



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DEL CITRATO DE
CLOMIFENO Y EL LETROZOL EN LA INDUCCION OVARICA EN
MUJERES CON PROBLEMAS DE OVULACION: UNA REVISION
SISTEMATICA”**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO
DE MÉDICO**

**AUTORES: GARZÓN MERCHÁN VERONICA SHAILYN,
LÓPEZ AVILA MALENNYN ARIELA.**

DIRECTOR: DRA. MARIA VERONICA MUÑOZ ARTEAGA

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DEL CITRATO DE
CLOMIFENO Y EL LETROZOL EN LA INDUCCION OVARICA EN
MUJERES CON PROBLEMAS DE OVULACION: UNA REVISION
SISTEMATICA”**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO
DE MÉDICO**

**AUTORES: GARZÓN MERCHÁN VERONICA SHAILYN,
LÓPEZ AVILA MALENNYN ARIELA.**

DIRECTOR: DRA. MARIA VERONICA MUÑOZ

CUENCA-ECUADOR

2024

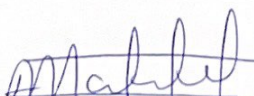
DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Verónica Shailyn Garzón Merchán portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **1400717094** y **Malennyn Ariela López Avila** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **1400861678**. Declaramos ser los autores de la obra: **“COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DEL CITRATO DE CLOMIFENO Y EL LETROZOL EN LA INDUCCION OVARICA EN MUJERES CON PROBLEMAS DE OVULACION: UNA REVISION SISTEMATICA”** sobre la cual nos hacemos responsables sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaramos que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximimos a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaramos finalmente que nuestra obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también nos responsabilizamos y eximimos a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 16 de julio de 2024

F: 
Verónica Shailyn Garzón Merchán
C.I. 1400717094

F: 
Malennyn Ariela López Avila
C.I. 1400861678

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado **"COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DEL CITRATO DE CLOMIFENO Y EL LETROZOL EN LA INDUCCION OVARICA EN MUJERES CON PROBLEMAS DE OVULACION: UNA REVISION SISTEMATICA"** realizado por **VERÓNICA SHAILYN GARZÓN MERCHÁN** con documento de identidad **No. 1400717094**, y por **MALENNYN ARIELA LÓPEZ AVILA** con documento de identidad **No. 1400861678** previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 16 de julio del 2024

F:
Dra. María Verónica Muñoz Arteaga
DIRECTOR / TUTOR

[Firma manuscrita]
Dra. Verónica Muñoz Arteaga
Ginecología y Obstetricia
C.I. 0605511-1

DEDICATORIA

MALENNYN ARIELA LÓPEZ AVILA

"Mi trabajo de titulación en primer lugar se lo dedico a Dios, ya que ha sido mi fuente desabiduría y de guía en cada etapa de mi vida, a mis amados padres Marlene y Kleber, cuyo amor incondicional y sacrificio han sido la luz que ha iluminado mi camino hacia la culminación de esta tesis, por su constante apoyo, paciencia y aliento que me han transmitido, siendo la fuerza detrás de cada página escrita y cada desafío superado. Esta investigación es un humilde tributo a su dedicación y amor inquebrantable, por creer en mi incluso en los momentos de duda, y por ser mi inspiración constante. A mi hermana María José por estar siempre cuando la he necesitado y por apoyarme en todos mis años de estudio. A mis queridos docentes de la facultad que han sido un apoyo fundamental en mi formación académica y personal, de manera especial a mi directora Verónica que ha sido un pilar muy importante en este trabajo de investigación. A todos aquellos que de alguna manera han sido parte de este proceso, les dedico este trabajo con profundo agradecimiento.

VERÓNICA SHAILYN GARZÓN MERCHÁN

"A mis queridos padres Pablo y Verónica, quienes con su amor incondicional y su constante apoyo han sido mi guía y mi inspiración en cada paso de este camino académico. Sus sacrificios, consejos y aliento han sido la fuerza detrás de cada logro alcanzado. A mi querida abuelita Blanca, cuyo cariño ha iluminado mi camino en los momentos más oscuros. También a mis adoradas mascotas Lu, Kiwi y Kiara, mis fieles compañeras que han llenado mi vida de alegría y ternura. Esta tesis es un testimonio de su dedicación y compromiso hacia mi educación. Gracias por creer en mí, por impulsarme a perseguir mis sueños y por estar siempre a mi lado, brindándome el amor y la confianza necesarios para alcanzar mis metas, y sobre todo gracias por creer en mí. Este logro es también de ustedes. Con todo mi amor y gratitud, esta tesis está dedicada a ustedes."

AGRADECIMIENTO

VERÓNICA SHAILYN GARZÓN MERCHÁN

Quisiera expresar mi sincero e infinito agradecimiento a mis padres Pablo y Verónica, cuyo amor, sacrificio y constante apoyo han sido el pilar fundamental durante este arduo camino académico, no lo habría conseguido sin ellos. A mi mejor amiga Ariela, quien ha sido mi roca, mi confidente y mi motivación constante, brindándome palabras de aliento en los momentos más difíciles. Sin ustedes, este logro no sería posible. Gracias por creer en mí, por alentarme a seguir adelante y por ser parte integral de este viaje hacia el éxito, mi agradecimiento para cada uno de ustedes es infinito, con todo mi corazón les digo gracias."

MALENNYN ARIELA LÓPEZ AVILA

"Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a las personas que han sido mi sostén durante este viaje académico. A mis padres Kleber y Marlene, cuyo amor incondicional y apoyo constante han sido mi mayor fortaleza. A mi mejor amiga Shailyn, por escucharme en los momentos de necesidad y por ser mi confidente más leal. A mi hermana María José, quien ha sido mi compañera de aventuras compartiendo risas, lágrimas y celebraciones. Sin ustedes, este logro no sería posible. Con todo mi corazón, les dedico este trabajo como muestra de mi profundo agradecimiento y amor eterno."

RESUMEN

Título: eficacia del citrato de clomifeno vs. Letrozol en la inducción ovárica en mujeres con anovulación: una revisión sistemática.

Objetivo: analizar estudios de manera exhaustiva comparando la eficacia del citrato de clomifeno frente al letrozol en la inducción ovárica en mujeres con infertilidad.

Metodología: se incluyeron estudios en humanos de sexo femenino con infertilidad mayor a 6 meses y estudios con diseño transversal, cohorte, casos y controles, o ensayo aleatorio con estimación general previa a la intervención. Se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos como PubMed, Web of Science y SCOPUS, seleccionando un total de 16 artículos relevantes publicados desde 1 de enero de 2019 a 31 de diciembre de 2024. El riesgo de sesgo se realizó empleando los criterios de New Castle Ottawa, además cada estudio fue evaluado de manera independiente por los investigadores. Los resultados se presentaron mediante la elaboración de tablas de Excel en las cuales se avalúa la importancia de cada estudio y sus resultados de manera independiente.

Resultados: se incluyeron un total de 11 artículos, una población total de 69.977 pacientes y todos los artículos incluidos especifican ensayos clínicos, aleatorizados en el cual se evidencia una mayor eficacia de letrozol frente al citrato de clomifeno.

Discusión: las limitaciones del estudio incluyen un tamaño de muestra reducido, variabilidad en los diseños, participantes y métodos, criterios de inclusión estrictos, sesgo de publicación, posibles errores de interpretación en la traducción, homogeneidad poblacional, falta de datos a largo plazo, evaluaciones subjetivas del riesgo de sesgo y una aplicabilidad limitada a otros contextos.

