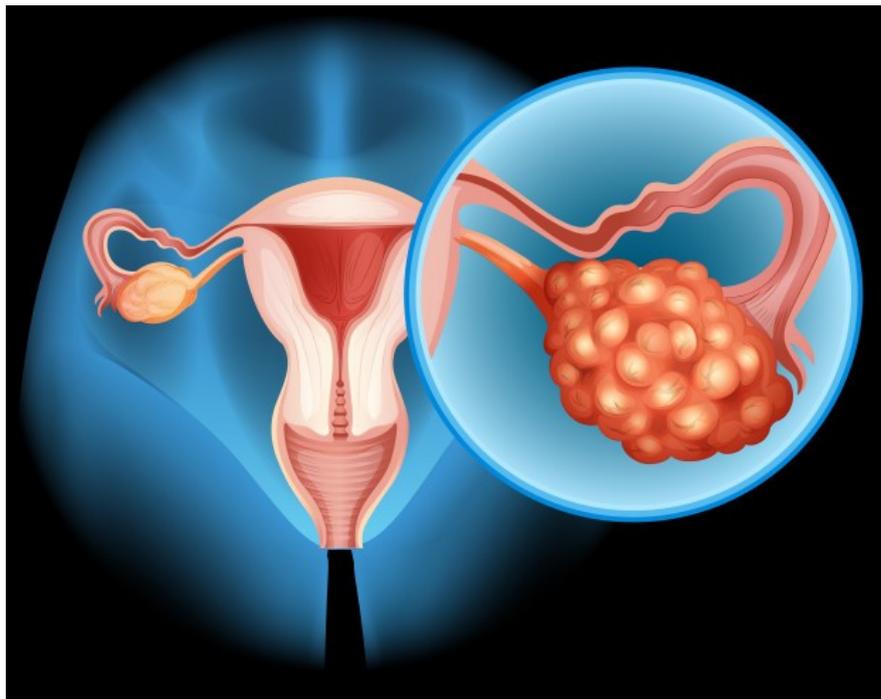




UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA



EVIDENCIAS RECIENTES, DEL USO DE METFORMINA, EN EL SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO (SOP)



Autora: Patricia Pazos Martínez

Tutora: M^a Ángeles Fernández Arche

Sevilla, junio de 2021



TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO EN FARMACIA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

EVIDENCIAS RECIENTES, DEL USO DE METFORMINA, EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO (SOP)

Revisión bibliográfica

Autora: Patricia Pazos Martínez

Tutora: M^a Ángeles Fernández Arche

Lugar y fecha de presentación: Facultad de Farmacia, aula 5, día 20 de julio de 2021

ÍNDICE

RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	5
Definición	5
Fisiopatología	5
<i>Alteración en la secreción de gonadotropinas</i>	5
<i>Hiperandrogenismo (HA)</i>	6
<i>Resistencia a la insulina (RI)</i>	6
<i>Disfunción ovárica</i>	8
Diagnóstico	9
Tratamiento	10
OBJETIVOS	14
Objetivo general	14
Objetivos específicos	14
MATERIALES Y MÉTODOS	14
RESULTADOS	18
Resumen de los artículos seleccionados	18
Resumen del ensayo clínico seleccionado	22
DISCUSIÓN	23
CONCLUSIONES	25
BIBLIOGRAFÍA	26

RESUMEN

El síndrome del ovario poliquístico es un trastorno disfuncional metabólico-endocrino que cursa con hiperandrogenismo, trastornos menstruales y ovarios de aspecto quístico-polimorfo. El exceso de andrógenos se relaciona con la resistencia a la insulina, la disfunción más común en mujeres con SOP, que lleva asociadas otras patologías metabólicas crónicas como síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2. Así como, los trastornos menstruales pueden dar lugar a anovulación e imposibilidad de embarazo, siendo la anovulación por SOP la principal causa de infertilidad en mujeres en edad reproductiva.

Las medidas higiénico-dietéticas adecuadas son fundamentales para prevenir y revertir los signos de la patología.

La primera línea de tratamiento son los anticonceptivos hormonales aunque en las últimas décadas se estudian y emplean otras alternativas terapéuticas no hormonales destinadas a prevenir o revertir los trastornos metabólicos asociados al SOP. Una de las alternativas más estudiadas es objeto de este estudio: la Metformina.

En este trabajo se ha hecho una revisión bibliográfica de los artículos más recientes sobre el uso de la metformina en el SOP, con el fin de recopilar la información más reciente sobre la influencia de este fármaco en este síndrome.

Según los artículos revisados, los mecanismos concretos que la Metformina utiliza no se conocen plenamente y habría que hacer más estudios, ya que, la dificultad de ellos radica en que la enfermedad es de carácter individual. Sin embargo, los beneficios del tratamiento en SOP con este fármaco son evidentes desde el punto de vista bioquímico y metabólico. El signo que más claramente revierte la Metformina en este síndrome es el hiperandrogenismo, tanto el hiperandrogenismo bioquímico (hiperandrogenemia) como el clínico (acné e hirsutismo entre otras).

Palabras clave: Metformina, síndrome del ovario poliquístico, hiperandrogenismo y resistencia a la insulina.

INTRODUCCIÓN

Definición

El síndrome del ovario poliquístico, comúnmente conocido como SOP, es un trastorno de alta prevalencia en mujeres en edad reproductiva caracterizado por una disfunción endocrino-metabólica (1). El SOP es un síndrome complejo donde se reflejan las interacciones entre metabolismo, sistema endocrino, genética, factores ambientales y estilo de vida que desarrollan en la mujer una patología de tipo individual, es decir, cada mujer puede presentar diferentes anomalías fisiopatológicas dentro de formar parte de este mismo síndrome (3) (10).

Fisiopatología

Entre los factores que presentan las mujeres con SOP está el hiperandrogenismo, la alteración en la secreción de gonadotropinas (LH y FSH), la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia y la disfunción ovárica.

Alteración en la secreción de gonadotropinas

Las mujeres con SOP presentan un aumento de la relación LH/FSH a nivel neuroendocrino, es decir, existe una hipersecreción de LH y una secreción normal o disminuida de FSH. Se ha observado en diferentes estudios que en mujeres con SOP aumenta la amplitud y frecuencia de los pulsos de la hormona LH y, a su vez, un aumento de los pulsos del factor liberador de gonadotropinas (GnRH). La frecuencia de pulsos de GnRH son los responsables de la secreción pulsátil de LH y FSH. Si aumenta la frecuencia de pulso de GnRH, aumenta la frecuencia de pulso de LH y disminuye la de FSH (25) (figura 1).

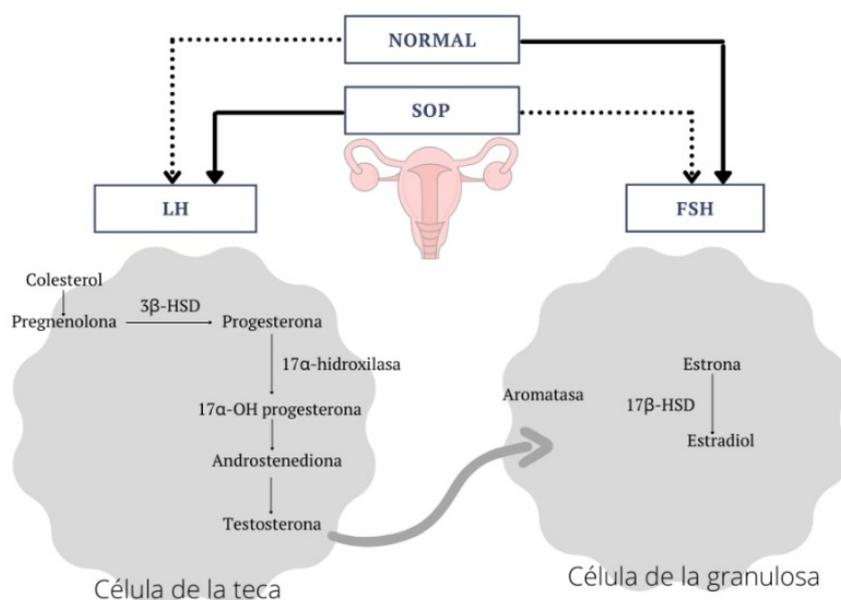


Figura 1: Alteración en la secreción de gonadotropinas en mujeres con SOP.

