



EFICACIA Y SEGURIDAD DE METFORMINA SOBRE EL PATRÓN CLÍNICO Y METABÓLICO EN EL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS



Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)

Instituto de Salud Carlos III

Ministerio de Ciencia e Innovación

Avda. Monforte de Lemos, 5 – Pabellón 4

28029 MADRID (ESPAÑA)

Tels.: 91 822 20 05

Fax: 91 387 78 41

Catálogo general de publicaciones oficiales:

http://www.mpt.gob.es/es/publicaciones/catalogo_general.html

Para obtener este informe de forma gratuita en internet (formato pdf):

<http://publicaciones.isciii.es/unit.jsp?unitId=aets>



EDITA: AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
Instituto de Salud Carlos III – Ministerio de Ciencia e Innovación

N.I.P.O. on line: 477-11-095-6

N.I.P.O. para libro electrónico: 477-11-096-1

Imprime: Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado.
Avda. de Manoteras, 54. 28050 – MADRID

Este documento es un Informe Técnico de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación.

Dirección de la AETS

Antonio Sarría Santamera

Autores

Carmen Bouza Álvarez

Marta Ruiz López.

CS Vicente Muzas. Madrid

Raimundo Alcázar Alcázar

Teresa López-Cuadrado

CNE - ISCIII. Madrid

Documentación

Raimundo Alcázar Alcázar

Edición, maquetación y difusión

Antonio Hernández Torres

Para citar este informe

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)

Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Ciencia e Innovación.

BOUZA ÁLVAREZ C, RUIZ LÓPEZ M, ÁLCAZAR ÁLCAZAR R, LÓPEZ-CUADRADO T, *“Eficacia y Seguridad de Metformina sobre el patrón clínico y metabólico en el Síndrome de Ovario Poliquístico: Revisión Sistemática y Metaanálisis”* IPE 2011/66. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid. 2011.

Este texto puede ser reproducido siempre que se cite su procedencia.

ÍNDICE

I. RESUMEN	7
II. INHATA STRUCTURED SUMMARY.....	10
III. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA	13
3.1 Criterios diagnósticos	13
3.2 Prevalencia.....	14
3.3 Etiopatogenia	15
3.4 Fisiopatología. Alteraciones hormonales y metabólicas.....	16
3.5 Manifestaciones clínicas.....	18
3.6 Asociación con otras patologías.....	20
3.7 Alteraciones analíticas	21
3.8 Diagnóstico de Resistencia a la Insulina.....	22
3.9 Diagnóstico de Síndrome Metabólico	22
3.10 Tratamiento.....	22
IV. OBJETIVOS	26
V. MATERIAL Y MÉTODOS	27
5.1 Diseño.....	27
5.2 Criterios para la valoración de los estudios:	27
Tipo de estudios	
Tipo de participantes	
Tipos de intervención	
5.3 Tipos de medida de resultados.....	28
5.4 Formulario de extracción de datos.....	29
5.5 Manejo de datos incompletos	29
5.6 Análisis de la calidad metodológica de los estudios	29
5.7 Análisis de datos y síntesis de resultados	30
VI. RESULTADOS.....	32
6.1 Selección de los estudios	32
6.2 Descripción de los estudios incluidos	34
6.3 Análisis de la calidad metodológica y el riesgo de sesgo.....	39
6.4 Análisis de resultados	40
VII. DISCUSIÓN.....	48
VIII. CONCLUSIONES	51
IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52
TABLAS	
III. Antecedentes y estado actual del tema	
Tabla 1. Criterios diagnósticos	13
Tabla 2. Criterios ecográficos.....	14
Tabla 3. Prevalencia	15
Tabla 4. Alteraciones analíticas	21
Tabla 5. Tratamiento del hirsutismo	23
Tabla 6. Tratamiento del acné	24

V.	Métodos	
	Tabla 7. Medidas de resultado	28
	Tabla 8. Formulario de extracción de datos	29
VI.	RESULTADOS	
	Tabla 9. Estudios incluidos	34
ANEXOS		
ANEXO I.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	58
ANEXO II.	ESTUDIOS EXCLUIDOS	62
ANEXO III.	TABLAS DE EVIDENCIA. ESTUDIOS INCLUIDOS	63
	Tabla 1. Metformina vs. Placebo	63
	Tabla 2. Metformina vs. ACO	84
	Tabla 3. Metformina+ACO vs. ACO	98
ANEXO IV.	VALORACIÓN DEL RIESGO DE SESGO	105
	1. Riesgo de los estudios incluidos según el juicio de los revisores...	105
	2. Gráfico del riesgo de sesgo incluyendo todos los estudios	106
ANEXO V.	METAANÁLISIS	
	1. Resumen del meta-análisis Metformina vs. Placebo	107
	2. Resumen del meta-análisis Metformina vs. ACO	108
	3. Resumen del meta-análisis Metformina+ACO vs. ACO	109

LISTADO DE ABREVIATURAS UTILIZADAS

SOP:	Síndrome de Ovario Poliquístico
RI:	Resistencia a la Insulina
FSH:	Hormona folículo estimulante
LH:	Hormona luteinizante
GnRH:	Hormona liberadora de gonadotropinas
IMC:	Índice de masa corporal
SHBG:	Globulina transportadora de hormonas sexuales
FAI:	Índice de andrógenos libres
DM:	Diabetes Mellitus
HTA:	Hipertensión arterial
SM:	Síndrome Metabólico
CCC:	Cociente cintura cadera
MET:	Metformina
ACO:	Anticonceptivo oral combinado
TT:	Testosterona total
TL:	estosterona libre
AC:	Acetato de Ciproterona
DHEA-S:	Dehidroepiandrosterona
EE:	Etinilestradiol
TG:	Triglicéridos
IDPP-1:	Programa de prevención de la diabetes de India
DPP:	Programa de prevención de la diabetes de USA
Enfermedad CV:	Enfermedad cardiovascular

I. RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) afecta al 5-7% de mujeres en edad fértil y constituye el trastorno endocrino-reproductor más frecuente en dicho grupo poblacional. Cursa con anovulación crónica, hiperandrogenismo, ovarios poliquísticos, resistencia a la insulina y trastornos metabólicos que determinan un elevado riesgo de desarrollar síndrome metabólico, diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular. De hecho, su asociación a estas patologías y el elevado riesgo cardiovascular hace que el SOP se considere un grave problema de salud pública en los sistemas sanitarios desarrollados. La metformina es una biguanida, que mejora la sensibilidad periférica de los tejidos a la insulina y podría ser potencialmente eficaz en el SOP. De hecho, su utilización es cada vez más frecuente en esta población. Sin embargo, lo contradictorio de los resultados observados en la literatura exige un análisis sistemático de su eficacia y seguridad.

OBJETIVOS

Evaluar la eficacia y seguridad de metformina para mejorar los parámetros clínicos, metabólicos y hormonales en pacientes con SOP y disminuir el riesgo de desarrollar DM, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular.

MATERIAL Y MÉTODOS

Revisión sistemática de la literatura y meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados que analizan eficacia y seguridad de metformina sobre los parámetros clínicos y metabólicos en mujeres con diagnóstico de SOP frente a placebo u otras formas de tratamiento. Los estudios se identificaron mediante la búsqueda en las bases electrónicas Medline, EMBASE, Cochrane Library e ISI Web of Knowledge hasta Febrero de 2010. La estrategia de búsqueda incluyó los siguientes términos: “polycystic ovary syndrome”, “metformin”, “randomized controlled trial”. Los estudios fueron seleccionados aplicando criterios de inclusión establecidos *a priori*, y se sometieron a una evaluación crítica de su calidad metodológica y resultados. Se aplicaron técnicas estándar de meta-análisis mediante un modelo de efectos aleatorios. Las variables dicotómicas se analizaron mediante OR y las variables continuas mediante diferencia de medias ponderada (DPM) o estandarizada (DEM). Todas las estimaciones se presentaron con su correspondiente intervalo de confianza al 95%. El grado de inconsistencia entre los estudios fue valorado mediante el estadístico I^2 . Asimismo se valoró la presencia de sesgo de publicación. Las potenciales causas de heterogeneidad se exploraron mediante análisis de subgrupos en función del índice de masa corporal [IMC > 25, e IMC < 25] y se realizaron análisis de sensibilidad según el riesgo de sesgo.