Conclusión: el estudio reveló que Letrozol tiene tasas de embarazo más altas y un tiempo más corto hasta la concepción en comparación con el citrato de clomifeno, además de menos efectos adversos en el endometrio y el moco cervical, demostrando superioridad en desarrollo endometrial y tasas de implantación de embriones. Se requiere más investigación para confirmar los resultados prometedores y explorar la seguridad y eficacia a largo plazo de Letrozol en diversas poblaciones de pacientes con infertilidad anovulatoria y síndrome de ovario poliquístico.

Palabras clave: infertilidad, anovulación, citrato de clomifeno, letrozol, inducción ovárica, síndrome de ovario poliquístico.

ABSTRACT

Title: Efficacy of Clomiphene Citrate vs. Letrozole for Ovarian Induction in Women with Anovulation: A Systematic Review.

Objective: To comprehensively analyze studies comparing the efficacy of clomiphene citrate versus letrozole in ovarian induction in women with infertility.

Methodology: Studies included human females with infertility for more than six months and had a cross-sectional, cohort, case-control, or randomized controlled trial design with a general estimate prior to the intervention. A comprehensive search was conducted in databases such as PubMed, Web of Science, and Scopus, selecting 16 relevant articles published between January 1, 2019, and December 31, 2024. The risk of bias was assessed using the Newcastle-Ottawa criteria, the researches independently evaluated each study. The results were presented in Excel tables in which the importance of each study and its results were independently evaluated.

Results: Eleven articles were included, with a total population of 69,977 patients. All included articles specified randomized clinical trials, which showed a higher efficacy of letrozole compared to clomiphene citrate.

Discussion: Study limitations include small sample size, variability in designs, participants, and methods, strict inclusion criteria, publication bias, potential translation errors, population homogeneity, lack of long-term data, subjective risk of bias assessments, and limited applicability to other contexts.

Conclusion: The study revealed that letrozole has higher pregnancy rates and a shorter time to conception compared to clomiphene citrate. It also has fewer adverse effects on the endometrium and cervical mucus, demonstrating superiority in endometrial development and embryo implantation rates. More research is needed to confirm the promising results and explore the long-term safety and efficacy of letrozole in diverse patient populations with anovulatory infertility and polycystic ovary syndrome.

Keywords: infertility, anovulation, clomiphene citrate, letrozole, ovarian induction, polycystic ovary syndrome.

ÍNDICE

RESUMEN	5
ABSTRACT	6
INTRODUCCIÓN	8
METODOLOGÍA	10
<i>Materiales y métodos</i>	<i>10</i>
<i>Estrategia de búsqueda.....</i>	<i>10</i>
<i>Criterios de Exclusión.</i>	<i>12</i>
<i>Proceso de selección</i>	<i>12</i>
<i>Extracción de datos</i>	<i>13</i>
<i>Lista de datos</i>	<i>13</i>
<i>Evaluación del riesgo de sesgos de los estudios individuales</i>	<i>14</i>
RESULTADOS.....	16
<i>Fase de identificación.....</i>	<i>16</i>
<i>Fase de elección y eliminación</i>	<i>17</i>
<i>Fase de inclusión.....</i>	<i>17</i>
<i>Evaluación del riesgo de sesgos</i>	<i>22</i>
DISCUSIÓN	23
CONCLUSIÓN.....	25
BIBLIOGRAFÍA.....	27

INTRODUCCIÓN

La infertilidad, a nivel mundial recae en una problemática de suma relevancia en el temade salud, conlleva consigo un impacto negativo considerable en el bienestar tanto físico como emocional de las personas (1). Esta compleja situación, que abarca una variedad deaspectos, se encuentra influenciada por múltiples factores, entre los cuales se destaca la presencia de la anovulación (2).

La prevalencia a nivel global de la infertilidad se estima en una cifra que oscila entre 50 y 70 millones de parejas (3). No obstante, la cantidad exacta de personas o parejas afectadas permanece desconocido, y las estimaciones varían considerablemente, situándose entre 48,5 millones de parejas a nivel mundial y hasta 186 millones de mujeres, particularmente en países de desarrollo (4).

En EEUU, aproximadamente el 12,7% de población femenina en edad reproductiva buscan activamente tratamiento para enfrentar la infertilidad en cada año que transcurre. Este dato revela la relevancia y la magnitud de la problemática, evidenciando la necesidad de atención y recursos destinados a abordar esta situación de manera efectiva (5).

Las opciones de tratamiento pragmático disponibles para estas parejas se centran en mejorar las oportunidades de concepción, ofreciendo una variedad de intervenciones diseñadas para abordar distintas causas de infertilidad. Entre estas opciones, se destacan la inseminación intrauterina (IIU) con incitación ovárica como también fertilización in vitro (FIV), que han demostrado ser efectivas y se han consolidado como prácticas clínicas estándar ampliamente aceptadas. Sin embargo, es importante tener en cuenta que el enfoque de manejo expectante, que implica observación y seguimiento sin intervención activa inmediata, continúa siendo una alternativa relevante y prudente en ciertos casos, ya que permite una evaluación cuidadosa de la evolución natural del proceso reproductivo antes de considerar intervenciones más invasivas (6), siendo este el área de nuestra investigación, nos encontramos dedicados a explorar y comprender más a fondo los fármacos utilizados actualmente en el contexto de la infertilidad.

Para lo cual, el objetivo primordial de esta revisión sistemática es llevar un análisis exhaustivo y detallado, comparando minuciosamente la eficacia del “cittrato de clomifeno” (CC) y el “letrozol” (LE) en el proceso para la inducción ovárica en mujeres que presentan dificultades relacionadas con la ovulación.

Al ofrecer una evaluación minuciosa y exhaustiva de los diversos tratamientos actualmente disponibles para la conducción de ovulación, este trabajo se posiciona como una herramienta con el potencial de generar un impacto profundamente positivo en el área de la medicina. El impacto se refleja en la posibilidad de mejorar sustancialmente el porcentaje de posibles embarazos en pacientes con problemas de ovulación, al tiempo que contribuye a mitigar la carga emocional y económica que conlleva la lucha contra la infertilidad. Al proporcionar una guía fundamentada en evidencia científica sólida, esta revisión se convierte en un recurso importante para médicos y pacientes, permitiendo una toma de decisiones informada y optimizada en el manejo de la infertilidad.

METODOLOGÍA

Materiales y métodos

Efectuamos un trabajo basado en revisión sistemática de acuerdo con los elementos de informes preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis (“PRISMA”) (7).

Estrategia de búsqueda

Con el fin de identificar publicaciones que hayan sometido al proceso de “revisión por pares”, realizamos una exhaustiva búsqueda en varias bases digitales de datos reconocidas, entre ellas “PubMed” (de la Biblioteca Nacional de Medicina en EEUU), Web of Science (de Clarivate Analytics) y SCOPUS (de Elsevier). Detallamos la estrategia de búsqueda utilizada en la tabla 1 y las listas de referencias consultadas, aplicando operadores booleanos como AND, OR y NOT, en la tabla 2. Tras este procedimiento, se seleccionaron un total de 16 artículos pertinentes, mayormente provenientes de ensayos clínicos y ensayos controlados aleatorizados, lo que garantiza localización y relevancia de la información recopilada.