Hiperandrogenismo (HA)

Este aumento de LH se traduce en un aumento de la producción de andrógenos a nivel suprarrenal y ovárico (26). El ovario produce una mayor cantidad de andrógenos y se produce también una disminución de SHBG (globulina fijadora de hormonas sexuales: fundamental transportador de andrógenos), esto conlleva a un aumento de la concentración de andrógenos circulantes (testosterona (T) libre y total, androstenediona y sulfato dehidroepiandrosterona) resultando una hiperandrogenemia. Las manifestaciones clínicas del hiperandrogenismo más comunes y evidentes son hirsutismo, acné y seborrea (5) (*figura 2*).

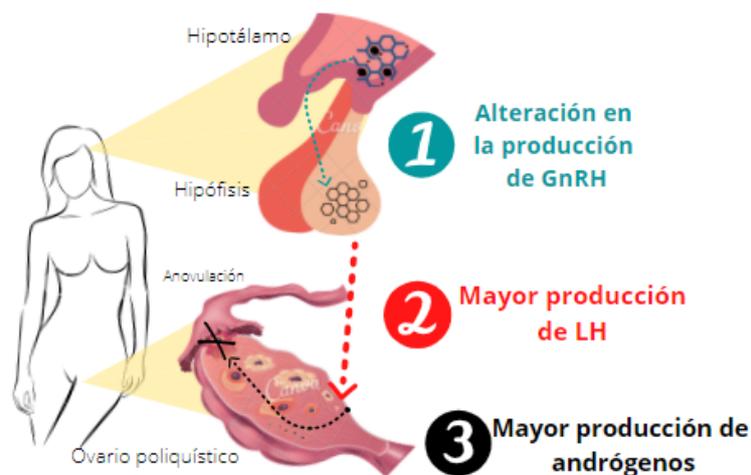


Figura 2: Consecuencias de la alteración en la producción de GnRH.

Resistencia a la insulina (RI)

La disfunción endocrino-metabólica más común de esta patología y que más problemas suele desencadenar a la larga es la resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina da lugar a valores de insulina en sangre muy elevados y, como consecuencia, a una glucemia (10). Los receptores de insulina que se encuentran en la membrana celular son activados por la interacción de la insulina dando lugar al inicio de una cascada de señalización de interacciones proteicas que desemboca en llevar a cabo las funciones de esta proteína, entre las que destaca mantener la concentración de glucosa en sangre dentro de los parámetros fisiológicos. Cuando la insulina se une a su receptor, activa la entrada de glucosa en la célula para poder ser utilizada por ésta. En el caso de que la interacción entre insulina y receptor sea deficiente, se produce lo que se conoce como resistencia a la insulina, ya que la insulina es incapaz de llevar a cabo su función adecuadamente, al no registrarse unión con el receptor, las células β del páncreas producen y segregan más insulina como respuesta a esa resistencia, y como resultado se obtienen unos

niveles de insulina en sangre muy elevados (21). Por ello, las mujeres con SOP presentan niveles de insulina en sangre mayores al resto de la población (10).

El hiperandrogenismo con el que cursan las mujeres con SOP, no es causado únicamente por la acción de la hormona LH, como se ha explicado anteriormente sino que, además, una elevada concentración de insulina en sangre provoca un aumento en la producción y secreción de andrógenos a nivel ovárico (figura 3).

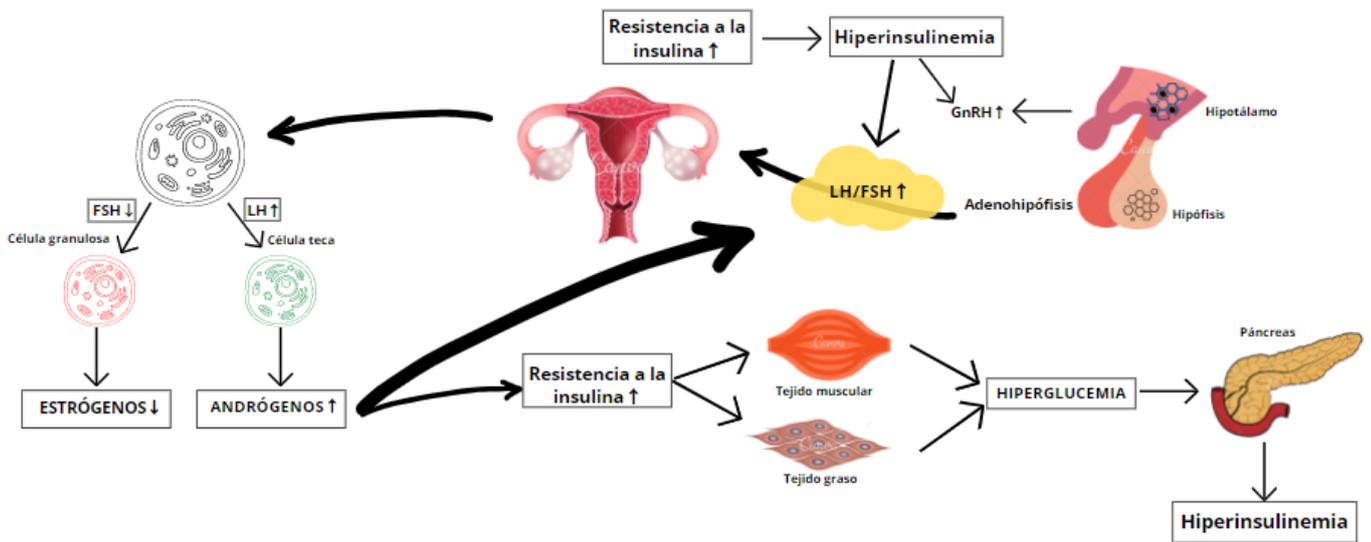


Figura 3: Procesos bioquímicos y metabólicos a causa de la alteración de la secreción de gonadotropinas en mujeres con SOP.

La relación entre la insulina y las hormonas sexuales es que tanto la insulina como la LH actúan principalmente sobre el ovario provocando un exceso en la producción y secreción de testosterona. El exceso de testosterona (que es el principal andrógeno) provoca, a su vez, un incremento de la síntesis y secreción de insulina, dando lugar a resistencia a la insulina y, por lo tanto, a un incremento de la insulina y de la glucosa en sangre. Se origina un bucle donde una elevada insulina provoca un aumento de andrógenos y un aumento de andrógenos provoca un aumento de la insulina. Finalmente, la situación puede progresar a una intolerancia a la glucosa y a los trastornos y patologías metabólicas correspondientes. Esta espiral de procesos bioquímicos ha demostrado poder ser revertida gracias a la utilización de terapias farmacológicas y no farmacológicas que están dirigidas a disminuir los niveles de insulina en sangre (10) (figura 4).



Figura 4: Relación entre insulina y un aumento de andrógenos.

Disfunción ovárica

La disfunción ovárica con la que cursan las mujeres con SOP suele incluir un aumento del número habitual de folículos en crecimiento en el ovario y, a su vez, con la detención prematura del proceso de selección folicular haciéndolo en numerosas ocasiones un folículo inservible (figura 5). El aspecto clásico del ovario bajo estas características adopta una morfología conocida como collar de perlas (26) (figura 6). De modo que, las mujeres con SOP presentan un riesgo aumentado de anovulación e infertilidad, y en el caso de no presentar anovulación, el nivel de fertilidad de la mujer con SOP es impreciso (15). Aproximadamente el 75% de mujeres con SOP sufren infertilidad debido a la anovulación poniendo al síndrome del ovario poliquístico en la causa más frecuente de infertilidad anovulatoria en mujeres (7).

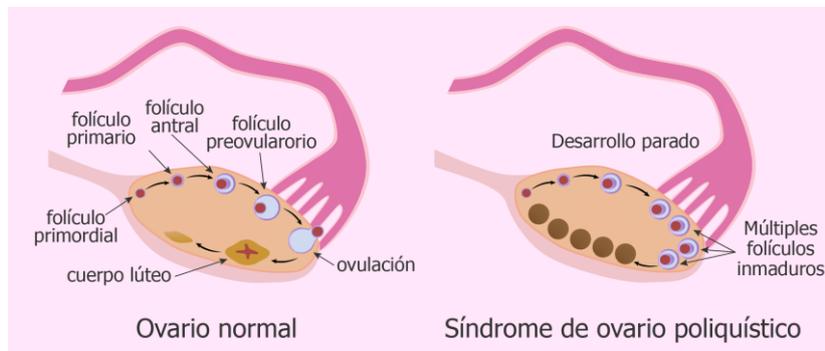


Figura 5: Disfunción ovárica de una mujer con SOP comparado con un ovario de una mujer sin SOP.