RESULTADOS

33 estudios, que incluyen datos de 1627 pacientes con diagnóstico formal de SOP, cumplieron los criterios de inclusión. De ellos, 17 comparan metformina con placebo, 11 metformina con ACO y 5 metformina combinado con ACO frente a ACO. No se observó sesgo de publicación y la calidad metodológica, es en conjunto, intermedia.

Frente a placebo, metformina disminuyó el IMC en mujeres con IMC>25 [DPM: -0.93 (IC95%:-1.83, -0.03), I²0%]; el grado de hirsutismo [DPM:-2.60 (IC95%:-5.6, -0.14), I² 51%]; la insulina en ayunas [DPM:-5.10 (IC95% -8.76, -1.43), I²51%]; la fracción LDL colesterol [DPM:-0.27 (IC95% (-0.50, -0.03), I²33%]; y la testosterona libre [DPM:-6 (IC95%:-7.70,-4.31),I²57%],yaumentóelíndiceGlucosa/Insulina[DPM:0.97(IC95%:0.06, 0.17), I² 29%]. Sin embargo, el análisis de sensibilidad según la calidad metodológica señala que la presencia de estudios de limitada calidad sobrestima el efecto de la intervención sobre el IMC, insulina en ayunas, testosterona total en obesas e hirsutismo. Las pérdidas por efectos adversos, fundamentalmente gastrointestinales, fueron significativamente superiores en los casos tratados con metformina [OR: 2.59 (IC95%:1.20, 5.60), I² 0%].

En la comparación con ACO, metformina disminuyó el IMC en pacientes delgadas [DPM:-0.93 (IC95%: -1.53, -0.33), I² 0%], la insulina en ayunas [DPM:-3.70 (IC95%: -5.27, -2.14), I² 0%] y el CCC [DPM:-0.01 (IC95%: -0.02, 0.00),I² 0%]. Por el contrario, el ACO fue superior a metformina para mejorar el patrón menstrual [OR:0.04(IC95%:0.01, 0.23), I²0%] y los niveles de andrógenos en las pacientes con IMC>25: Testosterona total [DPM:0.42 (IC95%:0.15, 0.70), I² 0%]; libre [DPM:22.51(IC95%:10.12, 34.90), I²0%] e índice de andrógenos libres [DPM: 8.81(IC95%:5.78, 11.85), I²0%]. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el resto de variables analizadas. No se observaron diferencias significativas en cuanto a las pérdidas por efectos adversos, pero el grupo tratado con metformina mostró una frecuencia muy superior de trastornos digestivos [OR:5.54 (IC95%:1.85,16.63), I²0%].

En cuanto a la comparación entre metformina+ACO y ACO, el grupo de tratamiento combinado mostró un aumento en los niveles de SHBG [DPM:29.64(IC95%:18.40, 40.88), I² 0%] y el índice G/I [DPM:1.32 (IC95%:0.62, 2.03), I² 0%] y una reducción de los niveles de glucosa en ayunas [DPM:-0.25 (IC95%: (-0.48,-0.02), I²0%]. No se demostraron diferencias estadísticamente significativas en el resto de variables. Aunque no hubo pérdidas por efectos adversos, los gastrointestinales fueron significativamente superiores en el grupo de tratamiento combinado [OR:8.76(IC95%:1.47, 52.08), I² 0%].

La literatura no muestra datos suficientes que permitan evaluar la eficacia de metformina para prevenir el desarrollo de diabetes, síndrome metabólico y otros factores de riesgo cardiovascular.

CONCLUSIONES

No hay evidencia para recomendar el tratamiento con metformina en pacientes con SOP para reducir el riesgo de desarrollar diabetes, síndrome metabólico o enfermedad cardiovascular. El efecto de metformina sobre el IMC, grado de hirsutismo y el perfil lipídico es limitado y debe interpretarse con cautela dada su dependencia de factores metodológicos. Por último, metformina parece inferior a los ACO orales para mejorar el patrón menstrual y la hiperandrogenemia.

IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA

No existen datos suficientes en la literatura que justifiquen el uso de metformina como agente farmacológico de primera línea en el SOP. Se desconoce la seguridad a largo plazo del fármaco en esta población.

IMPLICACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN

Son necesarios ensayos clínicos aleatorizados, multicéntricos y bien diseñados que analicen la eficacia de metformina sobre variables clínicas cruciales como el desarrollo de síndrome metabólico, diabetes mellitus y factores de riesgo y eventos cardiovasculares y no sólo su efecto sobre parámetros analíticos. Tales estudios deben ser de mayor duración y deben analizar de manera sistemática la seguridad de metformina a largo plazo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan afectar a los objetivos y resultados de este informe ni influir en su juicio profesional al respecto.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la contribución de aquellos autores que, tras solicitárselo, nos proporcionaron datos de sus estudios.

PALABRAS CLAVE

Metaanálisis, eficacia, seguridad, metformina, síndrome de ovario poliquístico.

II. INHATA STRUCTURED SUMMARY

TITLE

Authors: Bouza-Álvarez C, Ruiz-López M, Alcázar-Alcázar R, López-Cuadrado T.
Agency: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias [Agency for Health Technology Assessment] (Instituto de Salud Carlos III). **Contact:** Carmen Bouza-Álvarez. **Date:** December 2011. **Pages:** 109 **References:** 111 **Price:** Free on-line version. **Language:** Spanish. **English abstract:** Yes. **NIPO on line:** 477-11-095-6 **Technology:** Metformin. MeSh **keywords:** polycystic ovary syndrome, insulin-sensitizing drugs, metformin, safety, efficacy, meta-analysis.

Purpose of assessment - Objective: Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine disorders affecting 5-10% of young women. Aside from its cutaneous symptoms and reproductive morbidity, PCOS associates with metabolic syndrome and an increased risk of cardiovascular events. In recent years the use of Metformin, an insulin sensitizer, in PCOS has aroused a great interest. However, the extent to which this agent improves the metabolic and cardiovascular risk factors associated with PCOS remains uncertain. Our aim was to assess the effectiveness of Metformin in improving clinical, hormonal and metabolic features of PCOS.

Methodology - Data Sources: Systematic Review (up to February 2010) and meta-analysis of randomized controlled trials that compared Metformin versus placebo or other therapies for PCOS such as oral contraceptive pills (OCPs, alone or in combination) and measured clinical and metabolic parameters. An electronic literature search was performed using Medline (PubMed), EMBASE, The Cochrane Library and ISI Web of Knowledge and including the following terms: “polycystic ovary syndrome”, “metformin”, “randomized controlled trial”. References of the identified studies were handsearched and experts in the field were also contacted for additional relevant studies. On the other hand, no contacts were made with industry. Two review authors performed data collection and extraction independently. Original data were extracted on a standard form that included: a) details of the study design, inclusion/exclusion criteria and duration of follow-up; b) information on the study population; c) information on the intervention and comparator; and lastly, d) information on the outcome measures of efficacy and safety.

Studies were critically appraised. Study quality was examined in terms of randomization scheme, masking process, adequacy of allocation concealment and loss to follow-up; publication bias was also assessed. Meta-analytic procedures were used to compare metformin with placebo, metformin with oral contraceptive pills, and metformin plus oral contraceptive pills with oral contraceptive pills alone, for all study outcomes. Pooled estimates of effect were based on a random-effects meta-analysis. Odds Ratio and Mean Difference, with 95% confidence interval, were used as appropriate. Consistency across studies was evaluated by means of the I-square statistic. Exploratory analyses were conducted in treatment effects between overweight and non-overweight patients. Potential reasons for heterogeneity were explored.

Cost/economic analysis: No.

Expert opinion: Yes.

Content of the Report / Results: Screening of 203 candidate abstracts returned 72 potential studies. From these, after elimination of duplicates and redundancies attributable to the use of several databases, 33 trials were eligible. The trials include data on 1627 participants with a formal diagnosis of PCOS and were of intermediate methodological quality. As regards comparisons, 17 studies compared metformin versus placebo, 11 metformin versus OCP and 5 metformin combined with OCP versus OCP.