Tabla 1. Descriptores DECS/MESH		
Fuente	Palabra clave	Términos relacionados
DECS	Clomiphene	Chloramiphene; Citrate, Clomiphene, Clomid, Clomide, Clomifen
MESH	Clomiphene	Clomifene, Clomiphene Citrate Enclomiphene
DECS	Letrozole	No se encontraron registros
MESH	Letrozole	No se encontraron registros
DECS	Ovulation Induction	No se encontraron registros
MESH	Ovulation Induction	Ovarian Stimulation; Ovarian Stimulations; Stimulation, Ovarian; Stimulations, Ovarian
DECS	Anovulation	No se encontraron registros
MESH	Anovulation	Anovulations
DECS	Ovulatory dysfunction	No se encontraron registros
MESH	Ovulatory dysfunction	No se encontraron registros

Fuente: elaborado por los autores.

La estrategia de búsqueda incluyó términos relacionados con la inducción ovárica (por ejemplo, citrato de clomifeno, letrozol, inducción de la ovulación, anovulación, disfunción ovulatoria) y estimación (por ejemplo, eficacia). Se limitaron las búsquedas a las publicadas entre el 1 de enero de 2019 y el 31 de diciembre de 2023 sin restricciones de idioma (los artículos que no estaban en español

se tradujeron al español). Seleccionamos 2019 como el límite inferior porque: (i) nuestro objetivo era evaluar y comparar la eficacia del CC y el LE en inducción ovárica en mujeres con problemas de ovulación, (ii) identificar y analizar estudios clínicos en las cuales se hayan administrado estos agentes inductores de la ovulación, (iii) y buscamos sintetizar y comparar los resultados reproductivos como la tasa de ovulación, embarazo y efectos secundarios asociados dentro de los últimos 5 años.

Tabla 2. Buscar ecuaciones	
Base de datos	Algoritmo de búsqueda
PUBMED	("Clomiphene Citrate"[MeSH] OR "Clomifeno"[Title/Abstract]) AND ("Letrozole"[MeSH] OR "Letrozol"[Title/Abstract]) AND ("Ovulation Induction"[MeSH] OR "Inducción Ovárica"[Title/Abstract]) AND ("Efficacy"[Title/Abstract] OR "Eficacia"[Title/Abstract])
WEB OF SCIENCE	(TS=(clomifeno) OR TS=(clomiphene citrate)) AND (TS=(letrozol) OR TS=(letrozole)) AND (TS=(inducción ovárica) OR TS=(ovulation induction)) AND (TS=(eficacia) OR TS=(efficacy))
SCOPUS	(TITLE-ABS-KEY (clomifeno) OR TITLE-ABS-KEY (clomiphene citrate)) AND (TITLE-ABS-KEY (letrozol) OR TITLE-ABS-KEY (letrozole)) AND (TITLE-ABS-KEY (inducción ovárica) OR TITLE-ABS-KEY (ovulation induction)) AND (TITLE-ABS-KEY (eficacia) OR TITLE-ABS-KEY (efficacy))

Fuente: elaborado por los autores.

Identificación de Estudios

Criterios de elegibilidad

Se incluyeron estudios de población general y clínicos si cumplían con todos los criterios siguientes: (i) estudios en humanos; (ii) diseñados para ser una muestra representativa de una población general de mujeres; (iii) datos recopilados en 2019 a 2023; (iv) especificaron, en su definición de infertilidad, una duración de al menos 6 meses en los que no se alcanzó el embarazo, o definieron la infertilidad como una evaluación subjetiva de la dificultad de una persona para concebir o mantener un embarazo; (v) investigaciones originales utilizando datos primarios o secundarios; y (vi) utilizó uno de los siguientes diseños de estudio: transversal, de cohorte, de casos y controles (si el grupo de control fue una muestra proporcional de toda la población y uso de fármacos mencionados (es decir, el grupo de casos), o ensayo aleatorio (si informaron una estimación general para una muestra representativa de toda la población al principio de la investigación, antes de que se administrara cualquier intervención).

Consideramos que los estudios eran representativos si reclutaban, según su diseño de estudio, a todos los miembros elegibles de una población (es decir, a través de un censo) o aplicaban un muestreo basado en probabilidad. Definimos los estudios clínicos que aplicaron un muestreo consecutivo durante 12 meses o más como un censo de la población clínica y, por lo tanto, consideramos estos

estudios para su inclusión. Además, para que los estudios clínicos cumplieran el requisito de representar a una población general, sus muestras tenían que haber sido extraídas de una clínica/hospital que atendiera a la población general (es decir, una clínica de atención primaria o una clínica de obstetricia y/o ginecología) y fuera representativa de la población clínica en su conjunto.

En nuestro protocolo inicial, especificamos que se considerarían estudios con muestras representativas de poblaciones de subgrupos; modificamos estos criterios para incluir solo poblaciones generales debido a la gran cantidad de estudios que cumplen con estos criterios y nuestro deseo de agrupar las estimaciones mediante síntesis, anexo 1.

Criterios de Exclusión.

Se excluyeron las investigaciones que desempeñaron con alguno de los criterios detallados a continuación: (i) estudios en animales; (ii) estimó sólo la proporción que buscaba tratamiento de fertilidad o recibía un diagnóstico de infertilidad en pacientes masculinos; (iii) estudios en los cuales no se utilizó individuos como unidad de análisis (por ejemplo, estudios que estimaron el porcentaje de embarazos con un tiempo hasta el embarazo superior a 12 meses, en los que las mujeres podían contribuir con más de un embarazo al análisis y el denominador reflejaba embarazos, en lugar de un individual); (iv) estudios en los cuales no se midió la falta de hijos sin la intención de estimar la infertilidad (por ejemplo, una medida combinada de la falta de hijos voluntaria e involuntaria o una medida que no distinguiera las razones de la falta de hijos involuntaria); (v) estudios en los cuales se ha incluido individuos menopáusicos y/o quirúrgicamente estériles en su numerador, lo que inflaría el numerador con individuos que han completado su vida reproductiva ya sea de forma natural o quirúrgica; (vi) estudios en los cuales no han definido su medida de tratamiento para infertilidad; (vii) y/o los resultados informados sólo como un resumen o datos no publicados.

Proceso de selección

Recopilamos todos los registros identificados en las búsquedas en Mendeley, una herramienta de gestión de referencias, y eliminamos todos los duplicados. Luego importamos registros a BibGuru, una aplicación web (8), donde dos miembros del equipo de investigación exploraron de manera autónoma el “título” y el “resumen” de cada registro. Cada integrante del equipo investigativo, analizaron de manera individual, el contenido absoluto de los estudios que se marcaron como que cumplían o posiblemente cumplían los criterios de inclusión según su “título” y “resumen”. Resolvimos los desacuerdos en cualquiera de las etapas mediante discusión para obtener un acuerdo. En situaciones en las que se identificaron publicaciones duplicadas de resultados de investigación,

vinculamos las publicaciones y seleccionamos una publicación principal. Definimos publicaciones duplicadas como publicaciones que generaron estimaciones de la eficacia de los fármacos estudiados usados en la inducción ovárica en mujeres con anovulación utilizando la misma fuente de datos, definición de infertilidad y enfoque de estimación.

Extracción de datos

Para cada estudio, un investigador extrajo los datos utilizando un formulario que generamos en Excel. Un segundo investigador revisó la calidad y precisión de la extracción de datos en un subconjunto aleatorio ($n = 32$). El formulario capturó las características del estudio y de los participantes, el diseño del estudio, los detalles de la recopilación de datos, los detalles de las medidas de la eficacia de los fármacos (definición, numerador, denominador, exclusiones, etc.), estimaciones de prevalencia de infertilidad y enfoques metodológicos (Cuadro 2). Para los estudios que incluyeron datos recopilados antes y después de 2019, solo extrajimos estimaciones calculadas a partir de datos recopilados en 2019 o después. En los casos en que los estudios presentaron estimaciones múltiples después de 2019, extrajimos la estimación más reciente. En los casos en que la información necesaria no se informó en un manuscrito, intentamos comunicarnos con el autor correspondiente por correo electrónico.