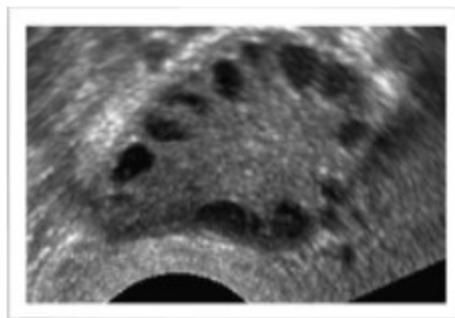


Figura 6: Aspecto de un ovario poliquístico en ultrasonografía conocido como collar de perlas.

La hormona antimülleriana (HAM) es una hormona de naturaleza glicoproteica dimérica que pertenece a la superfamilia TGF β , producida únicamente por las células de la granulosa en la mujer (23) y cuya función es inhibir los conductos de Müller (estructura embrionaria que aparece en ambos sexos). La HAM ha demostrado tener valía como marcador en el estudio de la reserva ovárica en mujeres con anomalías de la fertilidad porque tiene funciones específicas como regular el crecimiento folicular, reducir la actividad de la enzima aromatasa (enzima que cataliza la conversión de andrógenos a estrógenos) y el número de receptores a la hormona LH en las células de la granulosa, FSH-estimuladas y además, influye en la producción de

testosterona en las células de la teca. Se ha demostrado que la hormona antimülleriana es un marcador precoz de la disminución y agotamiento de la reserva ovárica (4). De manera que, a menores niveles de HAM en sangre, menor número de óvulos disponibles.

Esta disfunción de la foliculogénesis es otra consecuencia del exceso de andrógenos que presentan las mujeres con SOP. De hecho, esta morfología que adopta los ovarios se ha observado también en mujeres que padecen hiperplasia suprarrenal congénita e individuos transgénero de mujer a hombre, casos en los que los niveles de andrógenos se encuentran más elevados que lo que se conoce como fisiológicamente normal (10).

En resumen, las características con las que cursan las mujeres con SOP son: aspecto poliquístico de los ovarios en ultrasonografía, hirsutismo, acné, alopecia androgénica, resistencia a la insulina, anovulación o irregularidades menstruales e infertilidad.

Pero además, esta patología puede dar lugar a una serie de complicaciones, en el caso de que la mujer pueda llevar a cabo un embarazo, en este caso tendría un riesgo incrementado de sufrir alguna complicación como diabetes gestacional, preeclampsia o parto prematuro. Riesgo que se ve aumentado en mujeres con obesidad. Las mujeres con SOP presentan mayor probabilidad de desarrollar cáncer endometrial ya que una hiperinsulinemia, obesidad y anomalías en el ciclo menstrual son factores de riesgo para ello. También poseen un mayor riesgo de desarrollar el síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2, ambos muy agravados en los casos de obesidad debido a la resistencia a la insulina, dándose en aproximadamente el 40% de las mujeres con SOP a los 40 años (1). El síndrome metabólico es menos prevalente en mujeres con SOP que no presentan obesidad abdominal (10)(15). Sin embargo, de un 50 a un 80% de mujeres con SOP presentan obesidad (18).

Todo este conjunto de condiciones que definen al síndrome del ovario poliquístico multiplican cuantiosamente la probabilidad de riesgo de que las mujeres con SOP sufran algún episodio cardiovascular, riesgo agravado si la mujer fuma, es hipertensa, presenta dislipemias y/u obesidad (especialmente abdominal) (15). Las enfermedades cardiovasculares son las enfermedades más prevalentes en mujeres adultas con SOP. Se ha demostrado que mujeres con sobrepeso u obesidad tienen un mayor riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares si tienen además SOP (1).

Diagnóstico

En cuanto al diagnóstico de esta patología, son las manifestaciones clínicas propias del hiperandrogenismo las que hacen sospechar de su posible presencia. La presencia de ovarios poliquísticos por sí solos no completan el diagnóstico del síndrome del ovario poliquístico, sino

que es necesario que la mujer adulta presente un elevado nivel de andrógenos en sangre, o presentar oligo-ovulación para completar el diagnóstico de síndrome del ovario poliquístico (23). Esta estrategia diagnóstica se instauró en 2003 en el consenso de Rotterdam por la Sociedad Europea de Reproducción y Embriología (ESHRE) y la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM), donde se modificó los criterios de diagnóstico que se usaban hasta entonces, conferenciados por la National Institutes of Health de los EEUU en 1990. Hasta 2003, el síndrome del ovario poliquístico era considerado como tal cuando una mujer presentaba hiperandrogenismo y/o hiperandrogenemia, es decir, hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico con oligo-ovulación, excluyendo otras patologías: tumores productores de andrógenos, síndrome de Cushing, fármacos que inducen un exceso de andrógenos y, descartando disfunción ovárica por disfunción tiroidea o hiperprolactinemia, así como embarazo en mujeres en edad reproductiva. Hasta 2003 no se tuvo en cuenta la presencia de ovarios poliquísticos en ultrasonografía como un criterio de diagnóstico siendo introducido en el consenso de Rotterdam. De modo que, actualmente, las mujeres que presenten dos de las tres características definidas anteriormente (hiperandrogenismo clínico o bioquímico, oligo-ovulación y ovarios poliquísticos) podrán ser diagnosticadas como SOP (10)(15)(18)(23).

Además, se encuentran diferencias en el diagnóstico según la edad de la paciente, muchos autores difieren en los criterios en el caso de ser mujeres adolescentes. No obstante, la mayoría sostiene que el diagnóstico de SOP en adolescentes no puede ser un diagnóstico establecido ya que por la propia fisiología del periodo de vida en el que se encuentran, las características de hirsutismo, acné, cambios hormonales, irregularidades menstruales, etc. son comunes. Por tanto, se propone que para adolescentes con posibilidad de SOP, el diagnóstico se base en hiperandrogenemia asociada a oligo-ovulación y presencia de ovarios poliquísticos, es decir, las tres características que se exponen anteriormente (23).

Tratamiento

Abordar el estilo de vida de la paciente se considera como primera línea de tratamiento, mejorar la dieta y realizar actividad física, lo cual va asociado a una disminución del peso en el caso de mujeres con sobrepeso u obesidad, que conlleva a una reducción de la insulina en sangre. Esto ha demostrado una mejora de la disfunción endocrina-metabólica de la paciente de manera generalizada (3). Se ha demostrado que corrigiendo únicamente la situación de obesidad en las mujeres con SOP se consigue una disminución de niveles de andrógenos en sangre, insulina y LH pudiendo incluso reanudar la ovulación de manera espontánea (23).

En cuanto al tratamiento farmacológico, lo primero es determinar si la mujer está en edad reproductiva, si es el caso, puede existir la posibilidad de que la mujer desee embarazo o no. No

obstante, las medidas terapéuticas que se opten deben ir acompañadas de la corrección de las alteraciones metabólicas. El tratamiento farmacológico de primera línea en mujeres en edad reproductiva cuya finalidad de tratamiento no es la búsqueda de embarazo, sino tratar los síntomas de hiperandrogenismo como podría ser anovulación, hirsutismo, alopecia androgénica, acné... es el uso de anticonceptivos hormonales, que pueden ser anticonceptivos orales, parches o anillos vaginales. El objetivo del tratamiento está orientado a corregir los niveles elevados de andrógenos en sangre, así como las manifestaciones cutáneas que provoca, los trastornos menstruales y alteraciones metabólicas asociadas a la resistencia de insulina e hiperinsulinemia. Los anticonceptivos hormonales orales son los más utilizados y actúan impidiendo la secreción de la hormona LH, por lo que disminuyen la producción y secreción de andrógenos en los ovarios y aumentan la concentración plasmática de SHBG (globulina fijadora de hormonas sexuales) lo que reduce la cantidad de andrógenos libres en sangre. Es decir, actúan contrarrestando el hiperandrogenismo que presenta el síndrome del ovario poliquístico (15).

Dentro de los progestágenos que forman parte de los fármacos anticonceptivos combinados orales, algunos tienen efecto androgénico como el Norgestrel y Levonorgestrel. Otros como el Acetato de Ciproterona, la Drospirenona, el Acetato de Clormadinona y el Dienogest, tienen actividad antiandrogénica. Por tanto, los anticonceptivos hormonales orales que interesan para tratar esta patología son los que llevan estos derivados (23).

