intervenciones que mejoran el entorno metabólico ovárico. A continuación, se describen los principales tratamientos de primera línea:

Citrato de Clomifeno (CC): Es un modulador selectivo de los receptores estrogénicos (SERM) que actúa bloqueando receptores de estrógeno a nivel hipotalámico y adenohipofisario. Esto produce la “liberación” del freno estrogénico, incrementando la secreción de FSH endógena, estimulando el crecimiento folicular. El clomifeno se administra típicamente en días tempranos del ciclo (p.ej., 50 mg del día 3 al 7 del ciclo). Ha sido la terapia estándar de inducción de la ovulación desde la década de 1960, con tasas de ovulación de ~70–80% y tasas de embarazo del 30–40% tras hasta 6 ciclos en mujeres con SOP clásico (2). Es especialmente efectivo en pacientes con peso normal. Sin embargo, alrededor del 15–20% de las pacientes son resistentes al clomifeno (no ovulan con la dosis máxima de 150 mg/día) (14), asociándose este fallo con obesidad severa o insulinoresistencia marcada. Entre los efectos adversos del CC se incluyen bochornos, cambios de humor y visión borrosa ocasional. Al ser un antiestrogénico periférico, puede reducir la calidad del moco cervical e incluso el grosor endometrial, lo que podría afectar la implantación. Otra consideración es el riesgo de embarazo múltiple (principalmente gemelar), reportado en ~5–8% de gestaciones con clomifeno (15). Este riesgo, aunque significativo, se considera aceptable bajo control ecográfico, pues son mayoritariamente embarazos dobles (el CC raramente induce

ovulaciones múltiples de alto orden). Debido a su perfil de eficacia histórico, bajo costo y facilidad de uso oral, el CC fue por décadas la primera elección en anovulación por SOP.

Letrozol: Es un inhibidor de la aromatasas que impide la conversión de andrógenos a estrógenos en ovario y tejidos periféricos. Al disminuir transitoriamente los niveles de estrógeno, induce un aumento compensatorio de FSH por *feedback* positivo. Su uso para inducción de ovulación es *off-label*, pero a raíz de estudios recientes se ha posicionado como terapia de primera línea en SOP (2). Se administra típicamente en la misma pauta que el clomifeno (p.ej., 2.5–7.5 mg diarios por 5 días al inicio del ciclo). El letrozol logra ovulación en tasas comparables o superiores al CC, y lo más importante: ensayos aleatorizados han demostrado mayores tasas de nacidos vivos con letrozol. En el mayor ECA comparativo (Legro et al., 2014), la tasa de nacidos vivos acumulada fue 27.5% con letrozol vs 19.5% con clomifeno ($p=0.007$) (6). Un metaanálisis Cochrane confirmó esta superioridad: el letrozol aumentó la probabilidad de nacimiento vivo en ~60–70% en comparación al CC (OR 1.68) (7). Posibles explicaciones incluyen que el letrozol no tiene efecto antiestrogénico sobre el endometrio ni el moco cervical, favoreciendo la implantación (2). Además, puede inducir desarrollo monofolicular más consistente. El perfil de seguridad del letrozol es bueno; sus efectos adversos (fatiga, mareo, leve náusea) son menos frecuentes que con clomifeno. Respecto al riesgo de embarazos múltiples, estudios sugieren que es ligeramente menor que con CC (aprox. 3–5% de embarazos gemelares), aunque la diferencia no fue significativa en metaanálisis (15). Dada la evidencia contundente, guías actuales (e.g., internacionales 2018 y actualización 2023) recomiendan el letrozol como fármaco de primera línea para inducción de ovulación en SOP. Cabe señalar que, en algunos países, el letrozol no tenía aprobación oficial para infertilidad, lo que inicialmente limitó su uso; pero la creciente evidencia ha llevado a adopción amplia en la práctica.

Metformina: Es un sensibilizador a la insulina ampliamente usado en diabetes tipo 2, que reduce la producción hepática de glucosa y mejora la captación periférica. En SOP, la metformina tiene efectos indirectos beneficiosos: disminuye la insulinemia, lo cual a su vez reduce la producción ovárica de andrógenos, pudiendo restaurar la función ovulatoria espontánea en algunas mujeres, especialmente aquellas con insulinorresistencia significativa (8). Se ha empleado sola como agente ovulatorio, aunque su eficacia comparativa es menor que la de clomifeno. Ensayos iniciales mostraron que la metformina podía inducir ovulación en ~30–50% de mujeres con SOP, pero las tasas de embarazo en monoterapia eran inferiores a las logradas con CC (8). Un ECA emblemático (Legro 2007) comparó clomifeno vs metformina vs combinación en SOP: el clomifeno logró más nacidos vivos (22.5%) que metformina sola (7.2%), mientras que la combinación no superó significativamente al clomifeno solo (26.8%) (16). Actualmente, la metformina se considera útil como coadyuvante. Por un lado, optimiza el entorno metabólico: su uso preconcepcional o concomitante con CC puede mejorar la sensibilidad ovárica al FSH/LH, aumentando modesta pero significativamente la tasa de ovulación y embarazo (8). Un

metaanálisis evidenció que la combinación metformina + CC eleva la tasa de embarazo clínico (OR ~1.6) y ovulación (OR ~1.65) respecto a CC solo (8), aunque sin prueba clara de mayor tasa de nacidos vivos (8). En mujeres obesas con SOP, la adición de metformina parece particularmente beneficiosa, mientras que en mujeres delgadas puede no aportar mejora (8). Además, la metformina tiene la ventaja de reducir el riesgo de hiperestimulación ovárica iatrogénica (si se usan gonadotropinas) y posiblemente disminuir la tasa de abortos tempranos en SOP (algunos estudios sugieren menor tasa de aborto con metformina, aunque la evidencia es conflictiva) (17). La dosis típica es 1500–2000 mg/día, escalando gradualmente para tolerancia. Sus efectos adversos son gastrointestinales (náuseas, diarrea) en ~20–30% de pacientes, lo que requiere inicio lento. En general, metformina está indicada en pacientes con intolerancia a la glucosa, obesidad o síndrome metabólico concomitante, y en aquellas que no responden a clomifeno solo, combinándola para mejorar resultados ovulatorios (2). En contraste, en pacientes SOP normopeso sin alteraciones metabólicas, la metformina en monoterapia no se recomienda como primera elección para fertilidad debido a su eficacia limitada (excepto si hay contraindicación para CC/letrozol) (8).