Lista de datos

Títulos y autores de los estudios incluidos: cada estudio relevante que cumplió con los “criterios de inclusión”, se deben registrar el título del estudio y los nombres de los autores.

Tipo de estudio: Especifica si los estudios incluidos son: ensayos clínicos controlados aleatorizados, estudios observacionales, revisiones sistemáticas, u otros tipos de estudios. *Características de los participantes:* Incluye datos demográficos como peso, edad, duración de la infertilidad y otros factores relevantes de las mujeres con anovulación en cada estudio.

Intervención: Describe las características de la intervención con citrato de clomifeno y letrozol en cada estudio, incluyendo la dosis, la duración del tratamiento y cualquier modificación del protocolo.

Comparador: Detalla cómo se comparó el citrato de clomifeno con el letrozol en cada estudio, si hubo grupo control o placebo, y cómo se administraron los tratamientos.

Resultados primarios: Registra los resultados principales de interés, como las tasas de ovulación inducida, de embarazo, de aborto y otros resultados relevantes para la eficacia del tratamiento.

Resultados secundarios: Incluye resultados secundarios como las tasas de efectos secundarios, las tasas de múltiples gestaciones, la duración del ciclo menstrual y cualquier otro resultado secundario informado en los estudios incluidos.

Métodos de evaluación de los resultados: Describe cómo se evaluaron y cuantificaron los resultados

en cada estudio, incluyendo métodos de diagnóstico de ovulación, confirmación de embarazo y seguimiento de los participantes.

Calidad metodológica: Evalúa la “calidad metodológica” de los estudios, incluido el uso de herramientas de evaluación de riesgos de sesgo adecuadas para cada tipo de estudio. *Conclusiones y recomendaciones:* Sintetiza los hallazgos de los estudios incluidos y ofrecer conclusiones sobre la efectividad comparativa del CC y el LE en la inducción ovárica en mujeres con anovulación. Además, proporcionar recomendaciones para la atención médica y próximas investigaciones en este campo.

Evaluación del riesgo de sesgos de los estudios individuales

La Herramienta para evaluar el riesgo de sesgo de los ensayos clínicos sugerida por la Colaboración Cochrane (Higgins 2011) (9) se utilizó para evaluar el riesgo de sesgo de cada estudio. El equipo de estudio modificó la herramienta para adaptarse mejor a las definiciones de eficacia evaluadas en esta revisión. [tabla 3](#). La herramienta incluye ocho ítems que evalúan la validez externa e interna. Para cada ítem, los estudios se calificaron como de riesgo bajo o alto. Se clasificaron los estudios que proporcionaron información insuficiente para permitir un juicio sobre un elemento determinado como de alto riesgo.

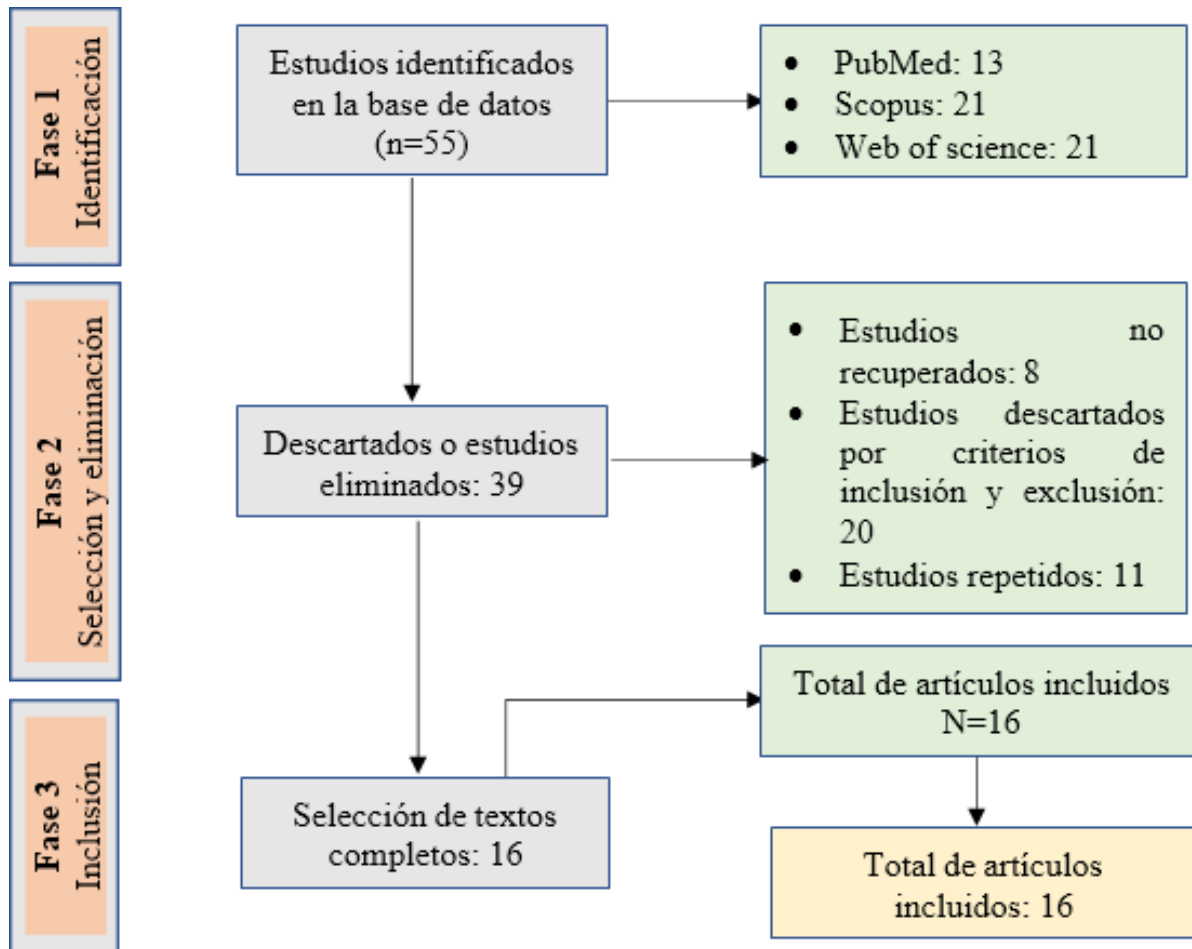
Generamos una puntuación resumida general que es la suma de los ocho elementos individuales (se otorga 1 punto por cada elemento etiquetado como de bajo riesgo). La puntuación resumida general se dividió en los siguientes terciles: (i) riesgo de sesgo bajo: 6 a 8 puntos, (ii) riesgo de sesgo moderado: 3 a 5 puntos y (iii) riesgo de sesgo alto: 0 a 2 puntos. Los estudios incluidos se caracterizan por presentar un bajo riesgo de sesgo.