Otra opción de tratamiento que puede aparecer asociada o no al uso de anticonceptivos hormonales orales es el uso de fármacos antiandrógenos aislados. Éstos fármacos pueden ser de naturaleza esteroídica como el Acetato de Ciproterona y la Espironolactona, que actúan directamente disminuyendo la hiperandrogenemia, y de naturaleza no esteroídica como la Bicalutamida y la Flutamida, que actúan como antagonista impidiendo la unión de los andrógenos a sus receptores en el folículo piloso y la glándula sebácea, y el caso de la Finasterida y Dutasterida, los cuales son inhibidores de la enzima 5 α -reductasa, es decir, bloquean la conversión periférica de la testosterona en DHT.

Todos los antiandrógenos están contraindicados en el embarazo por posible feminización de un feto masculino (23).

En el caso de que la mujer desee un embarazo la estrategia terapéutica se basa en inducir la ovulación. Existen dos vertientes posibles de tratamiento y se eligen según si la mujer presenta sobrepeso u obesidad y una marcada resistencia a la insulina o si la mujer está delgada y no tiene una resistencia a la insulina severa. En el caso de que la mujer tenga normopeso pero infertilidad anovulatoria causada por el hiperandrogenismo, el tratamiento de elección sería Citrato de Clomifeno. El Clomifeno es un fármaco que pertenece al grupo de estimulantes

sintéticos de la ovulación, actúa como inhibidor competitivo de los receptores estrogénicos hipotalámicos impidiendo que se lleve a cabo la retroalimentación negativa que provocan los estrógenos sobre el hipotálamo, por tanto, se libera FSH que estimula la secreción de estradiol, éste favorece la producción de LH y da lugar a la ovulación (2). Pero a menudo este fármaco no obtiene resultados en mujeres con sobrepeso u obesidad y destacada resistencia a la insulina, donde un abordaje terapéutico de pérdida de peso y sensibilizadores de insulina son métodos eficaces para inducir la ovulación y conducir al embarazo. Cuando la mujer es tratada con Clomifeno y/o se reduce el peso, se emplean sensibilizadores de insulina, y no se obtiene el resultado satisfactorio, es decir, embarazo, las opciones siguientes son inyecciones de FSH (terapia con gonadotropinas), cirugía ovárica o fertilización in vitro (7) (figura 7).

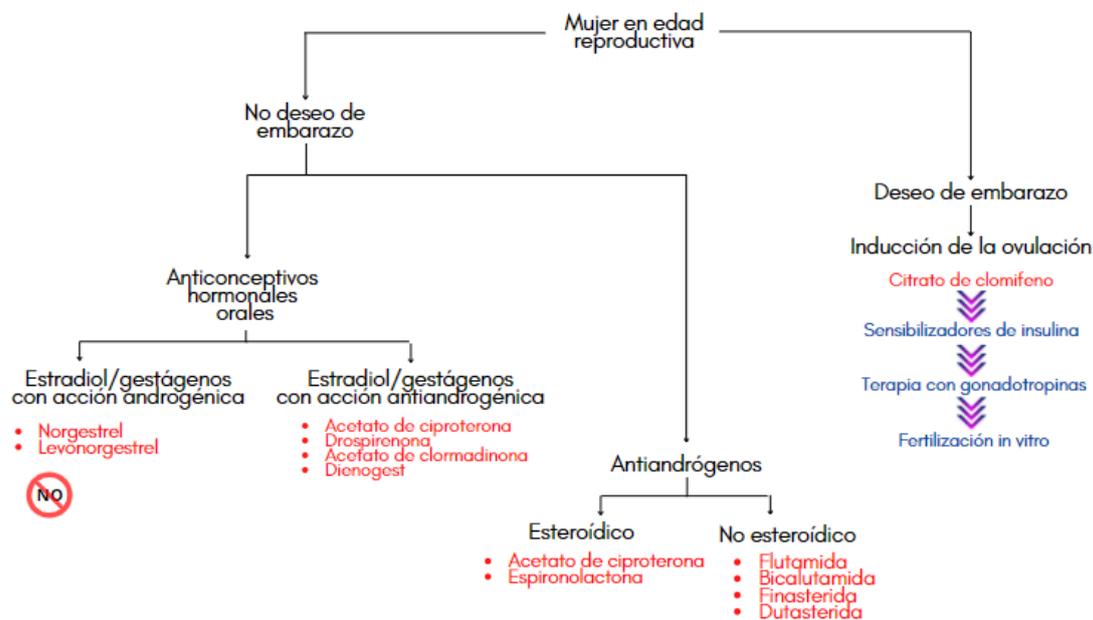


Figura 7: Esquema simplificado de tratamiento farmacológico de primera línea en SOP.

Por último, otra opción de tratamiento farmacológico es la Metformina (figura 8). La Metformina es el fármaco sensibilizador de la insulina “off-label” que más se estudia para el tratamiento del síndrome del ovario poliquístico. Existen muchos estudios ya publicados con resultados muy interesantes desde el punto de vista beneficioso del uso de la Metformina en procesos bioquímicos y reproductivos de mujeres con SOP.

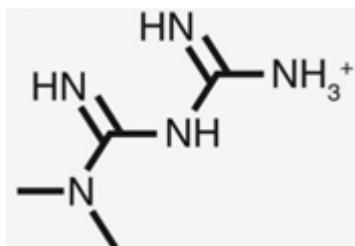


Figura 8: Estructura química de la Metformina.

Una estrategia farmacológica orientada a la sensibilización de los receptores de la insulina no solo puede mejorar las características endocrino-metabólicas, sino que también, contribuye a una disminución del nivel de andrógenos en sangre debido a esa disminución de la insulinemia. Es por esto que, cada vez con más frecuencia, medicamentos destinados a tratar la insulinemia que actualmente se indican en enfermedades diabéticas se usen también para tratar a mujeres con SOP. Como es el caso, además de la Metformina, de las tiazolidinadionas, autorizadas para el tratamiento de la diabetes tipo II también usadas en mujeres con SOP (8).

La función fisiológica principal de la insulina es la correcta utilización de la glucosa por parte de las células del organismo, por ende, disminuir la glucosa en sangre. Pero además, promueve la síntesis de lípidos y proteínas, tiene efecto anabolizante. En el músculo aumenta el transporte de glucosa al interior de la célula, estimula la enzima glucógeno sintetasa, el transporte de algunos aminoácidos al interior de la célula y la actividad ribosómica para sintetizar nuevas proteínas. En el hígado aumenta la acción de la enzima glucógeno sintetasa y disminuye la degradación de ácidos grasos a cuerpos cetónicos y la gluconeogénesis. En el tejido adiposo disminuye la lipólisis intracelular y aumenta el transporte de grasa a la célula. En el cerebro modula funciones neuronales, de crecimiento, diferenciación y actividad neuronal. En las gónadas favorece la estereoidogénesis, es decir, la síntesis de testosterona en el ovario.

Todas estas funciones se llevan a cabo cuando la insulina se sintetiza correctamente, se segrega correctamente y se une a sus receptores de manera adecuada. Pero cuando se habla de resistencia a la insulina, se habla de un estado patológico en el que las células que detectan la presencia de insulina en sangre a través de sus receptores dejan de hacerlo. Los motivos por los que se genera esta patología pueden ser numerosos. Pero la consecuencia de que la insulina no sea detectada correctamente por las células es un aumento de la producción y liberación de insulina por parte de las células beta del páncreas, no se utiliza la glucosa que hay en sangre y, por tanto, se produce una hiperglucemia. El organismo responde aumentando la producción de glucosa hepática y el metabolismo de lípidos en el tejido adiposo y hepático se ven alterados (21).

Por lo tanto, si la insulina no es detectada adecuadamente por las células, y se desencadena un exceso de insulina en sangre, todas sus funciones fisiológicas se ven alteradas, también en el caso de las gónadas en mujeres, donde dará lugar a un aumento de síntesis de andrógenos en el ovario, contribuyendo al hiperandrogenismo del SOP.

De aquí la importancia del uso de fármacos sensibilizadores de insulina como la Metformina para tratar este trastorno.