Inositales: Los inositales (particularmente el myo-inositol y d-chiro-inositol) son polialcoholes que actúan como segundos mensajeros en la vía de insulina. En SOP, se postula un defecto en el metabolismo de inositales que contribuye a la insulinoresistencia ovárica. La suplementación con myo-inositol (MI) y/o d-chiro-inositol (DCI) busca mejorar la señalización insulínica y la función ovárica. Diversos estudios (generalmente de tamaño moderado) han reportado que el myo-inositol puede restaurar ciclos ovulatorios y mejorar parámetros metabólicos en mujeres con SOP (3,9). Un metaanálisis de 2017 encontró que el inositol aumentó la frecuencia de ovulación y regularidad menstrual en comparación con placebo (18). Sin embargo, la evidencia sobre mejoras en tasa de embarazo o nacidos vivos es menos concluyente. La revisión sistemática más reciente (2024) indicó que los beneficios de los inositales en resultados reproductivos son poco claros: se observó potencial mejora en ovulación con DCI, pero ningún efecto consistente en tasas de embarazo ni nacidos vivos (9). De hecho, cuando se comparó myo-inositol vs metformina, no hubo diferencias significativas en resultados reproductivos (9). Pese a ello, debido a su excelente perfil de seguridad (efectos adversos mínimos, básicamente gastrointestinales leves) y disponibilidad como suplemento nutricional, los inositales se utilizan ampliamente en pacientes con SOP. Suelen administrarse 2 a 4 gramos diarios de myo-inositol, a veces combinados con DCI en proporción 40:1 (similar a la relación fisiológica de ambas isoformas en el folículo). Este enfoque ha mostrado mejorar la sensibilidad a la insulina y disminuir niveles de andrógenos (19). Clínicamente, los inositales pueden considerarse como tratamiento complementario de primera línea, especialmente en mujeres que prefieren enfoques “naturales” o como coadyuvantes junto con otras terapias (ej., MI asociado a clomifeno o letrozol, buscando potenciar la respuesta ovárica). Es importante asesorar a las pacientes que, aunque

prometedores, los inositoles no cuentan con evidencia tan sólida como los fármacos tradicionales: pueden regularizar ciclos y ovulación en algunas mujeres, pero la magnitud exacta de beneficio sobre la fertilidad aún es incierta (9). Aun así, dado su bajo riesgo, muchas guías los mencionan como opción en el manejo integrativo del SOP.

Cambios en el estilo de vida: La modificación de hábitos dietéticos y de actividad física es fundamental en el manejo del SOP, y cobra especial relevancia en el contexto de infertilidad asociada a sobrepeso/obesidad. La pérdida de peso mejora múltiples aspectos del SOP: reduce hiperinsulinemia y andrógenos, restaura la ciclicidad menstrual y aumenta la eficacia de los tratamientos farmacológicos (2,11). Por ello, en mujeres con exceso ponderal, las guías recomiendan prescribir un plan de alimentación hipocalórica balanceada y ejercicio regular (mínimo 150 minutos/semana de actividad moderada) como primer paso (2). Incluso reducciones modestas de 5–10% del peso se asocian con mejoría clínica significativa (reanudación ovulatoria, disminución de hirsutismo y resistencia a insulina) (2). Un estudio controlado mostró que la intervención intensiva de estilo de vida preconcepcional duplicó la tasa de ovulación y mejoró las tasas de embarazo en comparación con ninguna intervención, en mujeres obesas con SOP antes de usar clomifeno (11). No obstante, cabe señalar que la eficacia aislada de las intervenciones de peso en lograr nacidos vivos puede ser limitada. Una revisión sistemática (2024) encontró que las intervenciones preconcepcionales de pérdida de peso aumentan las tasas de embarazo, pero no necesariamente las de nacidos vivos, cuando se comparan con tratamiento de fertilidad inmediatos (20). Esto sugiere que, si bien el adelgazamiento mejora la ovulación, el beneficio puede contrarrestarse por el tiempo transcurrido para lograr la pérdida de peso. En la práctica, un enfoque combinado suele ser el ideal: iniciar modificaciones de estilo de vida junto con tratamiento médico de fertilidad. De este modo, la paciente no pierde “tiempo fértil” y se potencializa la respuesta al fármaco. Por ejemplo, en un ensayo, el grupo que combinó dieta + ejercicio + clomifeno tuvo tasas de embarazo similares al grupo solo con clomifeno, pero con menos complicaciones metabólicas, sugiriendo que el acompañamiento del tratamiento farmacológico con medidas de estilo de vida aporta beneficios globales (11). Además, la optimización del peso reduce riesgos obstétricos, lo cual es un factor crítico. En mujeres con SOP normopeso, igualmente se recomienda actividad física regular y dieta equilibrada, dado que pueden mejorar la sensibilidad insulínica independientemente del peso y quizá influir positivamente en la ovulación (1). En síntesis, los cambios en estilo de vida constituyen el pilar básico del tratamiento y deben indicarse a toda paciente con SOP que desee embarazo, especialmente si presenta obesidad. Un adecuado soporte nutricional y conductual aumenta la adherencia y favorece resultados (ver Tabla 2 para un resumen de recomendaciones).

Enfoques combinados: Con frecuencia, la mejor estrategia involucra la combinación de terapias para abordar las múltiples facetas del SOP. Por ejemplo, clomifeno + metformina es un enfoque bien estudiado: la metformina mejora la tasa de ovulación lograda con clomifeno en

mujeres resistentes o con obesidad (8). Un metaanálisis demostró que esta combinación incrementó la probabilidad de embarazo (OR ~1.6) vs clomifeno solo, aunque sin evidencia concluyente de aumentar nacidos vivos (8). Muchas guías recomiendan añadir metformina al CC en mujeres con SOP obesas o tras 3–4 ciclos fallidos de CC solo (2,8). De modo similar, letrozol + metformina ha sido explorado; algunos estudios sugieren que podría ser aún más efectivo en términos de tasa de embarazo que CC+metformina o que letrozol solo, pero la evidencia es limitada. La red de metaanálisis de Yu et al. (2017) indicó que la combinación de metformina con letrozol podría acercarse en eficacia a las gonadotropinas, con altas probabilidades de resultar una de las mejores opciones terapéuticas en pacientes resistentes a clomifeno (12). Otra combinación utilizada es myo-inositol con clomifeno o con metformina, buscando sumar los efectos beneficiosos de cada uno; algunos ensayos muestran mejoras en la tasa de ovulación con respecto a usar solo uno de ellos, aunque faltan metaanálisis robustos al respecto (17). Por último, no debe olvidarse el manejo integral: por ejemplo, adicionar tratamiento del hiperandrogenismo (como anticonceptivos o espironolactona) no es apropiado en la búsqueda de embarazo, pero tras conseguir gestación (o antes de iniciarla, en fases preparatorias), puede ser útil para mejorar el entorno hormonal. En pacientes con obesidad mórbida donde otros métodos fracasan, la cirugía bariátrica ha mostrado restaurar ovulaciones en un porcentaje significativo, pero esta se considera última línea y sus implicaciones van más allá del ámbito reproductivo.

En general, la selección de tratamientos de primera línea se individualiza según las características de la paciente: peso, presencia de resistencia a la insulina, preferencia por medicamentos orales vs. cambios en estilo de vida, y antecedentes de respuesta a tratamientos previos. **La Tabla 2** resume las características, mecanismo de acción y consideraciones clave de cada intervención mencionada. El objetivo inicial es lograr ovulación monofolicular regular, minimizando riesgos, durante un periodo de varios meses (usualmente hasta 6 ciclos). Si la paciente no ovula o no concibe con estas medidas de primera línea, se procede a tratamientos de segunda línea (como gonadotropinas inyectables o cirugía ovárica), los cuales escapan al alcance de esta revisión, pero se mencionan brevemente en la sección de discusión para contextualizar.