Tabla 3. Riesgo de sesgo		
Dominio	Riesgo de sesgo	Justificación
Asignación al azar	Bajo	Evaluar si los estudios incluidos utilizaron un método adecuado de asignación al azar para asignar los participantes a los grupos de tratamiento (citrato de clomifeno vs. letrozol). Se considera un bajo riesgo de sesgo si se utilizó un método de asignación al azar adecuado, como la generación de secuencias aleatorias y la ocultación de la asignación.
Ocultamiento de la asignación	Bajo	Determinar si se ocultó la asignación de los participantes y los investigadores hasta el momento de la asignación al grupo de tratamiento. El ocultamiento adecuado de la asignación ayuda a prevenir el sesgo de selección.
Cegamiento	Bajo	Evaluar si los participantes, los investigadores y/o los evaluadores de resultados estaban cegados al grupo de tratamiento asignado. El cegamiento reduce el riesgo de sesgo de rendimiento y de detección, especialmente en estudios con resultados subjetivos como el embarazo.
Deserción de participantes	Bajo	Examinar si se reportó y manejó adecuadamente la pérdida de seguimiento de los participantes en cada grupo de tratamiento. Una alta tasa de deserción puede introducir sesgo de seguimiento.
Reporte selectivo de resultados	Bajo	Verificar si se reportaron todos los resultados preespecificados o si hubo reporte selectivo de resultados basado en la dirección o la magnitud de los efectos observados. El reporte selectivo puede introducir sesgo de informe.
Otros sesgos potenciales	Bajo	Considerar cualquier otro factor que pueda introducir sesgo en los resultados de los estudios incluidos, como el sesgo de publicación, conflictos de interés, financiamiento sesgado o diseño inadecuado del estudio.

Fuente: elaborado por los autores.

RESULTADOS

En la [figura 1](#) se presenta un diagrama de flujo (PRISMA), que ilustra la búsqueda bibliográfica, la selección de artículos y los estudios finales incluidos y sigue la guía PRISMA actualizada (1).



Fuente: elaborado por los autores.

Fase de identificación

Se emplearon diferentes búsquedas en las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science utilizando combinaciones de palabras clave DECS y MESH. Se aplicaron filtros para seleccionar los artículos según el tipo de documento, la ventana de tiempo, la disponibilidad del texto completo, la duplicación y el cumplimiento de los criterios establecidos. Finalmente, se eligieron 16 artículos para conformar la muestra final utilizada en esta investigación, como se aprecia en la [tabla 4](#).

Tabla 4. Identificación de artículos a ser analizados							
Base de datos	Total de artículos	Tipo de documentos	Periodo	Duplicados	No recuperados	No cumple criterios	Artículos incluidos
PubMed	13	Ensayos clínicos/ensayo controlado aleatorizados/estudios de cohorte	2019-2023	0	2	5	6
Scopus	21	Ensayos clínicos/ensayo controlado aleatorizados/estudios de cohorte	2019-2023	6	1	8	6
Web of Science	21	Ensayos clínicos/ensayo controlado aleatorizados/estudios de cohorte	2019-2023	5	5	7	4

Fuente: elaborado por los autores.

Fase de elección y eliminación

En esta etapa de selección de los artículos de investigación implicó una revisión inicial de los títulos, resúmenes y luego las introducciones, lo que facilitó la identificación de los artículos más pertinentes para el tema de estudio. En total, se seleccionaron 16 artículos en esta fase.

Fase de inclusión

Después de revisar los títulos y resúmenes de los artículos, se procedió a analizarlos en su totalidad mediante una lectura exhaustiva. Se aplicaron criterios específicos para seleccionar aquellos que mejor respondieran a la pregunta de investigación inicial. Esto condujo a una muestra final de 16 artículos seleccionados, [tabla 5](#).

Tabla 5. Artículos incluidos para la revisión sistemática.				
#	Autor	Año	Revista/Impacto	Título
1	Bansal S, Goyal M, Sharma C, Shekhar S.	2021	Int J Gynaecol Obstet./ Q1	Letrozole versus clomiphene citrate for ovulation induction in anovulatory women with polycystic ovarian syndrome: A randomized controlled trial (11)
2	Zhou L, Fu J, Liu D, Wang Q, Chen H, Yang S, Huang W	2022	Int J Gynaecol Obstet./ Q1	Ovulation induction with clomiphene citrate or letrozole following laparoscopy in infertile women with minimal to mild endometriosis: a prospective randomised controlled trial (12).

3	Chera-Aree P, Tanpong S, Thanaboonyawat I, Laokirkkiat P.	2023	BMC Womens Health/ Q2	Clomiphene citrate plus letrozole versus clomiphene citrate alone for ovulation induction in infertile women with ovulatory dysfunction: a randomized controlled (13)
4	Al-Thuwaynee S, Swadi AAJ.	2023	J Med Life/ Q3	Comparing efficacy and safety of stair step protocols for clomiphene citrate and letrozole in ovulation induction for women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a randomized controlled clinical trial (14).
5	Panda SR, Sharmila V, Kalidoss VK, Hota S.	2023	Int J Gynaecol Obstet/ Q1	A triple-blind, randomized controlled trial, comparing combined letrozole and clomiphene versus only letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome (15)
6	Kaur J, Suri V, Gainer S, Arora A.	2019	Arch Gynecol Obstet/ Q2	Prospective randomized trial comparing efficacy of letrozole step-up protocol with letrozole plus gonadotropins for controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination in patients with unexplained infertility (16).
7	Zamaniyan M, Razian K, Peyvandi S, Moosazadeh M, Hamed M, Zahedi M et al	2023	J Mazandaran Univ Med Sci/ Q4	A Comparison Between the Effects of Letrozole in Combination with Clomiphene and Letrozole Alone on Ovulation and Pregnancy in Infertile Patients with Polycystic Ovarian Syndrome: A Clinical Trial Study (17).
8	Khakwani, M., Parveen, R., Yousaf, S., & Tareen, A. U.	2022	Pak J Med Sci /Q3	Efficacy of letrozole versus clomiphene citrate on ovulation induction in patients with polycystic ovarian syndrome (18).
9	Yland JJ, Chiu YH, Rinaudo P, Hsu J, Hernán MA, Hernández-Díaz S.	2022	Hum Reprod /Q1	Emulating a target trial of the comparative effectiveness of clomiphene citrate and letrozole for ovulation induction (19).
10	Sakar, M. N., & Oğlak, S. C.	2021	J Obstet Gynaecol Res/ Q2	Comparison of the efficacy of letrozole stair-step protocol with clomiphene citrate stair-step protocol in the management of clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome patients (20).
11	Sakar MN, Oglak SC.	2020	Pak J Med Sci /Q3	Letrozole is superior to clomiphene citrate in ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome (21).
12	Shi, S., Hong, T., Jiang, F., Zhuang, Y., Chen, L., & Huang, X.	2020	Medicine (United States)/ Q3	Letrozole and human menopausal gonadotropin for ovulation induction in clomiphene resistance polycystic ovary syndrome patients: A randomized controlled study (22).
13	Zafar T, Asif F, Naurin R, Majeed T, Mahmood Z.	2021	PJMHS/ Q4	Comparing Effectiveness of Letrozole Versus Clomiphene Citrate to Evaluate the Ovulation Induction in patients with Polycystic Ovarian Syndrome (23).
14	Najim, H; Al-Khfajy, W ; Albasry Z; Al-Taie, A.	2023	Int J Acad Med/ Q4	Therapeutic impact of letrozole and clomiphene citrate for ovulation induction in Iraqi female patients with polycystic ovary syndrome (24).

15	Chishti J, Chowdhary J, Paliwal A, Sharma CK, Choudhary M	2021	. J Evolution Med Dent Sci /Q4	Letrozole Versus Clomiphene Citrate for Superovulation in Intrauterine Insemination Cycles- Retrospective Comparative Study Conducted in the Department of Reproductive Medicine, Mahatma Gandhi Medical College & Hospital, Jaipur (25).
16	Nguyen, T. T., Doan, H. T., Quan, L. H., & Lam, N. M.	2020	Gynecol Endocrinol/ Q2	Effect of letrozole for ovulation induction combined with intrauterine insemination on women with polycystic ovary syndrome (26).

Fuente: elaborado por los autores.