La Metformina es un fármaco que se administra vía oral perteneciente al grupo de las biguanidas. Se usa ampliamente en el tratamiento de pacientes no insulino dependientes con

diabetes mellitus tipo II por ser sensibilizador de insulina (1). Actualmente no se han descrito los mecanismos moleculares por los que actúa este fármaco, son muy complejos y no se conocen completamente, pero sí se ha visto que, desde un punto de vista fisiológico, en presencia de insulina, la Metformina aumenta la sensibilidad a la insulina y favorece el desarrollo de sus funciones biológicas.

En mujeres con SOP, la terapia con Metformina se emplea con el fin de mejorar la sensibilidad a la insulina y reducir los niveles de ésta en sangre, provocando una disminución en la producción y secreción de testosterona agravada por la hiperinsulinemia, así como mejorar la tolerabilidad de la glucosa según todos los mecanismos explicados anteriormente, y las características metabólicas de la paciente buscando siempre una mejora de la salud de ésta de manera global. Reuniendo todas estas acciones metabólicas, es un punto importante a destacar que la acción de la Metformina puede desembocar en una reducción del IMC de la paciente, lo cual contribuye a su propia mejoría.

La finalidad de este trabajo es estudiar la evidencia científica que existe actualmente sobre la utilización de Metformina como tratamiento del síndrome del ovario poliquístico. Hacer una revisión sobre los últimos artículos publicados que valoren la eficacia de este fármaco para esta patología concreta, fármaco que ha demostrado ser seguro y eficaz en su amplia utilización para otras patologías metabólicas como es la diabetes mellitus tipo II (1).

OBJETIVOS

Objetivo general

Revisar la bibliografía más reciente sobre el uso clínico de Metformina, un fármaco indicado en la diabetes mellitus tipo 2, para mejorar los signos del síndrome del ovario poliquístico.

Objetivos específicos

- 1) Investigar qué papel juega el fármaco Metformina en la terapéutica de dicho síndrome.
- 2) Revisar los artículos más recientes que muestren resultados sobre su influencia en la mejora del SOP.
- 3) Analizar sobre qué aspectos este síndrome, ofrece un mayor beneficio.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica utilizando una serie de palabras clave en tres bases de datos principales. Las bases de datos recorridas han sido Pubmed, Google Académico y

ClinicalTrials y las palabras clave usadas son Metformina, síndrome del ovario poliquístico, hiperandrogenismo y resistencia a la insulina.

Inicialmente, la búsqueda se ha basado en esos términos con un total de 58 artículos en Pubmed y 687 resultados en Google Académico. Posteriormente, se ha acotado la búsqueda por año recopilando bibliografía desde el año 2017 hasta la actualidad, obteniéndose 25 resultados en Pubmed y 177 en Google Académico. Además, se han rechazado artículos por título y contenido (obteniéndose 6 resultados en Pubmed y 12 en Google Académico) hasta dar con los artículos seleccionados: 2 en la base de datos Pubmed y 2 artículos en la base de datos de Google Académico (*figura 9*). En la base de datos de ClinicalTrials se han encontrado 155 ensayos clínicos, de los cuales 98 estudios tienen terminado el ensayo, 14 de ellos tienen publicados los resultados, y por contenido, de todos ellos ha sido seleccionado 1 (*figura 10*). Estos artículos enfocan el tratamiento con Metformina desde estrategias farmacológicas muy diferentes y fines muy diversos también, esto se ha escogido así para enriquecer la naturaleza de este estudio y poder evaluar de una manera más amplia todas las posibilidades de uso que se estudia de la Metformina como tratamiento en el SOP.

Los artículos fueron seleccionados en base a los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- Sin limitaciones geográficas.
- Comprendidos entre 2017 hasta la actualidad. Con excepción de ser publicados con anterioridad a 2017 pero estar actualizados a una fecha posterior.
- Disponibilidad de acceso a texto completo.
- Evaluación de la Metformina en el SOP como único tratamiento o combinado con otras alternativas terapéuticas.

Criterios de exclusión:

- Estudios llevados a cabo en animales.
- Artículos de opinión.
- Artículos cuya fecha de publicación sea anterior a 2017.
- No tener acceso a texto completo.

De todas las bases de datos se eliminaron los duplicados y fueron clasificados los elegidos en: artículos y ensayos clínicos. Aquellos que han cumplido los criterios de inclusión han sido minuciosamente revisados mediante una crítica lectura del texto completo.

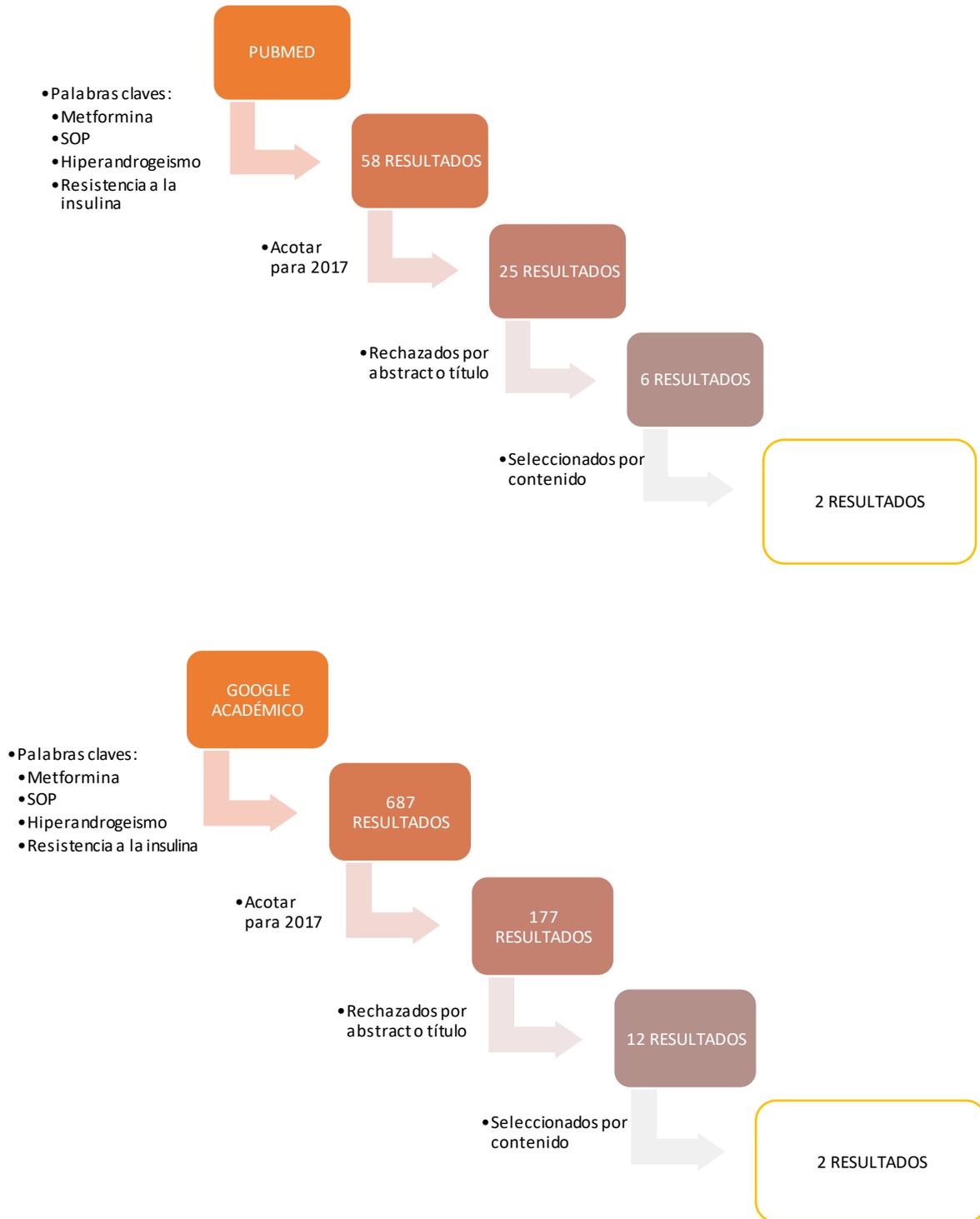


Figura 9: Esquema de selección de artículos en la base de datos Pubmed y Google Académico.