At each comparison there was either insufficient or no data on the relative efficacy of metformin to prevent the development of diabetes and other cardiovascular risk factors and diseases.

As compared to placebo, meta-analyses showed a statistically significant decrease in BMI [WMD: -0.93 (CI95%:-1.83, -0.03), I²0%] in overweighted participants treated with metformin and a small significance in effect on hirsutism [WMD:-2.60 (CI95%:-5.6,-0.14), I² 51%]. Metformin was also more effective in decreasing fasting insulin [WMD:-5.10 (CI 95% -8.76, -1.43), I² 51%], LDL cholesterol levels. [WMD:-0.27 (CI95% (-0.50, -0.03), I²33%] and free testosterone levels [WMD:-6 (CI95%:-7.70, -4.31), I² 57%], No other efficacy parameters, including waist circumference, waist-hip ratio, blood pressure, HOMA index, fasting blood glucose, total cholesterol, triglyceride and free androgen index, showed significant differences between the groups. Metformin resulted in a higher incidence of gastrointestinal adverse events requiring stopping the medication [OR: 2.59 (CI95%:1.20, 5.60), I² 0%].

As against OCPs, metformin was superior in reducing fasting insulin levels [WMD:-3.70 (CI95%:-5.27, -2.14), I²0%] and the BMI [WMD:-1.52 (CI95%:-2.85, -0.18), but in this variable there was a high degree of inconsistency across studies (I² 63%]. Metformin was less effective than the OCP in improving menstrual pattern [OR:0.04 (CI95%:0.01, 0.23) and serum androgen levels (total and free testosterone and free androgen index). No other significant differences were observed. Metformin resulted in a higher incidence of gastrointestinal adverse events [OR:5.54 (CI95%:1.85,16.63), I²0%], though no differences were found in the rate of participants stopping the medication due to adverse effects.

Lastly, metformin combined with ACO resulted in a higher decrease in fasting glucose than ACO [WMD: -0.25 (CI95%: (-0.48,-0.02), I²0%] with no other differences between the groups of treatment. Concerning safety, the combined treatment resulted in higher gastrointestinal adverse events than the ACO [OR:8.76 (CI95%:1.47, 52.08), I² 0%].

Conclusions: Using all available evidence, this meta-analysis suggests that metformin provide limited or no important benefit for clinical, hormonal or metabolic derangements in women with PCOS.

There is remarkably insufficient or no data on the relative efficacy of metformin on vital clinical outcomes such as the development of diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular diseases.

Metformin is less effective than OCP to improve the menstrual pattern and serum androgen levels.

There is no data regarding its safety in long-term use in young women.

Further research is needed to solve this important health issue.

Implications for research: Well-designed multi-centre RCT are needed to analyze the efficacy of metformin on critical clinical outcomes such as the development of diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular diseases rather than just looking at the efficacy on laboratory data. These studies should be of longer duration and should address the long-term safety of metformin in PCOS women.

Acknowledgments: We acknowledge the contribution of authors who provided data about their studies upon request.

Key words: Systematic review, meta-analysis, Polycystic Ovary Syndrome, metformin, efficacy, safety

III. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) es el trastorno endocrino más frecuente en las mujeres en edad reproductiva y la causa más común de infertilidad por anovulación en los países desarrollados. Cursa con anovulación crónica e hiperandrogenismo y puede ocasionar trastornos metabólicos que generan un elevado riesgo cardiovascular y que se relacionan estrechamente con la resistencia a la insulina¹.

3.1 Criterios diagnósticos

En Abril de 1990 durante la conferencia sobre SOP en EEUU, el *National Institute Child Health and Human Development* (NICHD) estableció unos criterios diagnósticos que han permanecido hasta que en 2003, en Rotterdam, se consensuaron por parte de las sociedades europea (ESHRE) y americana (ASRM) de medicina reproductiva² otros nuevos que actualmente son los que están en vigor.

Tabla 1. Criterios diagnósticos del Síndrome de Ovario Poliquístico

Criterios del NICHD (1990)	Criterios de Rotterdam (2003)
1.- Oligo/anovulación (oligo/amenorrea)	1.- Oligo/anovulación (oligo/amenorrea)
2.- Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico	2.- Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico
	3.- Ovarios poliquísticos
Los criterios 1 y 2, según el NICHD, deben estar presentes para el diagnóstico de SOP. Los criterios de Rotterdam requieren la presencia de 2 de los 3 criterios individuales. En ambos grupos es preciso descartar otras patologías que cursen con hiperandrogenismo o manifestaciones clínicas similares al SOP	

La amenorrea se define como la no existencia de menstruación en un período ≥ 3 meses, y la oligomenorrea, de la que no existe un criterio unánime, como la presencia de ciclos menstruales ≥ 36 días o menos de 9 ciclos al año. La existencia de hiperandrogenismo clínico conlleva la demostración en la exploración física de hirsutismo, acné o alopecia de patrón androgénico. El hiperandrogenismo bioquímico supone la elevación de los andrógenos circulantes en sangre periférica.

El criterio de la poliquistosis ovárica es la manifestación de un fenómeno funcional, por lo que su ausencia no excluye el diagnóstico. Además, puede aparecer en otras patologías como hirsutismo idiopático, DM II en mujeres premenopáusicas, diabetes gestacional, hiperplasia suprarrenal congénita y en el 20% de las mujeres con ciclos menstruales regulares³⁻⁷.

Tabla 2. Criterios ecográficos y condiciones necesarias para su correcta aplicación

<ol style="list-style-type: none">1. Presencia de 12 o más folículos en el ovario de 2-9 mm de diámetro y/o2. Volumen ovárico superior a 10ml
Sólo será necesario que los criterios se cumplan en uno de los 2 ovarios. No aplicable a mujeres que toman ACO o si se evidencia un folículo dominante (> 10 mm). La prueba deberá realizarse con un equipo adecuado y preferiblemente por vía trans-vaginal. En las mujeres con ciclo menstrual se realizará en la fase folicular precoz. El número de folículos debería estimarse en los planos longitudinal y transversal correspondiendo su tamaño a la media de ambas mediciones.

En cuanto a la exclusión de otras patologías que cursan con hiperandrogenismo, la aparición en la exploración física de atrofia mamaria, aumento de la masa muscular y clitoromegalia indican la existencia de virilización, muy infrecuente en el SOP, que obligan a descartar la existencia de un tumor ovárico o suprarrenal productor de andrógenos.

Para descartar la hiperplasia suprarrenal en su forma no clásica es necesaria la determinación de $17\beta\text{OH}$ -progesterona en fase folicular preferiblemente, considerando como cifras normales valores inferiores a 2 ng/dl.

La determinación basal de prolactina debe realizarse para descartar un exceso en su producción como causa de oligo o amenorrea, aunque no es infrecuente encontrar pacientes con SOP que presentan cifras algo elevadas de esta hormona⁸. También se ha encontrado que la RI en pacientes con SOP es mayor si las cifras de prolactina se encuentran elevadas en relación con las pacientes que presentan cifras normales⁹.

Según algunos autores, para realizar el diagnóstico también debe descartarse la existencia de síndrome de Cushing y enfermedad tiroidea, aunque en estas patologías el cuadro clínico es bastante distinto del que encontramos en el SOP y es frecuente la aparición de hipertriosis (aparición de vello en zonas no dependientes de andrógenos), pero no de hirsutismo.

3.2 Prevalencia

Es difícil establecer la prevalencia del SOP ya que depende de los criterios diagnósticos utilizados y estos han ido cambiando con el paso del tiempo.

En cuanto a los síntomas, no existen pruebas objetivas que determinen sensible y específicamente, por ejemplo, qué población es o no hirsuta. Las evaluaciones, en el mejor de los casos, son subjetivas y semi-cuantitativas y están basadas en sistemas de puntuación no validados en las diferentes comunidades. A ello hay que añadir que existen diferencias étnicas considerables respecto al índice de pilosidad entre poblaciones como la mediterránea, la nórdica o la oriental.