Tabla 2

Tratamientos de primera línea en infertilidad anovulatoria por SOP: mecanismo de acción y consideraciones principales

Tratamiento	Mecanismo/acción	Ventajas y beneficios	Desventajas/efectos adversos
Citrato de Clomifeno	SERM antiestrogénico hipotalámico → ↑FSH endógeno, estimula ovulación (2).	Oral, económico, amplio historial de uso; ~80% ovulación en SOP clásico; efectiva en normopeso (2).	Efecto antiestrogénico periférico: puede ↓ moco cervical y grosor endometrial (2). Bochornos, cefalea, cambios ánimo. 5–8% riesgo gestación gemelar (15). 15–20% resistencia (falla ovulatoria con dosis máxima).
Letrozol	Inhibidor de aromatasa → ↓ estrógeno ovárico → ↑FSH compensatorio (2).	Oral, induce ovulación monofolicular; mejor tasa de nacidos vivos vs clomifeno (6). Sin efecto antiestrogénico endometrial (mejor ambiente uterino). Menor incidencia de múltiples (~3–5%).	Uso <i>fuera de indicación</i> (pero aceptado actualmente). Mareos, fatiga (habitualmente leves). Debe tomarse diariamente por 5 días (como CC). Más costoso que CC, aunque accesible.
Metformina	Sensibilizador insulínico (biguanida) → ↓ insulina y andrógenos ováricos;	Beneficioso en SOP con resistencia a insulina/obesidad: mejora tasas de ovulación combinada con CC o letrozol (8,12). Reduce riesgo metabólico y	Efecto ovulatorio modesto en monoterapia (inferior a CC) (8). Efectos GI frecuentes (náuseas, diarrea). Requiere administración diaria continua. No recomendado como único

	modula vía IGF en ovario (8).	podría disminuir abortos tempranos. No induce hiperestimulación; sin riesgo de múltiples por sí misma.	fármaco en mujeres SOP normopeso sin alteración metabólica (eficacia limitada).
Myo-inositol (± DCI)	Mediador intracelular de insulina; mejora sensibilidad insulínica ovárica, puede reducir andrógenos (3).	Suplemento oral bien tolerado; puede restaurar ciclos ovulatorios en subgrupo de pacientes (18). Mejora parámetros metabólicos y hormonales (↓ insulina, ↓ testosterona). Útil como complemento a otras terapias; sin efectos adversos serios conocidos.	Evidencia mixta sobre beneficio en fertilidad: no hay certeza de que aumente tasas de embarazo o nacidos vivos (9). Efecto puede tardar meses. Variabilidad en respuesta individual. Producto nutracéutico: calidad puede variar, y costo acumulado si uso prolongado.
Cambio en estilo de vida (pérdida de peso, dieta, ejercicio)	Mejora global de la sensibilidad a la insulina, reduce adiposidad visceral y citoquinas inflamatorias; ↓ LH, ↓ andrógenos ováricos; puede restaurar eje HHO normal (1,2).	Abordaje fundamental en SOP con sobrepeso/obesidad: pérdida ≥5% peso mejora ovulación y probabilidad de embarazo (2). Beneficios metabólicos (↓ DM2, ↓ dislipidemia) y cardiovasculares; sin costo significativo (puede incluso ahorrar tratamientos). Mejora eficacia de fármacos (menor dosis requerida).	Difícil de lograr y mantener; requiere motivación y soporte multidisciplinario. Demora en ver resultados (meses). En obesidad mórbida, a veces insuficiente sin intervenciones adicionales. La fertilidad puede no mejorar si pérdida de peso es mínima o no sostenida (20).
Terapias combinadas (p. ej., CC+Metformina, Letrozol+Metformina, CC+Inositol)	Aborda múltiples vías fisiopatológicas a la vez: combina inducción ovulatoria directa (CC/letrozol) con mejora metabólica (metformina/inositol) (8,12).	Mayor tasa de ovulación que monoterapia en pacientes seleccionadas (ej: CC+Met en SOP obesas mejora ovulación y embarazo) (8). Letrozol+Metformina muestra altas tasas de embarazo en algunos estudios (12). Sin aumento apreciable de efectos adversos graves al combinar (efectos suelen ser aditivos, no sinérgicamente dañinos).	Puede aumentar efectos secundarios combinados (ej: GI por metformina). Requiere adherencia a múltiples tratamientos simultáneamente. Evidencia de algunas combinaciones aún limitada; beneficio en tasa de nacidos vivos no siempre claro (8). Necesidad de control cercano para ajuste de dosis (especialmente con metformina).

Fuente: Elaboración propia. CC: citrato de clomifeno; DCI: d-chiro-inositol; HHO: hipotálamo-hipófisis-ovario; DM2: diabetes mellitus tipo 2.

Comparación de eficacia y seguridad de los tratamientos

La elección del tratamiento óptimo para inducir la ovulación en el SOP debe basarse en la evidencia comparativa de su eficacia (probabilidad de ovulación, embarazo y nacidos vivos logrados) y seguridad (riesgos maternos y fetales, incluyendo embarazos múltiples). A continuación, se comparan los principales tratamientos de primera línea descritos, integrando hallazgos de estudios directos y metaanálisis.

Tasa de ovulación y de embarazo clínico: Históricamente, el clomifeno logró ovulación en ~75–80% de mujeres con SOP clásico y embarazos en ~36% tras hasta 6 ciclos (2). Sin embargo, evidencias recientes han mostrado consistentemente la superioridad del letrozol en los desenlaces finales. En el ensayo aleatorizado multicéntrico de Legro et al. 2014 (n=750), la tasa acumulada de nacidos vivos con letrozol fue 27.5% vs 19.5% con clomifeno (6). El metaanálisis Cochrane 2022 confirmó que el letrozol aumenta significativamente las probabilidades de nacimiento vivo (OR 1.68, IC95% 1.42–1.99) respecto al clomifeno (7). Aunque las tasas de ovulación fueron altas con ambos (alrededor de 60% por ciclo con letrozol vs 48% con clomifeno en Legro 2014) (6), la eficiencia del letrozol para producir ovocitos de mejor calidad o ambiente uterino más receptivo se tradujo en más embarazos exitosos. Por ello, el letrozol se considera ahora primera línea, sobre todo en mujeres que no han usado previamente inductores ovulatorios o que fracasaron con clomifeno (inclusive la paciente “resistente” a clomifeno puede responder a letrozol). En mujeres obesas con SOP, el letrozol también mostró ser superior al clomifeno, a diferencia de la metformina, cuyo desempeño varió con el índice de masa corporal (8). La metformina sola, como se mencionó, tiene tasas modestas de ovulación (~45%) y embarazo (~20%) en 6 meses, claramente menores a las de clomifeno (8). Por tanto, no se utiliza como