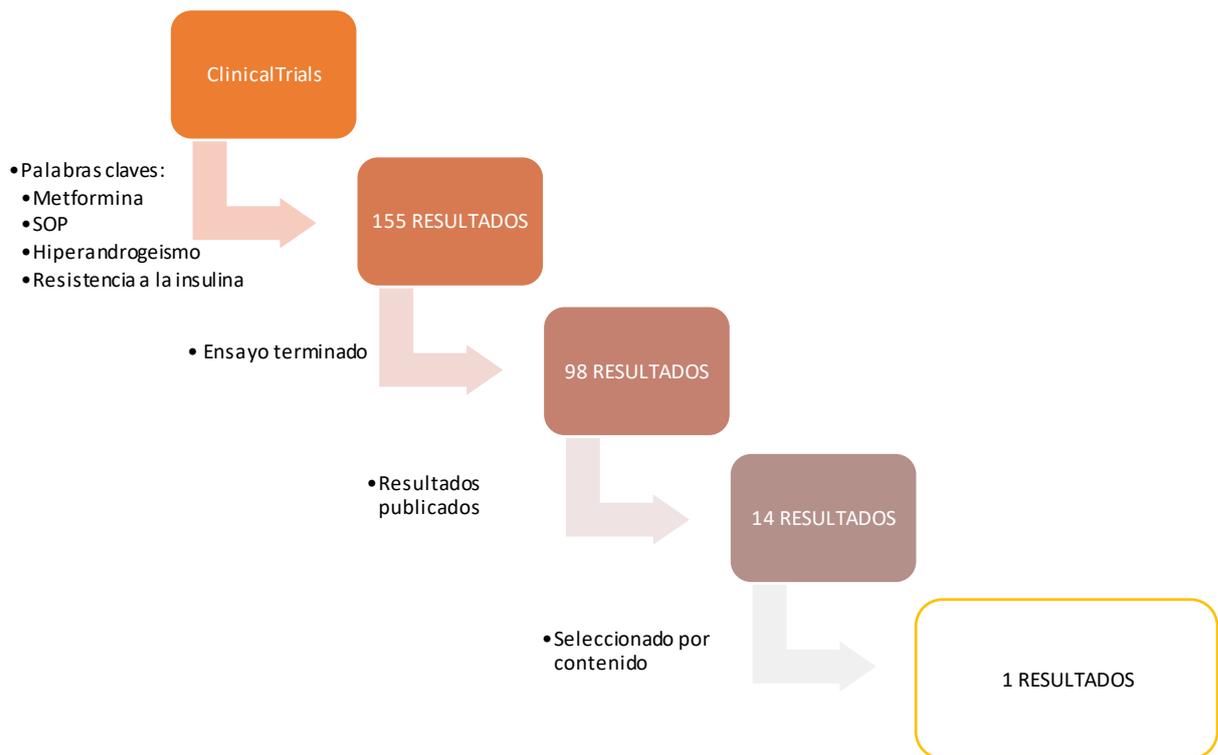


Figura 10: Esquema de selección de artículos de la base de datos ClinicalTrials.

RESULTADOS

Resumen de los artículos seleccionados

Título y autores	Objetivos del estudio	Participantes y grupos	Resultados	Conclusiones	Limitaciones del estudio
<p>“Comparación de Finasterida, Metformina y Finasterida más Metformina en SOP”.</p> <p>H. Diri, F. Bayram, Y. Simsek, Z. Caliskan, y D. Kocer.</p>	<p>Comparar los efectos farmacológicos de la Finasterida, la Metformina y la Finasterida más Metformina sobre los niveles hormonales, la resistencia a la insulina y la puntuación de Ferriman Gallwey según hirsutismo en mujeres con SOP.</p>	<p>52 pacientes se asignaron aleatoriamente a 3 grupos de tratamiento:</p> <p>-G1: n=16 Tratado con Finasterida (5mg/día).</p> <p>-G2: n=19 Tratado con Metformina (850 mg/2 veces día).</p> <p>-G3: n=17 Tratados con ambos fármacos y mismas dosis.</p> <p>*La Metformina se inició con 425 mg/dos veces al día para evitar efectos secundarios gastrointestinales.</p>	<p>Basales (0m) y de 12 meses (12m):</p> <p>IMC (kg/m²): G1 (0m=27,4±4,3; 12m=26,7±2,2). G2 (0m=27,1±4,3; 12m=26,9±4,2). G3 (0m=27,6±4,2; 12m=26,6±4,4).</p> <p>SHBG (nmol/mL): G1 (0m=33,1±20,1; 12m=40,9±20,0). G2 (0m=27,4±13,6; 12m=29,4±13,7). G3 (0m=33,0±21,3; 12m=41,9±20,2).</p> <p>T libre (pg/mL): G1 (0m=2,4±0,6; 12m=2,1±0,5). G2 (0m=2,8±1,4; 12m=2,4±1,1). G3 (0m=3,1±1,8; 12m=2,0±1,2).</p> <p>DHEAS (ng/mL): G1 (0m=3458±1535; 12m=2421±1098). G2 (0m=3846±2060; 12m=3090±1199). G3 (0m=3325±2234; 12m=2619±1081).</p> <p>HOMA-IR: G1 (0m=2,6±0,6; 12m=1,2±0,7). G2 (0m=3,5±3,5; 12m=1,4±1,3). G3 (0m=2,3±1,7; 12m=1,6±1,2).</p> <p>AUC-glucosa: G1 (0m=13098±2895; 12m=12124±1568). G2 (0m=15018; 12m=11961±3542). G3 (0m=15939±5195; 12m=13606±3522).</p> <p>AUC-insulina: G1 (0m=5356±4101; 12m=1689±1652). G2 (0m=7203±5044; 12m=4109±3213). G3 (0m=5087±2145; 12m=3039±1928).</p>	<p>La Finasterida mejoró la RI, pero la adición de Metformina no tuvo un efecto adicional. La Metformina mejoró el HA, pero la adición de Finasterida no tuvo un efecto adicional. Por tanto, la Finasterida, la Metformina y la combinación entre ambas son efectivas y seguras en pacientes con SOP para tratar el HA y la RI.</p> <p>Redujo hirsutismo.</p> <p>Disminución de IMC no significativa.</p>	<p>- Los parámetros de SHBG, T libre y RI no eran similares entre los 3 grupos al inicio del estudio.</p> <p>-No existen estudios previos de investigación que se use Metformina más Finasterida en mujeres con SOP.</p> <p>-Los grupos de tratamiento están formados por un pequeño número de pacientes.</p>

Título y autores	Objetivos del estudio	Participantes y grupos	Resultados	Conclusiones	Limitaciones del estudio
<p>“Supresión de la liberación de la hormona luteinizante por la progesterona en adolescentes con hiperandrogenismo: efectos de la Metformina”.</p> <p>Jessica A. Lundgren, Su Hee Kim, Christine M. Burt Solorzano, Christopher R. McCartney, y John C. Marshall.</p>	<p>Probar la hipótesis de que la Metformina mejora la sensibilidad hipotalámica de progesterona (P) en adolescentes con hiperandrogenismo.</p>	<p>10 mujeres adolescentes posmenarquales sanas de entre 10-17 años con HA (definido por hirsutismo y/o nivel de T libre).</p> <p>Recibieron progesterona (P) durante 7 días (0,5 mg/kg tres veces al día) y estradiol (E) (1mg/día). Luego, tomaron Metformina (1g/2 veces día) durante 9,4 a 13,7 semanas, y otro ciclo de 7 días con progesterona y estradiol orales.</p>	<p>Ingreso 1: LH=9,5±1,4 pulsos por 11 horas.</p> <p>Ingreso 2: LH=6,4±2,2 pulsos por 11 horas. P=8,9±6,3 ng/mL. E=173±71 pg/mL.</p> <p><<Metformina durante 11, 7 semanas entre ingreso 2 y 3>></p> <p>Ingreso 3: LH=8,5±2,5 pulsos por 11 horas.</p> <p>Ingreso 4: LH=6,0±2,4 pulsos por 11 horas. P=7,5±4,7 ng/mL. E=131±59 pg/mL.</p> <p>Los niveles de T libre disminuyeron en un 29% con Metformina (P=0,0137).</p>	<p>La Metformina no generó variaciones significativas en la frecuencia de pulso de LH basal.</p> <p>Los niveles de P y E no fueron estadísticamente diferentes entre los ingresos de antes y después del tratamiento con Metformina.</p> <p>El uso de Metformina mejoró a corto plazo el HA bioquímico pero no mejoró la sensibilidad hipotalámica a la supresión de P en las sujetos.</p>	<p>-Población de estudio muy limitada en cantidad (n=10).</p> <p>-Posible poca representación de población general con HA en composición étnica y racial.</p> <p>-No se estudia el impacto de Metformina en la hiperinsulinemia, por tanto, no puede verse la relación hiperandrogenismo-hiperinsulinemia.</p>