La influencia étnica en la prevalencia del SOP se comunicó por primera vez por Weiss en 1987¹⁰ que observó el doble de prevalencia en mujeres hispanas respecto a las afroamericanas en un área concreta de EEUU. En Gran Bretaña, utilizando criterios ecográficos, se ha observado una prevalencia del síndrome de un 22% en mujeres caucásicas¹¹ frente a un 52% en mujeres originarias de la India¹² (estos datos pueden

estar sobreestimando la prevalencia ya que por ecografía las mujeres sanas en época peripuberal pueden presentar ovarios de apariencia poliquística hasta en un 30-40% de los casos). De cualquier manera, esta información sugiere que puede existir una predisposición genética para desarrollar el SOP¹³.

Tabla 3. Prevalencia del Síndrome de Ovario Poliquístico

Knochenhauer (EEUU 1998)	369 mujeres	4.7% ¹⁴
Diamanti-Kandarakis (Lesbos 1999)	192 mujeres	6.7% ¹⁵
Michelmore (GB 1999)	230 mujeres	6.8% ¹⁶
Asunción (Madrid 2000)	154 mujeres	6.5% ¹⁷
Kumarapeli (Sri Lanka 2008)	3030 mujeres	6.3% ¹⁸

3.3 Etiopatogenia

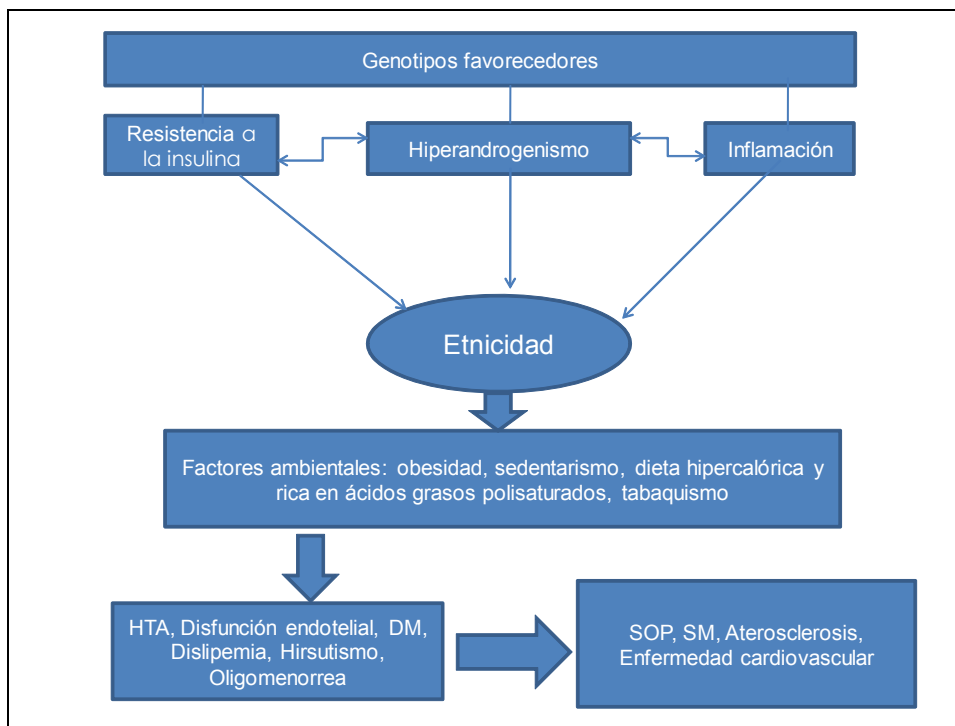
La etiología del SOP se presenta en la actualidad como una de las mayores incógnitas de esta patología. Parece que es evidente que la predisposición genética juega un papel primordial debido a la frecuente asociación familiar existente¹⁹.

Legro evaluó a 307 hermanas de pacientes con SOP encontrando en 39 de ellas criterios diagnósticos del síndrome y en 36 hiperandrogenismo sin alteraciones menstruales. En todas ellas se apreció una elevación de la insulina basal y una disminución del cociente glucosa/insulina, sugiriendo la presencia de RI²⁰. Posteriormente, el mismo autor en otro estudio, encontró una mayor concentración de DHEA-sulfato en los hermanos de pacientes con SOP²¹.

Yildiz²² en un estudio en el que se evaluaban familiares de primer grado de 52 pacientes con SOP, encontró intolerancia a hidratos de carbono o DM II en el 58% de los padres y en el 46% de las madres. Los hermanos y hermanas de las pacientes presentaban una mayor RI con respecto al grupo control y además ellas mostraban hiperandrogenemia.

A pesar de la búsqueda de genes candidatos que justifiquen la aparición de síndrome, la opinión más aceptada es que el SOP constituye una entidad de herencia poligénica compleja consecuencia de la interacción entre variantes alélicas predisponentes relacionadas con la biosíntesis de andrógenos, la regulación de la insulina y la inflamación, en la que tendrían un papel central los factores ambientales²³.

Figura 1. Relación entre genotipo, factores ambientales y fenotipo en el SOP



3.4 Fisiopatología. Alteraciones Hormonales y Metabólicas en el SOP

Las características fisiopatológicas del SOP implican interacciones complejas entre gonadotropinas, ovarios, andrógenos e insulina no bien conocidas y responsables de las manifestaciones clínicas a corto y largo plazo de la enfermedad.

— Secreción inapropiada de gonadotropinas:

El SOP se caracteriza por una secreción inapropiada de gonadotropinas con una concentración sérica de LH anormalmente elevada, y una FSH normal o en el límite inferior de la normalidad. De ello resulta una inversión en la relación FSH/LH, criterio comúnmente usado como diagnóstico. Dada la secreción pulsátil de dichas hormonas y la variabilidad de resultados según la técnica empleada para su determinación, esta relación puede variar considerablemente hasta encontrarse normal en más de un 50% de las pacientes, especialmente en las obesas. Además, se ha observado que la amplitud del pulso de la LH es inversamente proporcional al IMC en estas mujeres.

La LH, en condiciones normales, induce en fase folicular la producción de andrógenos tecales e inicia la maduración del ovocito a mitad de ciclo; en fase lútea estimula la producción de progesterona. Por su parte la FSH estimula el crecimiento folicular e induce la actividad aromatasa que convierte los andrógenos en estrógenos a nivel de la granulosa.

Para algunos autores, la secreción inadecuada de LH en fase folicular produce una maduración prematura del ovocito antes de la ovulación que puede generar trastornos en la fecundación y derivar en esterilidad o aborto^{24,25}.

Se han propuesto diferentes posibilidades para explicar la hipersecreción de LH que incluyen:

- Aumento en la frecuencia de pulso de la GnRH que parece que produce mayor expresión del gen que codifica a LH.
- Sensibilidad aumentada de la hipófisis a la GnRH.
- Estimulación hiperinsulinémica de la hipófisis.
- Defecto en la retroalimentación negativa de las hormonas esteroideas.

Ninguna de las hipótesis explica completamente el aumento de secreción, pero existe bastante evidencia de que ocurre de forma secundaria a la alteración de los mecanismos de retroalimentación entre hipófisis y ovario.

— Alteraciones ováricas:

En el SOP se produce un hiperandrogenismo ovárico funcional. Aunque diversas teorías han tratado de relacionarlo con un aumento en la secreción de LH o un incremento en el número de células tecales, parece que es secundario a una regulación anormal en la síntesis androgénica que podría ser el resultado de un estado hiperactivo de las células tecales que escapan al control de la esteroidogénesis. La hiperinsulinemia también parece implicada en esta alteración funcional²⁶.

También en el SOP se produce una insuficiencia en la maduración folicular (con folículos atrésicos) y una disminución en la actividad aromatasa que podrían relacionarse con la concentración local baja de FSH²⁷ y con el microambiente hiperandrogénico.

En cuanto a la cifra de estrógenos, se aprecian concentraciones dentro de la normalidad de estradiol, con elevación de los niveles de estrona debido a la conversión periférica, en el tejido adiposo, de los andrógenos circulantes.

— Alteraciones del eje adrenal:

Una pequeña parte de la hipersecreción androgénica se genera en la glándula suprarrenal. El principal andrógeno secretado es la DHEA-S y un 20-30% de las pacientes con SOP tienen incrementados sus niveles. Además se utiliza como marcador de la secreción suprarrenal.

En cuanto a los factores relacionados con la elevación hormonal suprarrenal, parecen estar involucrados los andrógenos ováricos, el hiperinsulinismo y una cierta predisposición genética.