Tras la identificación de los artículos que formarán parte del análisis en la revisión sistemática, se llevó a cabo un análisis exhaustivo de sus contribuciones. Cada artículo fue evaluado minuciosamente para examinar detalladamente su relevancia, validez y significancia dentro del contexto de la investigación, [tabla 6](#).

Tabla 6. Aporte de cada documento analizado

#	Título del artículo	Población	Conclusión	Dirección
1	Letrozole versus clomiphene citrate for ovulation induction in anovulatory women with polycystic ovarian syndrome: A randomized controlled trial (11).	90	En comparación con el CC, el tratamiento de mujeres con SOP infértil con letrozol tiene más éxito en lograr el embarazo y el embarazo se logra mucho antes con el tratamiento con letrozol.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32920843/
2	Ovulation induction with clomiphene citrate or letrozole following laparoscopy in infertile women with minimal to mild endometriosis: a prospective randomised controlled trial (12).	210	La inducción de la ovulación con letrozol o citrato de clomifeno después de la laparoscopia aumenta significativamente la tasa de ovulación, que es comparable entre ellas; pero no demuestra una ventaja significativa para mejorar la tasa de embarazo y la tasa de nacidos vivos en comparación con la laparoscopia sola	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34020578/
3	Clomiphene citrate plus letrozole versus clomiphene citrate alone for ovulation induction in infertile women with ovulatory dysfunction: a randomized controlled (13).	100	No encontró diferencias significativas entre la combinación de CC y letrozol y CC solo en la inducción de la ovulación en mujeres infértiles con disfunción ovulatoria en un ciclo	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10647029/
4	Comparing efficacy and safety of stair step protocols for clomiphene citrate and letrozole in ovulation induction for women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a randomized controlled clinical trial (14).	100	Se encontró que el letrozol era tan seguro como el citrato de clomifeno, pero demostró un tiempo más corto para la ovulación.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10375350/
5	A triple-blind, randomized controlled trial, comparing combined letrozole and clomiphene versus only letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome (15).	80	El letrozol estimula los ovarios en mujeres con síndrome de ovario poliquístico en combinación con el método de bombear esperma al útero para ser un tratamiento eficaz.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32241195/

6	Prospective randomized trial comparing efficacy of letrozole step-up protocol with letrozole plus gonadotropins for controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination in patients with unexplained infertility (16).	58	Es posible lograr el desarrollo multifollicular con el uso del novedoso protocolo de step-up de letrozol, incluso sin adición de gonadotropinas, a un costo significativamente menor.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31631248/
7	A Comparison Between the Effects of Letrozole in Combination with Clomiphene and Letrozole Alone on Ovulation and Pregnancy in Infertile Patients with Polycystic Ovarian Syndrome: A Clinical Trial Study (17).	102	El tratamiento combinado de letrozol y CC es más eficaz que el letrozol y puede utilizarse como terapia de primera línea para la infertilidad en mujeres con SOP.	http://jmums.mazums.ac.ir/article-1-15272-en.html
8	Efficacy of letrozole versus clomiphene citrate on ovulation induction in patients with polycystic ovarian syndrome (18).	78	El letrozol, en comparación con el citrato de clomifeno, tiene una eficacia significativamente mejor entre las mujeres con SOP anovulatorio.	https://pjms.org.pk/index.php/pjms/article/view/5565
9	Emulating a target trial of the comparative effectiveness of clomiphene citrate and letrozole for ovulation induction (19).	67857	Los hallazgos indican que los resultados del embarazo y del neonato son similares después de seis ciclos de letrozol o clomifeno entre las mujeres con infertilidad inexplicable.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8971650/
10	Comparison of the efficacy of letrozole stair-step protocol with clomiphene citrate stair-step protocol in the management of clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome patients (20).	117	El protocolo escalonado LTZ proporciona un régimen de tratamiento más eficaz que el protocolo escalonado CC en una dosis de 150 mg de pacientes con SOP resistente a CC.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34254401/
11	Letrozole is superior to clomiphene citrate in ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome (21).	323	La LTZ es un agente eficaz para la OI en pacientes con SOP. La LTZ es superior a la CC en términos de tasas de embarazo y tasas de nacidos vivos.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7674913/
12	Letrozole and human menopausal gonadotropin for ovulation induction in clomiphene resistance polycystic ovary syndrome patients: A randomized controlled study (22).	96	La ovulación inducida por letrozol puede obtener una tasa de ovulación y una tasa de embarazo similares a las de la gonadotropina, pero reduce el riesgo asociado con el tratamiento.	https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2020/01240/letrozole_and_human_menopausal_gonadotropin_for.1.aspx
13	Comparing Effectiveness of Letrozole Versus Clomiphene Citrate to Evaluate the Ovulation Induction in patients with Polycystic Ovarian Syndrome (23).	360	El grupo de letrozol mostró una eficacia significativamente mejor en términos de grosor endometrial e inducción exitosa de la ovulación que el grupo de citrato de clomifeno en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.	https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000730416300066
14	Therapeutic impact of letrozole and clomiphene citrate for ovulation induction in Iraqi female patients with polycystic ovary syndrome (24).	166	La farmacodinamia de LTZ da como resultado una mejora del grosor endometrial y del moco cervical, un crecimiento monofollicular y una mejor tasa de ovulación.	https://journals.lww.com/ijam/fulltext/2023/09020/therapeutic_impact_of_letrozole_and_clomiphene.3.aspx

15	Letrozole Versus Clomiphene Citrate for Superovulation in Intrauterine Insemination Cycles-Retrospective Comparative Study Conducted in the Department of Reproductive Medicine, Mahatma Gandhi Medical College & Hospital, Jaipur (25).	160	El letrozol es preferible al CC en términos de una mayor tasa de embarazo, así como de la capacidad de los monofolículos para disminuir el riesgo de embarazos múltiples, lo que se observa claramente con el CC.	https://www.jemds.com/data_pdf/Jawahira%20Chishti%20(Manisha%20Choudhar).pdf
16	Effect of letrozole for ovulation induction combined with intrauterine insemination on women with polycystic ovary syndrome (26).	80	El letrozol estimula los ovarios en mujeres con síndrome de ovario poliquístico en combinación con el método de bombear esperma al útero para ser un tratamiento eficaz.	https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09513590.2020.1744556?scroll=top&needAccess=true

Fuente: elaborado por los autores.

Evaluación del riesgo de sesgos

En la evaluación de sesgos, obtuvimos los siguientes resultados: de los 16 artículos seleccionados, 13 artículos obtuvieron riesgo bajo, mientras que 3 artículos tienen riesgo intermedio. ([Ver anexo A](#))

DISCUSIÓN

El presente estudio llevó como objetivo comparar la eficacia del citrato de clomifeno (CC) vs. Letrozol (LE) en la inducción ovárica en mujeres con anovulación. Se sabe que CC es la terapia de primera línea para la infertilidad anovulatoria. Resultados de un ensayo evidenciaron que las tasas de embarazo fueron del 42,2 % en el grupo de LE y del 20,0 % en el grupo de CC. El tiempo desde la inducción de la ovulación hasta la concepción y se encontró que era significativamente más corto con letrozol que con CC (11), por lo que Bordewijk y colaboradores mencionan que el LE debería ser el primero en recomendarse en mujeres con estos casos (27).