monoterapia ovulatoria en ausencia de otras indicaciones metabólicas. Donde la metformina destaca es en combinación: la evidencia indica que metformina + clomifeno aumenta la probabilidad de ovulación y embarazo en comparación con clomifeno solo, especialmente en pacientes obesas/insulinorresistentes (8). Por ejemplo, un metaanálisis encontró tasa de embarazo clínico ~40% con la combinación vs ~30% con CC solo (diferencia no siempre significativa en todos los estudios) (8). No obstante, en el ensayo de Legro 2007, la tasa de nacidos vivos con CC+Met (27%) no difirió estadísticamente de CC solo (23%) (16). Esto sugiere que el beneficio primario de añadir metformina puede ser mejorar la ovulación temprana y reducir pérdidas tempranas, más que aumentar drásticamente los nacidos vivos, aunque la heterogeneidad entre estudios es alta. De hecho, la respuesta a la combinación depende del fenotipo: en mujeres obesas, se ha observado que CC+Met produce más embarazos que CC (OR ~1.5–1.6) (8), mientras que en mujeres delgadas el añadido de metformina podría no aportar o incluso empeorar resultados (posiblemente por efecto anti-luteogénico leve de la metformina en ausencia de hiperinsulinemia) (8). Por tanto, se recomienda estratificar por BMI la indicación de metformina adyuvante. En cuanto a los inositoles, los datos cuantitativos son menos robustos. Algunos ECA pequeños reportaron tasas de ovulación ~25–30% con myo-inositol vs ~10–15% con placebo en 3–6 meses (18), pero las tasas de embarazo no siempre mostraron diferencia significativa. El metaanálisis de 2024 (Caldwell et al., 2024, que incorporó estudios hasta 2023 para guías internacionales) concluyó que el uso de inositoles no mejora significativamente las tasas de embarazo ni nacidos vivos frente a ninguna intervención (9). Así, si bien el inositol podría aumentar la frecuencia de ovulación, su impacto final en fertilidad es dudoso sin otras intervenciones. Pese a ello, en práctica se utiliza como coadyuvante dado su perfil inocuo. Por otro lado, las intervenciones en estilo de vida presentan variabilidad en resultados de fertilidad. En general, lograr una ovulación espontánea tras perder peso puede tomar varios meses, y la tasa de embarazo espontáneo se relaciona con la magnitud del peso perdido. Un ensayo controlado (OWL-PCOS, 2015) halló que, tras 16 semanas, la ovulación ocurrió en 62% del grupo solo estilo de vida vs 46% en el grupo que no hizo cambios (recibió anticonceptivos) (11), y la tasa de nacidos vivos fue ligeramente mayor con pérdida de peso (26% vs 12%) aunque sin significancia estadística (11). Otra revisión sistemática reciente no encontró incremento significativo en nacidos vivos con estilo de vida vs tratamiento inmediato (20), lo que sugiere que no se debe demorar excesivamente la terapia de fertilidad a la espera de la pérdida de peso, sino más bien combinar ambos abordajes. En síntesis, la modificación del estilo de vida es esencial pero generalmente complementaria: raramente se obtienen nacidos vivos con solo dieta/ejercicio en pacientes infértiles severas a menos que la pérdida de peso sea sustancial o se prolongue el tiempo.

Seguridad y efectos adversos: Un aspecto crítico en infertilidad es minimizar riesgos materno-fetales. En este sentido, los agentes orales de primera línea se consideran bastante seguros, con algunas diferencias:

Embarazos múltiples: Tanto el clomifeno como el letrozol pueden inducir ovulaciones múltiples si la dosis es elevada, aunque usualmente producen ovulación simple. El CC tiene un riesgo gemelar ~7–8% (15), mientras que con letrozol se ha reportado ~3–5% (15). Un metaanálisis Cochrane 2018 no halló diferencia significativa en tasas de embarazo múltiple entre ambos (ambos relativamente bajos) (7). No obstante, algunos expertos sugieren que letrozol tiende a menor polifoliculogénesis. En todo caso, el riesgo de trillizos o más es <1% con cualquiera de los dos (mucho menor que con gonadotropinas inyectables). Por su parte, metformina e inositoles no incrementan por sí mismos embarazos múltiples (pues no inducen ovulación múltiple, solo mejoran chances de una ovulación normal). De hecho, un hallazgo interesante es que en un metaanálisis en SOP resistente, la combinación letrozol+metformina tuvo una tasa de aborto significativamente menor que clomifeno+metformina (12), posiblemente reflejando mejor calidad ovocitaria o ambiente hormonal. En cuanto a aborto espontáneo, el Cochrane 2019 de metformina no encontró evidencia concluyente de reducción de abortos con metformina vs sin ella (8), aunque estudios más antiguos sugerían menos pérdidas con metformina continuada en el primer trimestre. En general, ninguna terapia de primera línea parece aumentar los abortos; las tasas suelen reflejar las inherentes al SOP (que tiende a ~20–30% de abortos en gestaciones reconocidas, mayor que población general) (3).

Efectos adversos maternos: Los síntomas vasomotores (sofocos) son frecuentes con clomifeno (~20% de pacientes). También pueden ocurrir alteraciones visuales transitorias (visión borrosa o destellos, <2%) que obligan a suspender el fármaco si aparecen. El letrozol suele ser mejor tolerado; puede causar fatiga, mareo o debilidad en ~5–10%, pero menos bochornos. No se han asociado malformaciones mayores con ninguno de estos agentes cuando se usan correctamente (antiguamente hubo preocupación teórica sobre letrozol y teratogenicidad, pero estudios no han confirmado aumento de defectos congénitos cuando se usa antes de la concepción) (2). La metformina causa molestias gastrointestinales hasta en un tercio de las pacientes al inicio, pero suelen mejorar con el tiempo; raramente acidosis láctica en situaciones de compromiso renal (por lo que está contraindicada en insuficiencia renal avanzada). Los inositoles prácticamente no causan efectos adversos significativos, salvo leves trastornos digestivos en algunas personas.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO): Esta peligrosa complicación es muy rara con los tratamientos orales de primera línea. El clomifeno y letrozol raramente inducen SHO severa, pues la incidencia de múltiples folículos dominantes es baja comparada con el uso de gonadotropinas inyectables. Una revisión indicó incidencia de SHO clínicamente relevante <1% con CC o letrozol (8). La metformina, de hecho, se ha utilizado para reducir el riesgo de SHO en ciclos con gonadotropinas, con buenos resultados (3). En el contexto de ovulación oral, no se espera SHO salvo que se combinen con gonadotropinas. Así, en términos de seguridad ovárica, los agentes orales son muy seguros.

Consideraciones a largo plazo: Un tema histórico fue el posible aumento de riesgo de cáncer ovárico con uso prolongado de clomifeno (se sugería evitar >6 ciclos acumulados). Estudios recientes no han confirmado una asociación sólida cuando se corrige por infertilidad en sí misma. De todas formas, se suele limitar a ~6 ciclos de CC o letrozol; si no resultan exitosos en ese periodo, se reevalúa la estrategia. En cuanto a eficacia comparativa global, es útil integrar los datos en una tabla (Tabla 3). Dicha tabla puede compendiar, a modo de ejemplo, las tasas aproximadas de ovulación, embarazo y nacidos vivos con cada enfoque, según la evidencia disponible, teniendo en cuenta que los resultados pueden variar según la población (obesas vs no obesas, etc.). También debe reflejar los riesgos relevantes (gemelaridad). A continuación, se presenta dicha comparación de forma resumida.