— Resistencia a la insulina:

La RI se define como la incompetencia de una determinada concentración de insulina para conseguir el control glucémico. Esta anomalía implica fundamentalmente al tejido adiposo, al hígado y al tejido músculo esquelético y se ve agravada por diversos factores ambientales como la dieta rica en grasas e hidratos de carbono, el sedentarismo, la obesidad troncular, el tabaquismo y la toma de fármacos como corticoides y diuréticos.

En el SOP, esta resistencia, parece desempeñar un papel fundamental y ser responsable de la asociación de la enfermedad con importantes potenciadores del riesgo cardiovascular como la DM II²⁸, la Dislipemia, la HTA²⁹ y el Síndrome Metabólico (SM) y también, con trastornos funcionales y anatómicos vasculares^{30,31}. Aproximadamente un 70% de las pacientes, independientemente de su peso, presentan una forma de RI que es intrínseca al síndrome y poco conocida^{32,33}.

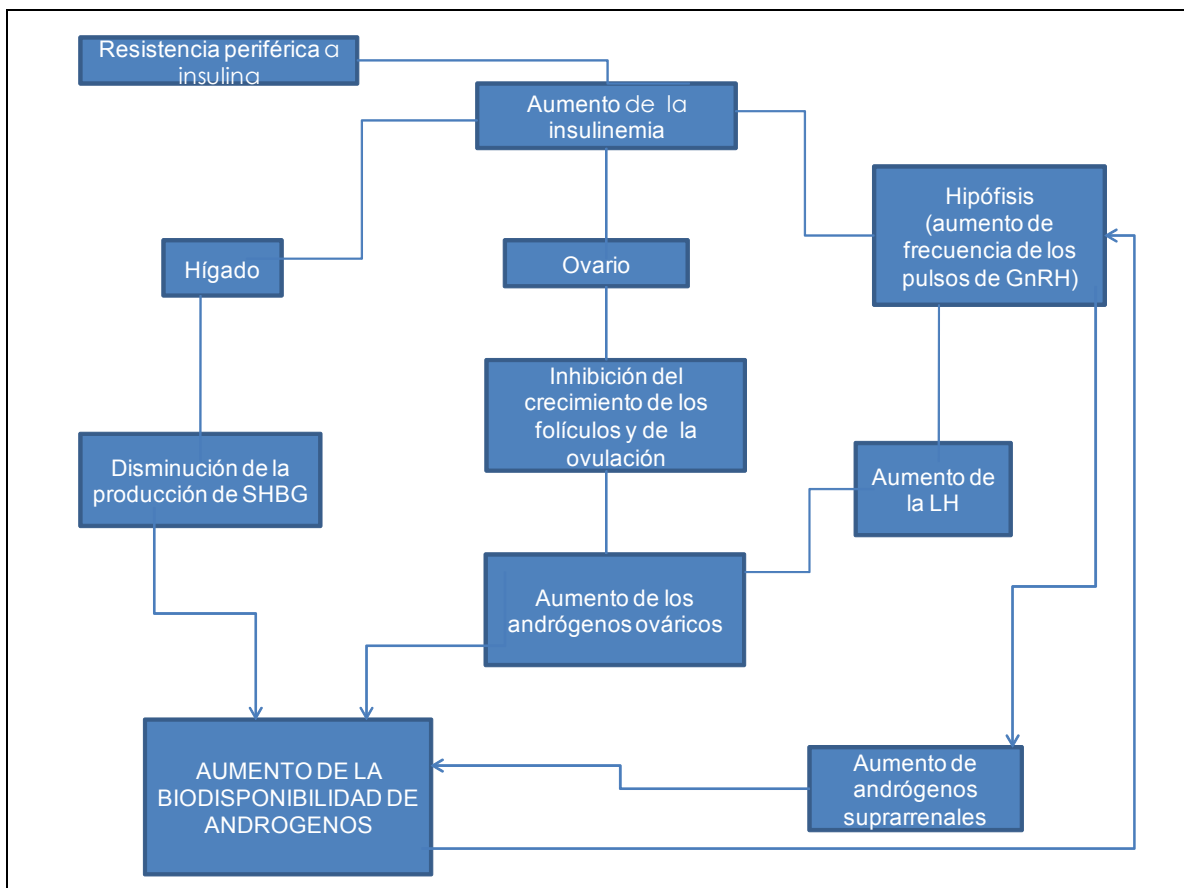
En la mayoría de pacientes con SOP, la RI asociada se debe a un fallo post-receptor³⁴. Existe una alteración en una fosforilación que inhibe la actividad de una

proteína tirosín-kinasa de la cual depende la movilización de una glicoproteína transportadora, muy abundante en las células musculares y adipocitos (GLUT4), que facilita la entrada de glucosa al citoplasma celular³⁵.

La RI se asocia a la aparición de hiperinsulinismo compensador que contribuye al hiperandrogenismo y a la anovulación por los siguientes mecanismos:

- estimulación de la síntesis ovárica y suprarrenal de andrógenos.
- disminución de la síntesis hepática de SHBG con aumento de andrógenos circulantes.
- aumento de la secreción de LH por la hipófisis.

Figura 2. Resistencia a la insulina



— Otras alteraciones:

Se han demostrado cifras elevadas de factores proinflamatorios como la homocisteína y la proteína C reactiva (hasta en un tercio de pacientes con SOP), que podrían conllevar un mayor riesgo cardiovascular³⁶.

3.5 Manifestaciones clínicas

Las pacientes con SOP presentan distintos síntomas derivados del hiperandrogenismo y de la RI.

— Obesidad:

Se estima que aproximadamente un 35-50% de pacientes con SOP la padecen³⁷ pero la prevalencia varía según las regiones implicándose aspectos genéticos y de

estilo de vida como responsables de estas diferencias. Es troncular (un ICC >85) y se cree que este tipo de obesidad es un factor de riesgo significativo de IAM en mujeres con el síndrome³⁸.

La importancia de su asociación con el SOP reside en el aumento de la RI que produce la obesidad, que se debe añadir a la ya presente por el propio síndrome.

Las pacientes obesas, por el hecho de serlo, tienen cuatro veces más alteraciones en el ciclo menstrual que las pacientes con normopeso³⁹; las obesas con SOP tiene significativamente más alteraciones que las obesas sin SOP²⁰ por lo que su fertilidad está especialmente disminuida.

— Alteraciones menstruales:

Las pacientes con SOP presentan un ritmo menstrual irregular con oligomenorrea o amenorrea (secundarias a oligo o anovulación) que comienza en la perimenarquia y mejora hacia la cuarta década de la vida. Su prevalencia se estima en un 70%³⁴.

Durante el período post-puberal esta irregularidad es indistinguible de la que presentan muchas mujeres antes de la instauración del ciclo ovárico regular posterior a la menarquía.

Hasta un 30% de pacientes con SOP tienen una ovulación normal³⁴ por lo que su presencia no excluye el diagnóstico.

— Infertilidad y esterilidad:

Secundarias a los trastornos menstruales anteriormente descritos. Se ha observado también, una mayor incidencia de abortos espontáneos en el primer trimestre.