El CC tiene una alta tasa de ovulación, pero una baja tasa de embarazo debido a su impacto negativo en el endometrio y en el moco cervical. En contraste, el letrozol reduce la síntesis de estradiol sin inhibir su acción y tiene una vida media más corta, evitando los efectos antiestrogénicos en el endometrio y el moco cervical. Por esto, se considera que el LE es superior en el desarrollo endometrial y la implantación de embriones, mejorando la tasa de embarazo (12), como se menciona en el estudio de Franik, et al (28). El adelgazamiento endometrial y la escasez de moco cervical son las principales desventajas del citrato de clomifeno, responsables de la baja tasa de éxito (25).

Todos los efectos adversos fueron leves y tolerables y todos los participantes que informaron efectos secundarios estaban a continuar con la medicación asignada, siendo la hinchazón abdominal el efecto secundario más común en ambos grupos. No hubo defectos congénitos en ninguno de los nacidos vivos. Además, se menciona que la terapia combinada de LE con CC tuvo una tasa de fecundación mayor que CC solo y viceversa ya sea en mujeres anovulatorias generalizadas como para las mujeres con SOP no resistente al CC (13, 15, 17, 20). Así mismo, en cuanto efectos secundarios adversos no se asocia al desarrollo de tumor ovárico limítrofe (BOT) y cáncer de ovario invasivo (IOC) (29).

Ambos medicamentos demuestran perfiles de seguridad similares, pero el letrozol ofrece la ventaja de un tiempo más corto desde la menstruación hasta la ovulación. Se ha demostrado que el LE aumenta drásticamente las proporciones de nacidos vivos y embarazos en pacientes con SOP en varias revisiones sistemáticas y metaanálisis (14).

En pacientes con infertilidad inexplicada, el protocolo incremental de letrozol en la estimulación ovárica controlada e inseminación intrauterina permite un desarrollo multifolicular sin gonadotropinas. Ofrece resultados comparables en desarrollo folicular, espesor endometrial y tasas de embarazo clínico, con menos efectos secundarios y menores costos, eliminando la necesidad de medicamentos inyectables (16). Por otro lado, se encontró que el letrozol, en comparación con el citrato de clomifeno, tiene una eficacia significativamente mejor entre las mujeres con SOP

anovulatorio (18-19).

Además, la acupuntura y la moxibustión junto con fármacos (LE o CC) mencionados incrementan la eficacia para mejorar el efecto promotor de la ovulación y el resultado de embarazo de las pacientes con SOP como concluyen Yang y colaboradores (30).

Por otro lado, LE es un agente eficaz para la inducción de la ovulación en pacientes con SOP. El LE es superior a la CC en términos de tasas de gestación y tasas de nacidos vivos. Como resultado, se recomienda que el LE sea el agente de tratamiento de primera línea en pacientes con SOP resistentes o no al CC. Cabe mencionar que Letrozol combinado con HMG es un protocolo importante para minimizar las posibilidades de hiperestimulación para la inducción ovárica en mujeres con SOP resistentes al citrato de clomifeno (21-23). Es por eso que se mencionan las líneas de tratamiento para estos casos siendo el tratamiento de primera línea para la inducción ovárica (utilizando técnicas artificiales para estimular el desarrollo y la ruptura del folículo, para liberar el óvulo) es el citrato de clomifeno o el letrozol. La intervención de segunda línea es la gonadotropina exógena (producida fuera del cuerpo) o la perforación ovárica laparoscópica (LOD). La estrategia de tercera línea es la fecundación in vitro con transferencia embrionaria (31).

La mayor tasa de embarazo con letrozol podría estar relacionada con una combinación de mejores tasas de inducción de la ovulación y espesor endometrial, lo que facilita la implantación del óvulo fertilizado (24), un resultado similar al estudio realizado por Qin, et al (32).

El letrozol, en combinación con la inseminación intrauterina, se utiliza eficazmente para estimular los ovarios en mujeres con SOP las cuales han optado por esta opción como elección por falla del tratamiento por monoterapia. Conociendo que las pacientes con SOP presentan un alto riesgo de resistencia a la insulina (26), por lo que en el estudio por Sun, et al y Peng, et al, concluyen que la Metformina-CC y el LOD deben recomendarse como terapias paralelas de segunda línea para los pacientes con CCR-SOP (33), sin embargo, el Met-CC debe recomendarse como el tratamiento óptimo para estos pacientes porque es barato, seguro y diferente del LOD, cuyo efecto depende de la competencia del operador (34).

CONCLUSIÓN

Este estudio comparó la eficacia del CC y el LE en la inducción ovárica en mujeres con anovulación, encontrando que el letrozol resultó en tasas de embarazo significativamente más altas y un tiempo más corto hasta la concepción en comparación con el citrato de clomifeno. El letrozol también mostró menos efectos negativos sobre el endometrio y el moco cervical, siendo superior en términos de desarrollo endometrial y tasas de implantación de embriones.

A pesar de los resultados prometedores, se requiere más investigación para confirmar estos hallazgos y explorar más a fondo la seguridad y eficacia a largo plazo del letrozol en diferentes poblaciones de pacientes con infertilidad anovulatoria y síndrome de ovario poliquístico.

#	Autor	Selección				Comparabilidad	Resultados			Puntuación	Riesgo
		Definición de casos	Representatividad de los casos	Selección de controles	Definición de controles	Comparabilidad de casos y controles en función del diseño o análisis.	Determinación de la exposición	Mismo método de verificación para casos y controles / Seguimiento	Tasa de falta de respuesta		
1	Bansal S, Goyal M, Sharma C., et al. 2021	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	24	Bajo
2	Zhou L, Fu J, Liu D., et al. 2022	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	23	Bajo
3	Chera-Aree P, Tanpong S, Thanaboonyawat I., et al. 2023	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	24	Bajo
4	Al-Thuwaynee S, Swadi AAJ. 2023	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	23	Bajo
5	Panda SR, Sharmila V, Kalidoss VK., et al. 2023	★ ★ ★	★ ★	★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	★	★ ★ ★	★ ★ ★	20	Intermedio
6	Kaur J, Suri V, Gainer S, et al. 2019	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	23	Bajo
7	Zamaniyan M, Razian K, Peyvandi S, et al. 2023	★ ★ ★	★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	23	Bajo
8	Khakwani, M, Parveen, R., Yousaf, S, et al. 2022	★	★	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	20	Intermedio
9	Yland JJ, Chie YH, Rinaudo P, et al. 2022	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	23	Bajo
10	Sakar, M. N., & Oğlak, S. C. 2021	★ ★ ★	★	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★	★ ★ ★	20	Intermedio
11	Sakar MN, Oğlak SC.. 2020	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	24	Bajo
12	Shi, S., Hong, L., Jiang, F, et al. 2020	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	23	Bajo
13	Zafar T, Asif, Naurin R. 2023	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	24	Bajo
14	Najim, H., Al-Khfajy, W., Albasry et al. 2023	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★	★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	22	Bajo
15	Chishti J, Chowdhary J, Paliwal A, et al. 2021	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	23	Bajo
16	Nguyen, T. T., Doan, H. T., Quan, L. H., et al. 2020	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	23	Bajo

BIBLIOGRAFÍA

1. Ennab F, Atiomo W. Obesity and female infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2023 Apr 8;102336.
2. Armstrong A, Berger M, Al-Safi Z. Obesity and reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2022;34:184–9
3. Szamatowicz M, Szamatowicz J. Proven and unproven methods for diagnosis and treatment of infertility. *Adv Med Sci* 2020;65:93–6.
4. Cox CM, Thoma ME, Tchangalova N, Mburu G, Bornstein MJ, Johnson CL, et al. Infertility prevalence and the methods of estimation from 1990 to 2021: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Open* 2022;2022:hoac051
5. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and management of infertility: A review. *JAMA* 2021;326:65.
6. Wang R, van Eekelen R, Mochtar MH, Mol F, van Wely M. Treatment strategies for unexplained infertility. *Semin Reprod Med* 2020;38:048–54.
7. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71.
8. BibGuru - A new FREE APA, Harvard, & MLA citation generator. Bibguru s/f. <https://www.bibguru.com/>
9. de Sesgo Justificación DR. ANEXO 6.1. Herramienta para evaluar el riesgo de sesgo de los ensayos clínicos propuesta por la Colaboración Cochrane (Higgins 201120). *Guiasalud.es* s/f. https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2020/11/manual_elaboracion_anexo_6_1.pdf
10. Quilodrán C, Kirmayr M, Valente B, Pérez-Bracchiglione J, Garegnani L, Ariel Franco JV. The GRADE approach, Part 2: Evidence to decision frameworks— outlining decision-making in health. *Medwave* 2021;21:e8182–e8182.
11. Bansal S, Goyal M, Sharma C, Shekhar S. Letrozole versus clomiphene citrate for ovulation induction in anovulatory women with polycystic ovarian syndrome: A randomized controlled trial. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021 Mar;152(3):345-350.