Tabla 3

Eficacia y seguridad comparativa de tratamientos de inducción de ovulación de primera línea en SOP (datos aproximados de la literatura reciente)

Tratamiento	Tasa de ovulación	Tasa de embarazo (por 6 ciclos)	Tasa de nacido vivo (por paciente)	Riesgo de gestación múltiple
Citrato de clomifeno (CC)	~70–80% (por ciclo) (2)	~30–40% (6 meses) (2)	~20% (por paciente en <6 ciclos) (6)	~5–8% (principalmente gemelos) (6)
Letrozol	~60–70% (por ciclo) (6)	~40–50% (6 meses) (6)	~27% (por paciente en 6 ciclos) (6)	~3–5% (gemelos) (6)
Metformina (monoterapia)	~40–50% (en 3–6 meses) (8)	~15–20% (6 meses) (8)	~7–15% (variable según obesidad) (8)	~<1% (no aumenta por sí sola)
CC + Metformina	~80–90% (6 meses) (8)	~35–45% (6 meses) (8)	~25% (similar a CC solo en ECA) (8)	~5–8% (por CC; Met no añade riesgo)
Letrozol + Metformina	~85–90% (estimado) (12)	~45–55% (estimado) (12)	<i>Datos limitados</i> (potencialmente elevado, >30%)	~3–5% (similar a letrozol solo)
Inositoles (± dieta)	~25–40% (3–6 meses) (18)	~10–15% (como coadyuvante aumenta leve)	<i>Sin evidencia de mejora vs placebo</i> (9)	~<1% (no induce ovulaciones múltiples)
Sólo cambio estilo de vida	Variable según pérdida peso: 30–60% si ≥5-10% peso perdido (2,11)	~10–20% (en 6–12 meses, sin fármaco) (11)	~12–26% (en estudios con intervención intensiva) (11)	~<1% (ovulación espontánea usualmente única)

Fuente: Elaboración propia con datos de Legro 2014(6), Legro 2007(16), metaanálisis Cochrane (7) y otros estudios. Resultados orientativos; pueden variar según características de paciente (obesidad, resistencia a insulina, etc.). “Tasa de embarazo” se refiere a tasa de gestación clínica acumulada; “nacido vivo” acumulado por paciente tras varios ciclos.

De la Tabla 3 se desprende que las mejores probabilidades de éxito con tratamientos de primera línea se obtienen con letrozol (ya sea solo o combinado con metformina) y con clomifeno (especialmente si se añade metformina en pacientes indicadas). En cambio, la metformina sola e inositoles brindan menores tasas de embarazo, por lo que suelen requerir complementarse con otros métodos. También se confirma que los riesgos de embarazos múltiples son relativamente bajos para todos los enfoques orales, y muy similares entre letrozol y clomifeno, a diferencia de las gonadotropinas inyectables (segunda línea) donde el riesgo de múltiples y SHO es mucho mayor (12). Esto subraya la conveniencia de agotar las opciones orales antes de escalar a

tratamientos de reproducción asistida más complejos. Otra comparación relevante es entre tratamientos de primera línea y tratamientos de segunda línea. Por ejemplo, en caso de falla de las terapias orales, se puede recurrir a gonadotropinas (FSH/hMG) o a cirugía (ovarian drilling). Estudios sugieren que las gonadotropinas ofrecen altas tasas de ovulación (>90%) y embarazo (hasta ~60% en 6 ciclos), pero al costo de mayor riesgo de gestaciones múltiples (hasta 20% gemelos) (12). La perforación ovárica laparoscópica, por su parte, ha mostrado tasas de éxito similares a las del letrozol en mujeres clomifeno-resistentes (~30–40% embarazo) (8). Un metaanálisis (Yu et al., 2019) concluyó que el letrozol y la perforación tienen eficacia comparable en nacidos vivos en CC-resistentes (8), sugiriendo que es válido probar letrozol antes de indicar cirugía. Por tanto, el escalonamiento racional es: primero agentes orales ± coadyuvantes, reservando gonadotropinas o cirugía para quienes no logran embarazo tras varias iteraciones de lo anterior (3). Esta estrategia maximiza seguridad y economía. En síntesis, la evidencia actual posiciona al letrozol como el agente más efectivo de primera línea para lograr nacidos vivos en infertilidad por SOP, desplazando al clomifeno que por décadas ocupó ese lugar. El clomifeno sigue siendo muy útil, en especial cuando el letrozol no está disponible o ha fallado, y combinado con metformina puede mejorar sus resultados en ciertas pacientes. La metformina es invaluable para abordar la base metabólica del SOP, mejorando la respuesta ovárica cuando se combina con otros ovulógenos y aportando beneficios a la salud general de la paciente. Los cambios en estilo de vida son un pilar transversal que aumenta la eficacia de cualquier intervención y reduce riesgos obstétricos; su implementación debe ser temprana y sostenida. Los inositoles representan una terapia complementaria prometedora pero aún con interrogantes en cuanto a impacto en nacidos vivos. Por último, las tasas de éxito con combinaciones modernas (p.ej., letrozol+metformina) se aproximan a las obtenidas con gonadotropinas inyectables, sin sus riesgos, lo que constituye un avance importante en el manejo conservador de la infertilidad por SOP (12).

DISCUSIÓN

La gestión de la infertilidad en el SOP ha evolucionado significativamente a la luz de nuevas evidencias, permitiendo optimizar los resultados reproductivos con enfoques menos invasivos. Los hallazgos analizados en esta revisión respaldan un cambio de paradigma en el tratamiento de primera línea: del tradicional clomifeno hacia el letrozol como fármaco de elección, sustentado en mejores tasas de nacidos vivos demostradas en múltiples estudios de alto nivel (8,6). Esta recomendación ha sido adoptada unánimemente por expertos internacionales desde 2018(2). Paradójicamente, guías influyentes previas (ej. ACOG 2018) seguían recomendando el clomifeno como primera línea (13), reflejando la inercia clínica y consideraciones regulatorias (el letrozol no tenía indicación FDA para infertilidad). Hoy, con la evidencia acumulada, existe un consenso creciente: “letrozol debe ser el fármaco inicial en inducción de ovulación para SOP”, con clomifeno como una alternativa efectiva pero ligeramente