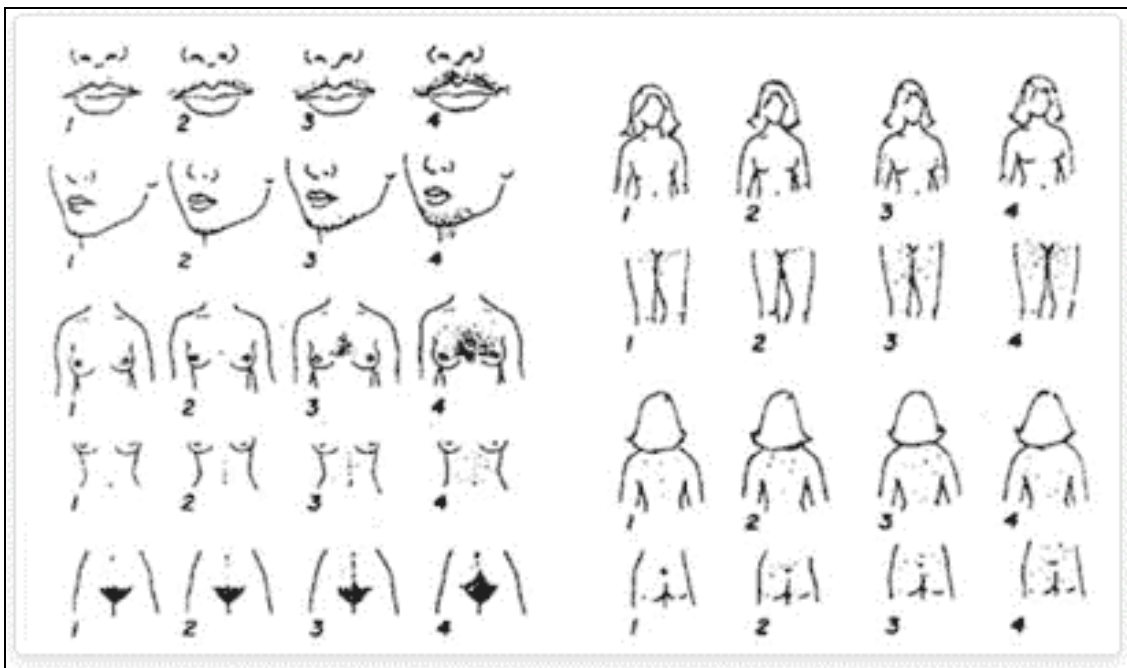
— Hirsutismo:

Se trata de la presencia excesiva de vello en áreas andrógeno-dependientes. Es un signo de hiperandrogenismo junto con el acné y, por tanto, un criterio clínico que hay que tener en cuenta para el diagnóstico. Suele aparecer después de las alteraciones menstruales y su prevalencia en el SOP es de un 70%⁴⁰. No está presente en todos los casos de hiperandrogenemia.

La causa más frecuente de hirsutismo es el SOP relacionándose su aparición con la RI y el hiperandrogenismo.

Se valora habitualmente con la escala de Ferriman-Gallwey modificada⁴¹ considerando patológica una puntuación superior a 8.

Figura 3. Escala de Ferriman-Gallwey modificada



— Calvicie androgénica:

Se describe como la pérdida progresiva de pelo terminal en el cuero cabelludo y es propia de los varones. En las mujeres con SOP está infradiagnosticada⁴². Su presencia exige una predisposición familiar aparte de una concentración elevada de andrógenos.

— Acné:

Es un desorden inflamatorio del folículo piloso y su glándula sebácea y apocrina asociada. Afecta a un tercio de las mujeres con SOP⁴³ y es consecuencia de un incremento de la secreción sebácea. No es necesaria la hiperandrogenemia para que se dé⁴⁴.

3.6 Asociación con otras patologías

— Cáncer endometrial:

Casi todas las pacientes con esta patología en edad premenopáusica presentan SOP⁴⁵. La relación parece debida al exceso de estimulación estrogénica y a la ausencia de progesterona por los ciclos anovulatorios. Clínicamente se manifiesta con metrorragia o polimenorrea⁴⁶.

— Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS):

Las pacientes con SOP presentan con más frecuencia este trastorno que parece relacionarse, aparte de la obesidad, con la RI⁴⁷.

— Epilepsia:

Alrededor de un 26% de epilépticas presentan SOP independientemente de la medicación que reciban⁴⁸.

— Alteración del metabolismo hidrocarbonado:

Las pacientes con SOP tienen mayor probabilidad de presentar RI y un riesgo aumentado de desarrollar DM.

Aunque la prevalencia varía con la edad se ha estimado que un 30-35% de pacientes con SOP presentan intolerancia a la glucosa y un 7.5-10% presentan DM II. La posibilidad de pasar de una intolerancia a una diabetes en estas pacientes está aumentada de 5 a 10 veces más que en cualquier otro grupo que muestre intolerancia a la glucosa⁴⁹. Además, la prevalencia de intolerancia y DM II es significativamente superior en las mujeres con SOP e historia familiar de primer grado de DM II⁵⁰. También está aumentado el riesgo de diabetes gestacional⁵¹. Por otro lado se ha observado que en mujeres diabéticas premenopáusicas un 27% habían sido diagnosticadas de SOP⁵².

— HTA:

Hay una incidencia mayor de esta enfermedad especialmente en la perimenopausia relacionada con la RI, el hiperinsulinismo y el hiperandrogenismo⁵³.

— Dislipemia:

Se ha visto en el SOP una mayor incidencia de alteraciones en el metabolismo lipídico (aumento de triglicéridos, colesterol total y LDL y disminución de HDL). Parece relacionado con el hiperandrogenismo y el hiperinsulinismo⁵⁴.

— Riesgo cardiovascular:

El riesgo cardiovascular está elevado no sólo por la coexistencia de factores de riesgo cardiovascular sino también por la disfunción endotelial que aparece en edades precoces⁵⁵. El incremento del riesgo está en relación directa con el grado de RI que naturalmente es mayor en las mujeres obesas. Sin embargo, los estudios disponibles hasta la fecha son contradictorios respecto al aumento de incidencia de enfermedad coronaria en las pacientes con SOP^{37,56}.

3.7 Alteraciones analíticas

Existen algunas alteraciones que pueden considerarse habituales, aunque su ausencia no descarta el diagnóstico de SOP.

Tabla 4. Alteraciones analíticas

↑ LH ↑ LH/FSH > 2	En la práctica clínica no es preciso documentar esta alteración para el diagnóstico de SOP
TT normal o moderadamente ↑ DHEA-S alterado en 3-4% pacientes	TT > 200 ng/dl sugestivo de tumor virilizante Valores ↑ indican origen suprarrenal
↑ Androstendiona	Andrógeno ovárico predominante en SOP
↑ FAI (muy sensible)	FAI = TT x 100/SHBG
↑ Testosterona libre (muy sensible)	
↓ SHBG	
Alteraciones de glucosa	
↑ colesterol, TG, LDL y ↓ HDL	

3.8 Diagnóstico de RI

Diagnóstico clínico

- Antecedentes personales y familiares de DM II, Diabetes gestacional, Dislipemia, patología coronaria, bajo peso para la edad gestacional en el nacimiento y haber tenido hijos con macrosomía.
- Obesidad androide y *acantosis nigricans* (hiperpigmentación en grandes pliegues, se relaciona con el grado de RI).

Pruebas de laboratorio

- La prueba *gold standard* es el clamp euglicémico hiperinsulinémico muy costoso por lo que no se hace rutinariamente.
- Índice glucosa/insulina en ayunas (< 4.5 muy sugestivo de RI).
- Sobrecarga oral de glucosa (>140 mg/dl son patológicos).
- HOMA-IR [insulinemia basal ($\mu\text{U/l}$ /ml) \times glucemia basal (mg/dl)/405]. Valores > 2.4 indican RI.
- Insulina en ayunas $> 15 \mu\text{U/l}$.

3.9 Diagnóstico de Síndrome Metabólico

Por su asociación directa con la RI, el SOP predispone a esta enfermedad. Su prevalencia se sitúa aproximadamente en un 40%⁵⁷. Aunque no hay una definición consensuada internacionalmente expondremos los criterios del grupo EGIR y los del IDF:

- Criterios EGIR (European Group Insulin Resistance)⁵⁸: Presencia de resistencia a la insulina o hiperinsulinemia en ayunas ($>$ percentil 75) y dos de las siguientes condiciones:
 - Obesidad central (CCC \geq a 80 o IMC > 30 kg/m² en ♀).
 - HTA ($\geq 140/90$ mmHg o tratamiento hipotensor).
 - Hiperglucemia en ayunas (\geq a 110 mg/dl).
 - Dislipemia (TG ≥ 180 mg/dl o HDL < 40 mg/dl).
- Criterios IDF (International Diabetes Federation)⁵⁹: Obesidad central (\geq a 80 para las ♀ europeas con valores específicos según las etnias) y dos de los siguientes criterios:
 - TG elevados ≥ 150 mg/dl o tratamiento específico para esta alteración.
 - HDL colesterol < 50 mg/dl en ♀ o tratamiento específico para esta alteración.
 - PAS ≥ 130 o PAD ≥ 85 o tratamiento específico para esta alteración.
 - Glucosa en ayunas \geq a 100 mg/dl o diagnóstico previo de DM. Si es mayor de este nivel es recomendable, aunque no necesario, estudiar la presencia de este síndrome.