12. Zhou L, Fu J, Liu D, Wang Q, Chen H, Yang S, Huang W. Ovulation induction with clomiphene citrate or letrozole following laparoscopy in infertile women with minimal to mild endometriosis: a prospective randomised controlled trial. *J Obstet Gynaecol.* 2022 Feb;42(2):316-321.
13. Chera-Aree P, Tanpong S, Thanaboonyawat I, Laokirkkiat P. Clomiphene citrate plus letrozole versus clomiphene citrate alone for ovulation induction in infertile women with ovulatory dysfunction: a randomized controlled trial. *BMC Womens Health.* 2023 Nov 14;23(1):602.
14. Al-Thwaynee S, Swadi AAJ. Comparing efficacy and safety of stair step protocols for clomiphene citrate and letrozole in ovulation induction for women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a randomized controlled clinical trial. *J Med Life.* 2023 May;16(5):725-730.
15. Nguyen TT, Doan HT, Quan LH, Lam NM. Effect of letrozole for ovulation induction combined with intrauterine insemination on women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2020 Oct;36(10):860-863.
16. Kaur J, Suri V, Gainder S, Arora A. Prospective randomized trial comparing efficacy of letrozole step-up protocol with letrozole plus gonadotropins for controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination in patients with unexplained infertility. *Arch Gynecol Obstet.* 2019 Dec;300(6):1767-1771.
17. Zamaniyan M, Razian K, Peyvandi S, Moosazadeh M, Hamed M, Zahedi M et al . A Comparison Between the Effects of Letrozole in Combination with Clomiphene and Letrozole Alone on Ovulation and Pregnancy in Infertile Patients with Polycystic Ovarian Syndrome: A Clinical Trial Study. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2023; 33 (225) :103-115
18. Khakwani M, Parveen R, Yousaf S, Tareen AU. Efficacy of letrozole versus clomiphene citrate on ovulation induction in patients with polycystic ovarian syndrome. *Pak J Med Sci Q* 2022;38
19. Yland JJ, Chiu YH, Rinaudo P, Hsu J, Hernán MA, Hernández-Díaz S. Emulating a target trial of the comparative effectiveness of clomiphene citrate and letrozole for ovulation induction. *Hum Reprod.* 2022 Apr 1;37(4):793-805.
20. Sakar MN, Oğlak SC. Comparison of the efficacy of letrozole stair-step protocol with clomiphene citrate stair-step protocol in the management of clomiphene citrate-resistant

- polycystic ovary syndrome patients. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021 Nov;47(11):3875-3882.
21. Sakar MN, Oglak SC. Letrozole is superior to clomiphene citrate in ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome. *Pak J Med Sci.* 2020 Nov-Dec;36(7):1460- 1465.
 22. Shi S, Hong T, Jiang F, Zhuang Y, Chen L, Huang X. Letrozole and human menopausal gonadotropin for ovulation induction in clomiphene resistance polycystic ovary syndrome patients: A randomized controlled study. *Medicine (Baltimore).* 2020 Jan;99(4):e18383.
 23. Zafar T, Asif F, Naurin R, Majeed T, Mahmood Z. Comparing effectiveness of letrozole versus Clomiphene Citrate to evaluate the ovulation induction in patients with POS. *P J M H S* 2021;15:2685–8.
 24. Al-Taie A, Najim H, Al-Khfajy W, Albasry Z. Therapeutic impact of letrozole and clomiphene citrate for ovulation induction in Iraqi female patients with polycystic ovary syndrome. *Int J Acad Med* 2023;9:47.
 25. Chishti J, Chowdhary J, Paliwal A, Sharma CK, Choudhary M. Letrozole versus Clomiphene Citrate for superovulation in Intrauterine Insemination cycles - retrospective comparative study conducted in the department of reproductive medicine, mahatma Gandhi medical college & hospital, Jaipur. *J Evol Med Dent Sci* 2021;10:1991–5.
 26. Nguyen TT, Doan HT, Quan LH, Lam NM. Effect of letrozole for ovulation induction combined with intrauterine insemination on women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2020;36:860–3.
 27. Bordewijk EM, Ng KYB, Rakic L, Mol BWJ, Brown J, et al. Laparoscopic ovarian drilling for ovulation induction in women with anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Feb 11;2(2):CD001122.
 28. 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 Sep 27;9(9):CD010287.
 29. Yu L, Sun J, Wang Q, Yu W, Wang A, Zhu S, Xu W, Wang X. Ovulation induction drug and ovarian cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *J Ovarian Res.* 2023 Jan 24;16(1):22.

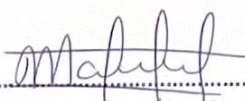
30. Yang L, Yang W, Sun M, Luo L, Li HR, et al. Meta analysis of ovulation induction effect and pregnancy outcome of acupuncture & moxibustion combined with clomiphene in patients with polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Nov 20;14:1261016.
31. Zhang J, Tang L, Kong L, Wu T, Xu L, et al. Ultrasound-guided transvaginal ovarian needle drilling for clomiphene-resistant polycystic ovarian syndrome in subfertile women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Nov 4;11(11):CD008583.
32. Qin F, Zhou Y, Huan L, Gui W. Comparison of clomiphene and letrozole for superovulation in patients with unexplained infertility undergoing intrauterine insemination: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jul 31;99(31):e21006.
33. Sun ML, Bai WP, Song QK, Wang HY, Gao GL, et al. Metformin With or Without Clomiphene Citrate Versus Laparoscopic Ovarian Drilling With or Without Clomiphene Citrate to Treat Patients With Clomiphene Citrate-Resistant Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2022 Jun 22;13:576458.
34. Peng G, Yan Z, Liu Y, Li J, Ma J, et al. The effects of first-line pharmacological treatments for reproductive outcomes in infertile women with PCOS: a systematic review and network meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2023 Mar 3;21(1):24.

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Verónica Shailyn Garzón Merchán portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **1400717094** y **Malennyn Ariela López Avila** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **1400861678**. En calidad de autores y titulares de los derechos patrimoniales del Proyecto de Titulación **“COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DEL CITRATO DE CLOMIFENO Y EL LETROZOL EN LA INDUCCION OVARICA EN MUJERES CON PROBLEMAS DE OVULACION: UNA REVISION SISTEMATICA”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconocemos a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizamos además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, **16 de julio de 2024**

F: 
Verónica Shailyn Garzón Merchán
C.I. 1400717094

F: 
Malennyn Ariela López Avila
C.I. 1400861678