inferior en desenlaces de embarazo (Nivel de evidencia IA) (2). En la práctica, esto se traduce en empezar con letrozol 2.5 mg (aumentando hasta 7.5 mg) en mujeres anovulatorias con SOP sin otros factores de infertilidad, salvo contraindicación o inaccesibilidad, reservando clomifeno para situaciones particulares (por ejemplo, pacientes que respondieron previamente a CC, o cuando letrozol falla en inducir ovulación, lo cual ocurre en una minoría). La comparación crítica de la literatura revela algunas controversias. Una de ellas es el papel exacto de la metformina. Inicialmente se pensó que la metformina podría reemplazar al clomifeno en pacientes obesas, pero ensayos robustos contradijeron esta idea al mostrar claramente la superioridad del clomifeno sobre metformina sola (16). No obstante, la metformina sigue siendo valiosa como coadyuvante: si bien la combinación CC+Met no aumentó significativamente nacidos vivos en Legro 2007(16), metaanálisis posteriores con más estudios sí han sugerido mayor tasa de embarazo con la combinación (8). Es posible que el beneficio real de la metformina se manifieste en mejorar la ovulación (como lo demuestran $OR >1.6$ para ovulación y embarazo) (8), pero factores de confusión (diferencias en obesidad, cumplimiento, etc.) hayan diluido su efecto en nacidos vivos en ciertos ensayos. Además, la metformina reduce de forma significativa los eventos adversos metabólicos del embarazo; por ejemplo, se asocia a menor tasa de preeclampsia y diabetes gestacional en mujeres con SOP cuando se continúa hasta el segundo trimestre (3). Así, su utilidad clínica va más allá de solo lograr la concepción, mejorando también la evolución del embarazo. Por tal razón, muchas clínicas utilizan metformina de entrada en pacientes con SOP con IMC elevado, combinándola con letrozol o CC. En pacientes delgadas sin indicios de insulinorresistencia, se podría omitir de inicio para simplificar, añadiéndola luego si la respuesta ovulatoria es subóptima.

Los inositoles representan un área de incertidumbre en la discusión. Pese a su popularidad (particularmente en Europa y Latinoamérica) y a numerosos ensayos favorables, la síntesis de evidencia más rigurosa indica resultados no concluyentes (9). Esta discrepancia puede deberse a sesgos de publicación (es más probable que se publiquen estudios positivos pequeños de inositol) y a la heterogeneidad de preparaciones y dosis usadas. Algunos autores proponen que el inositol es benéfico especialmente en pacientes con SOP e IMC normal – en quienes la metformina aportaría poco – actuando como una suerte de “metformina natural” sin efectos adversos. En cambio, en pacientes obesas la metformina podría ser superior. Un metaanálisis 2021 que incluyó tres ECA encontró que el mio-inositol no mejoró significativamente las tasas de ovulación ni de embarazo comparado con placebo, mientras que la combinación metformina+inositol tampoco superó a metformina sola (8). Estos datos, junto con la conclusión de 2024 de evidencia “limitada e inconclusa” (9), sugieren cautela: probablemente los inositoles no deban sustituir terapias probadas, sino añadirse como complemento sabiendo que el nivel de evidencia es menor (grado de recomendación quizás C). Se requieren estudios más grandes y estandarizados para definir su papel. Mientras, su uso puede individualizarse según la preferencia de la paciente (algunas que

rechacen fármacos “químicos” pueden intentar primero inositol + dieta por unos meses antes de pasar a inductores ovulatorios; otras lo usarán simultáneamente esperando un efecto sinérgico). Un aspecto fundamental en la comparación de tratamientos es el perfil de la paciente SOP. Las evidencias sugieren fuertemente que las pacientes con SOP no son un grupo homogéneo en respuesta a tratamientos. Por ejemplo, en la revisión Cochrane 2019 sobre metformina, se observó que en mujeres obesas el clomifeno fue muy superior a la metformina (OR 0.30 para nacidos vivos con Met vs CC) (8), mientras que, en mujeres no obesas, la metformina pudo tener eficacia similar a CC (e incluso sugestión de OR >1 a favor de Met en ese subgrupo) (8). Esto indica que el IMC modula la respuesta: en obesas, la vía de la metformina podría no contrarrestar suficientemente la anovulación, requiriendo los efectos del CC; en delgadas, la insulina puede no ser tan patogénica y otras vías podrían permitir que metformina (vía disminución de andrógenos suprarrenales, etc.) ayude. Así, un enfoque personalizado es ideal: por ejemplo, priorizar letrozol o CC+metformina en SOP con obesidad, pero considerar CC solo o incluso metformina/inositol en SOP sin obesidad que tengan contraindicaciones a inductores ovulatorios. Del mismo modo, la presencia de hiperandrogenismo muy severo podría indicar la necesidad de suprimir andrógenos antes de intentar embarazo (aunque esto suele hacerse con anticonceptivos, lo cual retrasa la concepción; no es una práctica estándar, pero en casos extremos podría plantearse un periodo de pretratamiento para “resetear” el eje, aunque la evidencia es escasa). Un hallazgo notable a discutir es que, gracias al letrozol, los resultados de primera línea se han acercado a los de segunda línea. Tradicionalmente, tras fallar el clomifeno, se pasaba a inyecciones de gonadotropinas; pero estas conllevan más monitoreo, coste y riesgo de múltiples. Hoy, con letrozol, muchas pacientes “clomifenos resistentes” logran embarazo sin tener que recurrir a inyectables. Un estudio de práctica mostró que ~60% de pacientes CC-resistentes ovulan con letrozol y logran tasas de embarazo ~25–30%, comparables a la perforación ovárica (8). Esto ha llevado a algunas guías a sugerir que la laparoscopia (drilling) sea ofrecida solo tras probar letrozol, a menos que haya indicación quirúrgica por otra causa (p.ej., concomitancia de endometriosis a tratar quirúrgicamente) (8). Por otro lado, la tecnología de reproducción asistida (TRA) también ha avanzado; por ejemplo, se ha propuesto el uso de estimulaciones “suaves” con letrozol combinado a bajas dosis de FSH para minimizar el SHO en SOP, o incluso el uso de análogos de GnRH (ej. desencadenar ovulación con agonista en lugar de hCG) para evitar SHO, con buenos resultados en FIV (3). Estos avances, si bien fuera del alcance de esta revisión, complementan el manejo de pacientes que no logran concebir con medidas de primera línea. En cuanto a la seguridad, la discusión confirma que las terapias revisadas tienen un perfil favorable. Es importante resaltar que no se ha encontrado aumento de malformaciones congénitas con letrozol frente a clomifeno en múltiples estudios de seguimiento (2), disipando viejos temores. Asimismo, la incidencia de complicaciones como SHO es prácticamente nula con manejo juicioso. Esto debe comunicarse a las pacientes para contrarrestar información errónea. Sí se debe