3.10 Tratamiento

El tratamiento del SOP no debe limitarse a tratar el motivo de consulta sino a realizar una intervención integral de los riesgos de estas pacientes. Dependerá de la severidad de los síntomas y del objetivo principal terapéutico que persigamos.

Dado que el presente trabajo está dirigido a valorar la eficacia y seguridad de la metformina en el SOP y que no se aborda el tema de la ovulación, centraremos nuestra atención en las pacientes sin deseo genésico y en este fármaco, haciendo una breve reseña al resto de tratamientos.

3.10.1 Tratamiento no farmacológico

Pérdida de peso y modificación de los estilos de vida. Se ha comprobado que una modificación del 5% del peso reduce la RI, mejora los parámetros bioquímicos, regulariza los ciclos menstruales y disminuye el hirsutismo⁶⁰.

3.10.2 Tratamiento farmacológico

Alteraciones menstruales: Anticonceptivos orales y agentes insulinosensibilizantes.

Hirsutismo: La acción de los diferentes fármacos tiene efecto en un plazo moderado de 3-6 meses.

Tabla 5. Tratamiento del hirsutismo

ANTIANDRÓGENOS ESTEROIDEOS
Acetato de Ciproterona (AC): Actúa inhibiendo la esteroidogénesis y a nivel periférico. Es el más utilizado en Europa ⁶¹
Espironolactona: Antagonista de la aldosterona, disminuye la síntesis de andrógenos y gestágenos. Existe evidencia de que es un tratamiento efectivo para el hirsutismo ⁶²
ANTIANDROGENOS NO ESTEROIDEOS
Flutamida: Bloquea los receptores androgénicos a nivel periférico. No aprobado en España para el hirsutismo
Finasterida: Inhibidor de la 5 alfa reductasa que convierte la testosterona en dihidrotestosterona. Teratogénico. No aprobado en España para el hirsutismo
ANTICONCEPTIVOS ORALES
Etinilestradiol/AC [Diane 35]: Se potencia el efecto antiandrogénico con el estrógeno. Es un buen tratamiento de primera línea para el hirsutismo. Puede usarse solo o combinado con Finasterida o Espironolactona (efecto sinérgico). Se desconoce el riesgo cardiovascular de estos fármacos en el SOP
Etinilestradiol/Clormadinona: Marcado efecto antiandrogénico
Estradiol/Drospirenona [Yasmin]: Posee 1/3 de la actividad antiandrogénica de AC y efecto diurético (derivado de espironolactona)
SENSIBILIZADORES A LA INSULINA
Metformina y Glitazonas: Indicado en pacientes obesas o con RI ^{63,64} . Efectos contradictorios. Sinergismo con antiandrógenos a dosis bajas

Alopecia androgénica: Tratamiento antiandrogénico específico y uso de minoxidil tópico.

Acné: Ver Tabla adjunta.

Tabla 6. Tratamiento propuesto del acné

ANTIANDRÓGENOS ESTEROIDEOS
Acetato de Ciproterona (AC): Disminuye lesiones en un 60% tras 9 ciclos. Tras suspender tratamiento recidivas
Espironolactona: No evidencia suficientes de efectividad
ANTICONCEPTIVOS ORALES (ACO)
Los ACO combinados son de elección en acné moderado o grave con hiperandrogenismo ¹
SENSIBILIZADORES A LA INSULINA
Metformina y Glitazonas: No hay evidencia de efectividad ⁶⁵

AGENTES INSULINOSENSIBILIZANTES: METFORMINA

Su objetivo es reducir la RI y la hiperinsulinemia y mejorar las alteraciones metabólicas. Los principales son la Metformina y las Glitazonas. Son fármacos muy utilizados en el tratamiento de la DMNID. Aunque disminuyen los niveles elevados de glucemia en los diabéticos, cuando se administran a personas sin diabetes sólo disminuyen los niveles de insulina sin modificar la glucemia. No hay revisiones que sean consistentes en cuanto a las Glitazonas.

La Metformina es una biguanida de uso muy extendido. Su principal acción es inhibir la producción hepática de glucosa y aumentar la sensibilidad periférica de los tejidos a la insulina. Este último efecto ha sido demostrado en mujeres no diabéticas con SOP⁶⁶ en quienes el tratamiento a largo plazo puede mejorar la ovulación, la menstruación, el hiperandrogenismo^{63,67} e incluso el hirsutismo.

Sus principales efectos secundarios, que afectan hasta un 50% de los pacientes, son digestivos (nauseas, vómitos y dolor abdominal). De un 10-30% pueden desarrollar malabsorción de vitamina B12 en tratamientos a largo plazo. La acidosis láctica es la complicación más grave aunque es poco frecuente y por eso este fármaco está contraindicado en insuficiencia renal⁶⁸. Se considera una droga de categoría B para el embarazo.

En 1996 ya se informó de que la administración de metformina a mujeres con SOP reducía los niveles de insulina y de andrógenos ováricos circulantes⁶⁹. La mayoría de estudios posteriores han confirmado este hecho pero, sin embargo, son limitados los estudios que evalúan específicamente los efectos de la metformina sobre el hirsutismo, el acné y la alopecia.

Con respecto a la DM, dos importantes ensayos clínicos IDPP-1 y DPP^{70,71} han mostrado que el uso de metformina disminuye el riesgo relativo de progresión a DM II en pacientes con intolerancia a la glucosa de fondo.

En una revisión sistemática realizada por Costello en 2006⁷² MET fue más efectiva que ACO para disminuir los niveles de insulina y TG. En cuanto al hirsutismo el resultado fue favorable para los ACO aunque el número de pacientes incluidos fue muy escaso.

Jing, en otra revisión sistemática de 2008, vuelve a concluir que MET es más efectiva que ACO para disminuir los niveles de insulina y mejorar las alteraciones en el metabolismo glucémico en el SOP. Los ACO, en este estudio, son superiores a MET para disminuir los niveles de andrógenos, sin que quede claro que estos fármacos deterioren el metabolismo lipídico ni la resistencia a la insulina⁷³.

Tang en 2009 hace una reactualización de la revisión de Lord de 2003⁶³ centrada en el uso de la MET en la infertilidad con una búsqueda de la literatura hasta Septiembre de 2008. En ella se concluye que la MET tiene un efecto limitado sobre la pérdida de peso y los parámetros metabólicos (insulina y perfil lipídico) especialmente en las mujeres obesas⁷⁴.

Aunque existen datos^{75,76} que apoyan su uso como medida protectora contra los efectos cardiovasculares adversos de la RI y del exceso de insulina, no se ha demostrado específicamente que metformina reduzca el riesgo de eventos cardiovasculares en las pacientes con SOP.

Por otro lado, en un artículo publicado el pasado año sobre mujeres chinas con SOP donde el SM tiene una baja prevalencia, se concluye que el IMC y la edad pueden contribuir más al desarrollo de este síndrome, como factores de riesgo independientes, que otros parámetros asociados a la RI o el hiperandrogenismo⁷⁷.

Por último, debe reseñarse que no existen datos respecto a los efectos a largo plazo del fármaco en pacientes con SOP en quienes la terapia, si fuera efectiva, debería mantenerse durante años. Este hecho, unido a lo contradictorio de los resultados de los diferentes estudios publicados, así como la importancia de la población diana (mujeres jóvenes en edad fértil) y el elevado riesgo cardiovascular que conlleva la enfermedad, plantean la necesidad de actualizar de manera sistemática la evidencia científica existente sobre la eficacia y seguridad de la metformina en esta vulnerable población.

IV. OBJETIVOS

Analizar la eficacia y seguridad de metformina sobre el patrón clínico, metabólico y hormonal y los factores de riesgo cardiovascular en el SOP.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Diseño

Se realizó una revisión sistemática de la literatura en Medline (Pubmed), Embase, The Cochrane Library (Cochrane Plus) e ISI Web of Knowledge hasta Febrero de 2010. En todas las bases electrónicas se emplearon términos MesH y se completó la búsqueda mediante términos libres sin restricciones de lenguaje. La estrategia de búsqueda se muestra en el [Anexo I](#). Se realizó además, una búsqueda manual a través de las referencias de los artículos obtenidos⁷⁸ y se contactó con expertos en el tema. No se estableció, por el contrario, contacto alguno con la industria.