Título y autores	Objetivos del estudio	Participantes y grupos	Resultados	Conclusiones	Limitaciones del estudio
<p>“Metformina en el tratamiento del síndrome del ovario poliquístico. Un ensayo clínico aleatorizado”.</p> <p>Dra. Eonice López Bascope, Dr. Yercin Mamani Ortiz, Dr. Gabriel Rubén Lamas Llanos, Dr. Marlom Herrera Apaza, Dra. Lizbeth Lazo.</p>	<p>Evaluar los posibles beneficios de la inclusión de tratamientos sensibilizadores de la insulina como la Metformina en el tratamiento del SOP, asociada a anticonceptivos orales combinados (ACO) frente a la monoterapia con ACO.</p>	<p>60 mujeres mayores de edad se dividieron en 2 grupos homogéneos:</p> <p>-G1: n=30 Recibió monoterapia ACO (0,035 mg Etinilestradiol/2,0 mg de Acetato de Ciproterona).</p> <p>-G2: n=30 Recibió Metformina 500 mg/día + ACO</p> <p>Duración del estudio: 9 meses.</p>	<p>IMC (Kg/m2): Basales: G1 (21,37±0,57). G2 (22,33±0,61). Final del estudio: G1 (21,83±0,61). G2 (22,53±0,62).</p> <p>Meses promedio de remisión clínica para: Oligomenorrea: G1 (4,00±0,20). G2 (3,07±0,21). Acné (meses): G1 (5,20±0,23). G2 (4,10±0,22). Hirsutismo (meses): G1 n=9 (9,00±0,62). G2 n= 25 (7,52±0,42).</p> <p>*Exceptuando en hirsutismo, para el resto de parámetros y ambos grupos n=30.</p>	<p>El tratamiento combinado de ACO + Metformina en el SOP, favorece una remisión más temprana para el acné (p=0,001) y la oligomenorrea (p=0,002), pero no para el hirsutismo (p=0,070).</p>	<p>-No se valoran variables bioquímicas y metabólicas como perfil hormonal, lipídico y glucémico.</p>

Título y autores	Objetivos del estudio	Participantes y grupos	Resultados	Conclusiones	Limitaciones del estudio
<p>“Metformina en mujeres con síndrome del ovario poliquístico resistentes al Citrato de Clomifeno”.</p> <p>Jorly Mejía-Montilla, Eduardo Reyna-Villasmil, Duly Torres-Cepeda, Nadia Reyna-Villasmil, Marta Rondón-Tapia, Andreina Fernández-Ramírez.</p>	<p>Evaluar el uso de Metformina en mujeres con SOP que han sido tratadas ya con 150 mg/día de Citrato de Clomifeno durante 5 días buscando la ovulación y no han obtenido resultados satisfactorios, siendo consideradas como pacientes resistentes al Citrato de Clomifeno.</p>	<p>90 pacientes mujeres con infertilidad primaria debido a la anovulación provocada por el SOP y que además no desarrollaron folículos maduros tras un tratamiento previo con Citrato de Clomifeno:</p> <p>-G1: n=45 casos Tto con Metformina 500 mg/3 veces al día.</p> <p>-G2: n=45 controles Placebo 3 tabletas diarias.</p>	<p>No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad entre los grupos ($p=0,7095$). Ni respecto al IMC, duración de la infertilidad y concentraciones de FSH y LH ($p=ns$).</p> <p>En G1 28 de las 45 pacientes presentaron ovulación frente a las 16 de 45 del G2: diferencia estadísticamente significativa ($p=0,0199$).</p> <p>En el G1 se dieron 21 embarazos frente a los 9 del G2: diferencia estadísticamente significativa ($p=0,0132$).</p>	<p>El uso de Metformina demuestra utilidad en mujeres con SOP consideradas como resistentes al Citrato de Clomifeno porque aumenta la tasa de ovulación y embarazo en este grupo de pacientes.</p>	<p>-No se estudian los parámetros bioquímicos que con su acción causada por el tto han permitido los beneficios demostrados.</p> <p>-La población estudiada es limitada ya que se basa únicamente en las mujeres resistentes al citrato de clomifeno.</p>

Resumen del ensayo clínico seleccionado

Título y referencia en ClinicalTrials	Diseño y objetivo	Participantes y grupos	Criterios de elegibilidad	Resultados
<p>“Efecto de la terapia combinada de intervención en el estilo de vida con Metformina en mujeres con síndrome del ovario poliquístico”.</p> <p>Identificador de ClinicalTrials.gov: NCT00151411</p>	<p>Diseño: ensayo clínico aleatorizado. Modelo de intervención: asignación paralela. Enmascaramiento triple (participantes, profesional sanitario, investigadores).</p> <p>Objetivo: determinar si la combinación del uso de Metformina junto a una intervención en el estilo de vida mejora la inducción de la ovulación y el hiperandrogenismo bioquímico en mujeres con SOP.</p>	<p>114 mujeres de entre 12-39 años se dividen en dos grupos:</p> <p>G1 (n=55): Se inicia con Metformina de manera escalonada cada 5 días, de 1 tableta de 500 mg a 4.</p> <p>G2 (n=59): Placebo.</p> <p>G1 y G2 son intervenidos con una prescripción de 150 minutos a la semana de ejercicio y una dieta hipocalórica con el fin de obtener una pérdida de peso de mínimo el 7% del peso inicial.</p> <p>Duración: 6 meses.</p>	<p>Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Mujeres con periodos intermenstruales espontáneos mayores o iguales a 45 días o un total de 8 o menos periodos por año. -Niveles elevados de testosterona. -Buena salud general. -Mujeres que la medicación que tomen no interfiera con el medicamento del estudio. <p>Criterios de exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Embarazo. -Intolerancia a la lactosa. -Contraindicaciones médicas. -Análisis de sangre con niveles elevados de prolactina, 17-hidroxiprogesterona u hormona estimulante del folículo. -Diabetes, enfermedad hepática, cardíaca, renal o tiroidea no controlada. 	<p>Se obtuvo cambios significativos en:</p> <ul style="list-style-type: none"> -AUC glucosa (p=0,008) -Índice de sensibilidad a la insulina (p=0,05) -Densidad de masa ósea total (p=0,002) <p>El % de tasa de ovulación en los 6 meses fue mayor en el grupo tratado con Metformina que en el grupo placebo.</p>

Por otro lado, Mejía Montilla y *col.* analizan el beneficio del uso de metformina en los casos en que las pacientes con SOP buscan la ovulación para poder originar un embarazo. Se encuentra una diferencia estadísticamente significativa del éxito ovulatorio en las mujeres tratadas con Metformina. Es destacable que estas mujeres tienen además un factor en común, y es que ninguna dio resultados satisfactorios en cuanto a fertilidad tras el tratamiento farmacológico con Citrato de Clomifeno y, sin embargo, sí se demostró mejoría con el uso de Metformina.

Sin embargo, en el ensayo clínico se evalúa la tasa de ovulación y los niveles de testosterona tras 6 meses de tratamiento con Metformina y en los niveles de ovulación no encuentran diferencias estadísticamente significativas con el uso de metformina. Es decir, en cuanto a beneficios reproductivos, el uso de Metformina presenta datos contrapuestos, en el estudio de Mejía Montilla y *col.* donde las mujeres resistentes al Citrato de Clomifeno obtuvieron resultados satisfactorios mientras que en el ensayo clínico produjo pocos beneficios reproductivos. Aunque se tiene en cuenta que ambos estudios son limitados en cuanto a tamaño de muestra. No obstante, Morley LC y *col.* presentaron para la reconocida revista Cochrane que el Citrato de Clomifeno sigue siendo el tratamiento de elección frente a Metformina para inducir la ovulación en mujeres que presentan obesidad y padecen SOP, y así lo sostienen más autores (7). Y además, la tasa de embarazo clínico y ovulación mejoró con un tratamiento combinado de Citrato de Clomifeno y Metformina (11).

Diri y *col.* concluye en su estudio que la Finasterida reduce la resistencia a la insulina pero la adición de Metformina no implica una mejoría, así como la Metformina mejora el HA y la Finasterida no ofrece beneficios al adicionarla. Este estudio se valora con importantes limitaciones como es que para llegar a esas conclusiones los parámetros androgénicos e insulínicos no eran similares en los grupos de tratamiento al inicio del estudio.