advertir sobre la probabilidad de embarazo múltiple (aunque baja, existe), ya que un embarazo gemelar conlleva riesgos obstétricos mayores que uno único, por lo que requerirá vigilancia. Otro punto de debate es la duración del tratamiento de primera línea antes de cambiar de estrategia. Clásicamente se recomendaba limitar el clomifeno a 6 ciclos; con letrozol aún no hay consenso estricto, pero muchos siguen una lógica similar. La mayoría de los embarazos con CC ocurren en los primeros 3–4 ciclos exitosos, y con letrozol probablemente igual. Si tras 6 ciclos ovulatorios con letrozol o CC no se logró embarazo, es improbable que más ciclos lo logren (a menos que hubiese un cambio de peso u otra variable mientras tanto). En tal caso, se debe pasar a la siguiente etapa: ya sea adicionar metformina si no se hizo, utilizar gonadotropinas, o referir a FIV según la edad de la paciente y tiempo de infertilidad. Esta toma de decisiones también involucra la evaluación del factor masculino (que debe haber sido descartado mediante seminograma normal al inicio) y factor tuboperitoneal (se recomienda al menos una histerosalpingografía antes de múltiples ciclos de inducción, para asegurar que las trompas sean permeables). Si se identifica otro factor, la estrategia cambia (p. ej., si hay subfertilidad masculina moderada, se puede combinar inducción con inseminación intrauterina). Además de la eficacia reproductiva, en la discusión es pertinente abordar el impacto de los tratamientos en la salud general de la paciente con SOP. La infertilidad suele coexistir con sintomatología androgenética (hirsutismo, acné) y alteraciones metabólicas. Aquí se observa un beneficio colateral: tanto la metformina como los cambios de estilo de vida e inositales contribuyen a mejorar perfil metabólico y posiblemente androgenismo. Por ejemplo, tras 6 meses de metformina, suele haber ligera reducción de peso y testosterona libre, y con pérdida de peso intensiva se ven mejoras marcadas en parámetros de síndrome metabólico (2). Por ende, aun cuando su contribución al embarazo sea modesta, su incorporación se justifica por beneficios integrales.

Líneas futuras de investigación: Existen áreas donde la evidencia es aún insuficiente o emergente. Una es optimizar el uso de inositales: definir dosis, duración y combinaciones ideales mediante ensayos más grandes. Otra es investigar nuevos agentes ovulatorios: por ejemplo, moduladores de receptores de gonadotropinas o kisspeptina (un neuropéptido que regula GnRH, ya probado para desencadenar ovulación en FIV con menos SHO). Ensayos iniciales con Kisspeptina-54 han mostrado que puede inducir descarga de LH sin causar SHO en SOP durante ciclos de FIV (2); en el futuro podría evaluarse su rol en inducción ovulatoria menos agresiva. También, dado el rol de la obesidad, se plantea estudiar fármacos antiobesidad (p.ej., análogos GLP-1 como liraglutida o semaglutida) en mujeres con SOP buscando mejorar fertilidad. Un ensayo piloto con liraglutida mostró buena pérdida de peso y restauración ovulatoria en algunas pacientes, pero se requieren más datos. En el ámbito de TRAs, se están explorando estimulaciones combinadas (letrozol + gonadotropina) e incluso la posibilidad de FIV “directa” en ciertos casos de SOP, saltando pasos, especialmente si coexisten otros factores de infertilidad. Sin embargo, la tendencia actual es maximizar el manejo oral antes de recurrir a FIV, excepto cuando la edad (>35

años) o el tiempo apremian. Otro foco es la calidad de vida: el estrés de la infertilidad en SOP es notable. Intervenciones psicoeducativas, grupos de apoyo o manejo de ansiedad podrían influir positivamente en tasas de éxito (indirectamente mejorando adherencia a cambios de vida, etc.). Estudios sobre intervenciones mente-cuerpo (yoga, mindfulness) en SOP muestran alguna mejoría en regularidad menstrual y estrés, aunque su impacto en embarazo no está claro. En resumen, la evidencia actual permite delinear un algoritmo terapéutico claro para la infertilidad por SOP, pero con flexibilidad según el caso individual. La crítica comparativa realizada destaca que no existe un enfoque único para todas: se debe personalizar considerando peso, presencia de síndrome metabólico, severidad de la anovulación y preferencias. Por ejemplo, una paciente joven, con SOP leve y muy renuente a medicamentos podría intentar 3–6 meses de intervención intensiva en estilo de vida \pm inositol; mientras, otra paciente con SOP severo, obesa de 32 años, probablemente requerirá combinación letrozol + metformina de entrada para ganar tiempo. Ambas estrategias son válidas dentro de una medicina centrada en la paciente. La discusión clínica con la paciente debe incluir la presentación franca de probabilidades: aproximadamente 50–70% de mujeres con SOP anovulatorio lograrán embarazo con tratamientos de primera línea (15,12). Para el restante ~30–50% que no lo logre, existen opciones de segunda línea (gonadotropinas, FIV), que pueden elevar la tasa acumulada de nacido vivo a >70–80% a largo plazo (12). Es decir, el pronóstico global de fertilidad en SOP tratado es muy bueno, aunque el camino varíe en complejidad. Por último, vale la pena resaltar la importancia de un manejo multidisciplinario y escalonado del SOP. Abordar únicamente la ovulación sin considerar el contexto metabólico puede dejar problemas a futuro (p. ej., mayor riesgo de diabetes gestacional y complicaciones). Idealmente, un equipo conformado por endocrinólogos, ginecólogos reproductivos, nutricionistas y psicólogos podría proporcionar la atención integral que estas pacientes requieren para no solo concebir, sino también atravesar un embarazo saludable y mejorar su salud a largo plazo (3,2).

CONCLUSIONES

El síndrome de ovario poliquístico constituye la causa más frecuente de infertilidad anovulatoria, pero afortunadamente la mayoría de las pacientes logran embarazo exitoso con tratamiento adecuado. La evidencia científica de la última década ha clarificado las opciones de primera línea óptimas y ha impulsado cambios importantes en la práctica clínica. En mujeres con SOP que desean embarazo, el inhibidor de aromatasa letrozol ha demostrado ser el agente de inducción de ovulación más efectivo, superando al clásico citrato de clomifeno en tasas de nacidos vivos (aproximadamente 27% vs 19% por paciente) (6). Por ello, el letrozol debe considerarse terapia de primera elección para inducir la ovulación en SOP anovulatorio, respaldado por nivel de evidencia IA y recomendaciones internacionales recientes (2). El citrato de clomifeno sigue siendo una alternativa válida y eficaz, especialmente en entornos donde el letrozol no esté disponible o como opción de segundo escalón. La metformina, por su parte, no reemplaza a los

agentes ovulatorios, pero es un coadyuvante valioso. Se recomienda incorporar metformina junto con los inductores de ovulación en pacientes con SOP que presenten obesidad, resistencia a la insulina o síndrome metabólico, ya que mejora modestamente las tasas de ovulación y embarazo y aporta beneficios metabólicos significativos (8). En pacientes sin alteraciones metabólicas, la metformina puede añadirse si la respuesta a la monoterapia ovulatoria es subóptima. Los inositoles constituyen otra terapia complementaria ampliamente utilizada; si bien la evidencia de su impacto en la fertilidad no es concluyente, pueden considerarse en el manejo integral del SOP dado su perfil inocuo y posible efecto beneficioso sobre la función ovárica y metabólica (9). Se sugiere usarlos como parte de un enfoque multidisciplinario, informando a la paciente sobre la incertidumbre de sus beneficios reproductivos. Las modificaciones en el estilo de vida – particularmente la pérdida de peso en mujeres con sobrepeso/obesidad – son un pilar fundamental que deben iniciarse tempranamente en todo plan terapéutico. Una reducción ponderal del 5–10% puede restaurar la ovulación espontánea y mejorar la respuesta a cualquier tratamiento farmacológico (2). Por tanto, se recomienda asesoramiento nutricional y fomento de actividad física regular en todas las pacientes con SOP, ajustado a sus posibilidades. Incluso en ausencia de obesidad, el ejercicio tiene efectos beneficiosos sobre la sensibilidad a la insulina. En términos de seguridad, todas las opciones analizadas presentan perfiles favorables. El riesgo de embarazos múltiples con clomifeno o letrozol es relativamente bajo ($\leq 8\%$, mayormente gemelos) (15), mucho menor que con gonadotropinas, y la incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica grave es extremadamente rara con los agentes orales (8). No se ha evidenciado aumento de malformaciones congénitas atribuibles a estos medicamentos (2). Por ende, los tratamientos de primera línea en SOP son seguros, eficaces y costo-accesibles en la mayoría de los casos, permitiendo resolver la infertilidad anovulatoria en un alto porcentaje de mujeres. En conclusión, el manejo de la infertilidad asociada al SOP debe ser escalonado, iniciando con medidas menos invasivas basadas en la mejor evidencia disponible. Un algoritmo recomendado sería: 1) Optimizar estilo de vida (dieta, ejercicio, bajar de peso si aplica); 2) Inducción de ovulación con letrozol (o clomifeno) por hasta ~6 ciclos, acompañando con metformina en casos indicados; 3) Agregar o intensificar coadyuvantes (metformina, inositol) si no se logra ovulación o embarazo tras algunos ciclos; 4) Pasar a tratamientos de segunda línea (gonadotropinas inyectables o laparoscopia de perforación ovárica) si la primera línea falla, y eventualmente técnicas de reproducción asistida de alta complejidad (FIV/ICSI) en los casos resistentes. Durante todo el proceso es vital abordar las comorbilidades (obesidad, trastornos metabólicos, aspectos psicológicos), ya que una paciente con SOP requiere una atención integral más allá de lograr la concepción. La implementación de este enfoque integral, apoyado en evidencia de alto nivel, permite maximizar las probabilidades de que las mujeres con SOP logren su deseo reproductivo de forma segura. Aún persisten algunas interrogantes – por ejemplo, el papel definitivo de los inositoles o la optimización de tratamientos en distintos fenotipos de SOP – que futuras

investigaciones aclararán. No obstante, con las herramientas actuales, el pronóstico de fertilidad en SOP es sumamente favorable. El mensaje para las pacientes es esperanzador: la gran mayoría de mujeres con SOP infértil podrá ovular y concebir con los tratamientos adecuados, cumpliendo así su deseo de maternidad y mitigando uno de los impactos más sensibles de este síndrome.

REFERENCIAS

1. Su P, Chen C, Sun Y. *Physiopathology of polycystic ovary syndrome in endocrinology, metabolism and inflammation*. J Ovarian Res. 2025;18(1):34. DOI: 10.1186/s13048-025-01621-6.
2. Williams T, Moore JB, Regehr J. *Polycystic ovary syndrome: common questions and answers*. Am Fam Physician. 2023;107(3):264-272.
3. Rababa'h AM, Matani BR, Yehya A. *An update of polycystic ovary syndrome causes and therapeutics options*. Heliyon. 2022;8(10): e11010. DOI: 10.1016/j.heliyon. 2022.e11010.
4. Lin L, Chen G, Qiao X, Chen Y, Deng H, Xu L, et al. *Comparative efficacy and safety of metformin, anti-obesity agents, and myoinositol in improving IVF/ICSI outcomes and reducing OHSS in women with PCOS: a systematic review and network meta-analysis*. J Ovarian Res. 2024;17(1):109. DOI: 10.1186/s13048-024-01576-0.
5. Palomba S, de Wilde MA, Falbo A, Koster MP, La Sala GB, Fauser BC. *Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome*. Hum Reprod Update. 2015;21(5):575-592. DOI: 10.1093/humupd/dmv029.
6. Caldwell AS, Gorczyca AM, Bradford AP, et al. *Effectiveness of preconception weight loss interventions on fertility in women: a systematic review and meta-analysis*. Fertil Steril. 2024;122(2):326-340. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2024.02.038.
7. Franik S, Le QK, Kremer JA, Kiesel L, Farquhar C. *Aromatase inhibitors (letrozole) for ovulation induction in infertile women with polycystic ovary syndrome*. Cochrane Database Syst Rev. 2022;9:CD010287. DOI: 10.1002/14651858.CD010287.pub4.
8. Sharpe A, Morley LC, Tang T, Norman RJ, Balen AH. *Metformin for ovulation induction (excluding gonadotrophins) in women with polycystic ovary syndrome*. Cochrane Database Syst Rev. 2019;12:CD013505. DOI: 10.1002/14651858.CD013505.
9. Fitz V, Graca S, Mahalingaiah S, et al. *Inositol for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis to inform the 2023 update of the international evidence-based PCOS guidelines*. J Clin Endocrinol Metab. 2024;109(6):1630-1655. DOI: 10.1210/clinem/dgad762.
10. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, et al. *Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome*. N Engl J Med. 2014;371(2):119-129. DOI: 10.1056/NEJMoa1313517.
11. Legro RS, Dodson WC, Kris-Etherton PM, et al. *Randomized controlled trial of preconception interventions in infertile women with polycystic ovary syndrome*. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(11):4048-4058. DOI: 10.1210/jc.2015-2778.

12. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. *Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome*. Hum Reprod. 2018;33(9):1602-1618. DOI: 10.1093/humrep/dey256.
13. ACOG Practice Bulletin No. 194: *Polycystic Ovary Syndrome*. Obstet Gynecol. 2018;131(6): e157-e171. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002656.
14. Escobar-Morreale HF. *Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment*. Nat Rev Endocrinol. 2018;14(5):270-284. DOI: 10.1038/nrendo.2018.24.
15. Lizneva DV, Kirubakaran R, Mykhalchenko K, et al. *Criteria, phenotypes, and prevalence of polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril. 2016;106(1):6-15. e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.05.003.
16. Balen AH, Morley LC, Misso M, et al. *Treatment of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline*. BMJ. 2017;356: j138. DOI: 10.1136/bmj. j138.
17. Dokras A, et al. *Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of PCOS*. Hum Reprod. 2023;38(7):1655-1679. DOI: 10.1093/humrep/dead091.
18. Yu Y, Fang L, Zhang R, et al. *Comparative effectiveness of 9 ovulation-induction therapies in patients with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome: a network meta-analysis*. Sci Rep. 2017; 7:3812. DOI: 10.1038/s41598-017-03803-9.
19. Chang RJ, Dunaif A. *Infertility in Polycystic Ovary Syndrome*. In: UpToDate (Internet). Alvero R (ed). Waltham, MA: UpToDate Inc; 2025 (citado 9 May 2025).
20. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, et al. *Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome*. N Engl J Med. 2007;356(6):551-566. DOI: 10.1056/NEJMoa063971.