Pero el tratamiento con Metformina también presenta sus inconvenientes a nivel individual. Ya que, como fármaco que es, presenta una serie de efectos adversos, aunque se trate de un fármaco ampliamente bien tolerado. López Bascope y *col.* definen en su estudio que los pacientes que tomaron Metformina (junto con ACO) informaron que experimentaron náuseas, dolor abdominal y vómitos (12). Tal inconveniente es, que 6 participantes del ensayo clínico expuesto en este trabajo abandonaron el estudio por causa de los efectos secundarios de la medicación, donde fue común la diarrea y dolores de cabeza (22). Por este motivo muchos estudios proponen la incorporación paulatina de la administración del fármaco y no la dosis completa desde el inicio del estudio, es el caso del ensayo clínico, el estudio de Diri y *col.* y otros estudios revisados como el de A. Soto y *col.* (14). Este procedimiento de dosificación es una puntualización que recoge la ficha técnica del medicamento para contribuir a una mejora de la tolerabilidad gastrointestinal. Además, también viene recogido en la ficha técnica de la

Metformina los efectos adversos de trastornos gastrointestinales definidos como muy frecuentes, que son: náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal y pérdida de apetito. Suelen desaparecer espontáneamente (2).

Cabe destacar que las mujeres con SOP debenser muy conscientes de que la práctica de ejercicio y llevar una dieta equilibrada, es decir, llevar unos hábitos de vida saludable, son consecuencia directa de una mejoría en la sintomatología de la enfermedad, a nivel bioquímico y clínico (3). Una de las principales consecuencias por las que se aborda como tratamiento el llevar un estilo de vida saludable es porque lleva adherida la pérdida de peso y por regla general, las mujeres que siguen hábitos de vida saludable tienen un IMC normal, lo cual resulta muy beneficioso para mantener los parámetros bioquímicos metabólicos dentro de los niveles normales. Y con ello, reducir los factores de riesgo cardiovasculares y metabólicos (24)(26).

En el ensayo clínico que ha sido seleccionado en este trabajo, se empleó una intervención en la dieta y el ejercicio con el fin de lograr una pérdida de peso de al menos el 7% del peso inicial, se pautó 150 min/semana de ejercicio físico combinado de una dieta hipocalórica durante 6 meses, además del tratamiento con Metformina en el grupo de estudio como ya se ha expuesto anteriormente (22).

En resumen, tras esta revisión se ha observado que la Metformina es útil en mujeres con SOP porque reduce el hiperandrogenismo bioquímico y, por ello, todos los signos asociados. Mejora la resistencia a la insulina muy frecuente en mujeres con SOP. La Metformina favorece el proceso de ovulación en determinados casos. Por tanto, sería interesante que en el futuro se estudiase los casos concretos de mujeres que, con unas determinadas características dentro de las ampliamente comunes del SOP, se vieran beneficiadas de un tratamiento concreto y estandarizado ya sea con Metformina o con combinaciones de fármacos.

CONCLUSIONES

1. Según los artículos revisados, la Metformina reduce los niveles séricos de andrógenos y los signos de hiperandrogenismo en el tratamiento del síndrome del ovario poliquístico.
2. La tasa de ovulación y embarazo se incrementa en pacientes con SOP tratadas con Metformina según la bibliografía seleccionada.
3. Los efectos adversos al medicamento se producen sobre todo a nivel gastrointestinal al inicio del tratamiento y se pueden minimizar utilizando una pauta de dosis gradual.
4. Dado que la enfermedad presenta signos muy individuales en cada paciente, es necesario continuar con más estudios que evalúen la plena utilidad de Metformina en mujeres con SOP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abdalla MA, Deshmukh H, Atkin S, Sathyapalan T. A review of therapeutic options for managing the metabolic aspects of polycystic ovary syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2020; 11:1–19.
2. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en Mayo de 2021]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/>.
3. Bellver J, Rodríguez-Taberner L, Robles A, Muñoz E, Martínez F, Landeras J, et al. Polycystic ovary syndrome throughout a woman's life. *J Assist Reprod Genet.* 2018;35(1):25–39.
4. Capece E, Pelanda M, Dicugno M, Sampaio EG De, Buongiorno G, Corazza N, et al. La hormona antimülleriana como marcador de función ovárica. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2016;53(3):106–13.
5. Castelo-Branco C, Peralta S. Hiperandrogenismo ovárico. Valoración clínica y terapéutica. *Clin Invest Gin Obst.* 2005; 32(6):244-56.
6. ClinicalTrials.gov [Internet]. National Library of Medicine (US). [Consultado en Abril de 2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00151411?term=metformin&recrs=eh&cond=polycystic+ovarian+syndrome&draw=4&rank=23&view=results>.
7. Costello MF, Misso ML, Balen A, Boyle J, Devoto L, Garad RM, et al. A brief update on the evidence supporting the treatment of infertility in polycystic ovary syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2019; 59(6):867–73.
8. Creanga AA, Bradley HM, McCormick C, Witkop CT. Use of Metformin in Polycystic Ovary Syndrome. *Obstetrics & Gynecology.* 2008; 111(4).

9. Diri H, Bayram F, Simsek Y, Caliskan Z, Kocer D. Comparison of Finasteride, Metformin, and Finasteride plus Metformin in PCOS. *Acta Endocrinol (Buc)*. 2017; 13(1):84–89.
10. Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, Marshall JC, Laven JS, Legro RS. Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Rev*. 2015; 36(5):487–525.
11. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1961; 21:1440–7.
12. Guan Y, Wang D, Bu H, Zhao T, Wang H. The Effect of Metformin on Polycystic Ovary Syndrome in Overweight Women: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Endocrinol*. 2020;2020.
13. Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel S, Auchus RJ, Chang RJ, Codner E, et al. An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. *Horm Res Paediatr*. 2017; 88(6):371–95.
14. Ladson G, Dodson WC, Sweet SD, Archibong AE, Kunselman AE, Demers LM, et al. The Effects of Metformin with Lifestyle Therapy in Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Double Study. 2011; 95(3):1059-66.
15. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(12):4565–92.
16. Lopez-Bascope E, Mamani-Ortiz Y, Lamas Llanos GR, Herrera-Apaza M, Lazo L. Metformina en el tratamiento del síndrome de ovarios poliquísticos. Un ensayo clínico aleatorizado. *Rev Científica Cienc Médica*. 2017; 20(2):45–52.
17. Lundgren JA, Kim SH, Solorzano CMB, McCartney CR, Marshall JC. Progesterone Suppression of Luteinizing Hormone Pulse Frequency in Adolescent Girls With Hyperandrogenism: Effects of Metformin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103(1):263–70.

18. McCartney CR, Marshall JC. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med.* 2016; 375(1):54–64.
19. Mejía-Montilla J, Reyna-Villasmil E, Torres-Cepeda D, Reyna-Villasmil N, Rondón-Tapia M, Fernández-Ramírez A. Metformin in women with polycystic ovary syndrome resistant to clomiphene citrate. *INSPILIP.* 2017; 1(2):26-32.
20. Moghetti P. Treatment of polycystic ovary syndrome with insulin sensitizers and antiandrogens. *Endocrinol Nutr.* 2006; 53(SUPPL. 1):56–68.
21. Olivares-Reyes JA, Arellano-Plancarte A. Bases Moleculares de las Acciones de la Insulina. *REB.* 2008; 27(1):9-18.
22. 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;2019(12).
23. Sir T, Preisler J, Magendzo A. Polycystic Ovary Syndrome: Diagnosis and Management. *Rev. Med. Clin. Condes.* 2013; 24(5):818-826.
24. Soto A, Iglesias MJ, Buño M, Bellido D. Metformina. *Endocrinol Nutr.* 2008; 55(SUPPL 2):39–52.
25. Wildt L, Häusler A, Marshall G, Hutchison JS, Plant TM, Belchetz PE, et al. Frequency and Amplitude of Gonadotropin-Releasing Hormone Stimulation and Gonadotropin in the Rhesus Monkey. *Endocrinology.* 1981; 109(2):376–85.
26. Witchel SF, Oberfield SE, Peña AS. Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology, Presentation, and Treatment with Emphasis on Adolescent Girls. *J Endocr Soc.* 2019; 3(8):1545–1573.