5.2 Criterios para la valoración de los estudios: criterios de inclusión y exclusión

Los estudios fueron seleccionados aplicando los siguientes criterios de inclusión: Ensayos clínicos aleatorizados que cumplieren los criterios siguientes: 1) Población: estudios realizados en mujeres con un diagnóstico formal de SOP realizado mediante pruebas clínicas (oligo/anovulación, hirsutismo, acné, alopecia androgénica), bioquímicas (hiperandrogenemia) y/o ecográficas (ovarios poliquísticos); 2) Intervención: administración de metformina oral; 3) Comparador: placebo; tratamiento médico o quirúrgico; 4) Resultados: incluir la descripción de resultados clínicos sobre al menos una de las siguientes variables de eficacia y seguridad: parámetros clínicos (obesidad, presión arterial, diagnóstico de DMII, eventos cardiovasculares (Ictus, IAM); parámetros metabólicos (glucemia ayunas, insulina ayunas, colesterol; triglicéridos basales; índices de sensibilidad o resistencia a insulina); parámetros hormonales (niveles de testosterona total y libre, SHBG; índice de andrógenos libres) y, efectos adversos; 5) Duración superior a 12 semanas.

Respecto al diagnóstico de SOP se valoró si las participantes cumplían los criterios de Rotterdam. Asimismo se tuvo en cuenta si alguna de las pacientes presentaba DM o recibía fármacos que pudieran alterar la sensibilidad a la insulina.

Se excluyeron tanto los estudios no aleatorizados como los cuasi-aleatorizados. En el caso de los ensayos cruzados, se excluyeron a menos que se proporcionasen datos de la fase previa al cruzamiento en cuyo caso sólo estos datos se emplearon en la revisión. Además se excluyeron los estudios cuya duración mínima de seguimiento fuera inferior a 12 semanas y aquellos cuyo resultado principal fuera exclusivamente la ovulación y los relacionados con la infertilidad. La presencia de tratamientos complementarios se valoró como posible factor de confusión.

Inicialmente, se procedió a la lectura de los títulos y resúmenes para descartar los artículos claramente no relacionados con el objeto de la revisión. A continuación se realizó una lectura en profundidad de los textos completos. En esta fase, dos revisores evaluaron de manera independiente si se cumplían dichos criterios y las discrepancias se resolvieron por acuerdo tras su discusión. Para extraer la información de los estudios seleccionados se elaboró un formulario de recogida de datos cuyo resultado se reflejó en forma de tablas de evidencia.

Las variables de resultado empleadas así como el formulario de recogida de datos se muestran en las tablas adjuntas.

5.3 Tipos de medida de resultados

Tabla 7. Medidas de resultado

PARAMETROS CLÍNICOS
IMC (kg/m ²)
Perímetro abdominal (PA en cm) y Cociente cintura cadera (CCC)
Presión arterial sistólica y diastólica (PAS y PAD en mmHg)
Diagnóstico de Síndrome Metabólico
Diagnóstico de DM II
Eventos cardiovasculares (accidente cerebrovascular , infarto de miocardio.....)
Eventos adversos (ES) [abandonos por ES (ES graves) y tipo de ES]
Hirsutismo (evaluado de forma clínica según los criterios de FG)
Mejoría de patrón menstrual (recuperación del ciclo menstrual o ↓ días entre menstruaciones)
PARAMETROS METABÓLICOS
Insulina en ayunas (mUI/l)
HOMA e Índice G/I
Glucosa en ayunas (mmol/l)
Colesterol total (mmol/l)
HDL colesterol (mmol/l)
LDL colesterol (mmol/l)
Triglicéridos (TG en mmol/l)
PARAMETROS HORMONALES
Testosterona total sérica (TT en nmol/l)
Testosterona libre sérica (TL en pmol/l)
Índice de andrógenos libres (FAI en %)
Globulina ligadora de hormonas sexuales (SHBG, nmol/l)

5.4 Formulario de extracción de datos

Tabla 8. Formulario de extracción de datos

AUTOR Y AÑO DE PUBLICACIÓN	
MÉTODOS	Diseño
	Origen del estudio
	Método de aleatorización
	Enmascaramiento
	Número de pacientes aleatorizados
PARTICIPANTES	Criterios de inclusión
	Criterios de exclusión
	Características basales de cada grupo
	Retiradas
INTERVENCIONES	Tipo de fármaco y dosis en grupo tratamiento
	Tipo de fármaco y dosis en grupo control
	Duración del tratamiento y otras medidas complementarias si existen
RESULTADOS	Parámetros clínicos
	Parámetros hormonales
	Parámetros metabólicos
EVALUACIÓN RIESGO DE SESGO	Generación de la secuencia
	Ocultación de la asignación
	Cegamiento
	Análisis de los resultados incompletos
	Descripción selectiva de los resultados

5.5 Manejo de los datos incompletos

Se solicitó información a los autores de los datos que faltaban. Cuando ésta no se obtuvo, se utilizó la contenida en el artículo.

5.6 Análisis de la calidad metodológica de los estudios

Se realizó siguiendo las recomendaciones descritas en el Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, versión 5.0.2)⁷⁸. Dos revisores analizaron,

independientemente, la calidad de los estudios, empleando las siguientes variables para la evaluación del riesgo de sesgos:

Generación de la secuencia de asignación

- Adecuada (números aleatorios generados por un sistema informático, tabla de números aleatorios...).
- Inadecuada (métodos como alternancia, asignación según el número de historia clínica, fecha de presentación o fecha de nacimiento...).
- Incierta (información insuficiente en el estudio o del autor acerca del proceso de generación de la secuencia...).

Ocultación de la asignación

- Adecuada (asignación al azar central, sobres oscuros cerrados secuencialmente numerados...).
- Inadecuada (ensayo abierto, asignación sobres no sellados adecuadamente o no secuencialmente numerados, fecha de nacimiento...)
- Incierta (información insuficiente en el estudio o del autor acerca del proceso de ocultación de la asignación...).

Cegamiento

- Adecuado (estudio doble ciego: las participantes, los profesionales y los evaluadores están cegados).
- Inadecuado (no cegado).
- Incierto (información insuficiente en el estudio o del autor acerca del nivel de cegamiento).

Análisis de resultados incompletos

- Adecuado (por ejemplo, no hubo datos que faltaran; se informaron los motivos para los datos que faltaban y hubo poca probabilidad de que influyeran sobre los resultados o los datos faltantes estaban equilibrados entre los dos grupos).
- Inadecuado (por ejemplo, no se describen los motivos de los datos que faltaban, es probable que los datos que faltaban afectaran a los resultados o los datos se analizaron por protocolo).
- Incierto (información insuficiente en el estudio o del autor acerca del detalle del resultado incompleto).

Descripción selectiva de los resultados

- Adecuado (por ejemplo, el protocolo del estudio estaba disponible, se informaron las medidas de resultado pre-especificadas).
- Inadecuada (por ejemplo, el protocolo del estudio no estaba disponible y no se informaron las medidas de resultado pre-especificadas).
- Incierto (información insuficiente en el estudio o del autor acerca del proceso de informe de las medidas de resultado).

5.7 Análisis de datos y síntesis de resultados:

Para obtener una medida global de la eficacia y la seguridad de metformina sobre las variables de interés se utilizaron técnicas estándar de meta-análisis mediante

el programa informático Revman 5 y siguiendo un modelo de efectos aleatorios. Las variables dicotómicas se analizaron mediante la estimación de la Odds ratio (OR) con un intervalo de confianza al 95% (IC95%) y las variables continuas mediante la diferencia ponderada de medias (DPM) con su correspondiente IC al 95 %. Se utilizó la diferencia estandarizada de medias (DEM) para analizar variables continuas medidas en diferentes escalas. Se utilizó el gráfico del embudo para evaluar el sesgo de publicación. El grado de inconsistencia entre los estudios se valoró mediante el estadístico I^2 considerándose relevante un valor $>50\%$. En ese caso, se exploraron sus posibles causas de la heterogeneidad estadística mediante análisis de subgrupos y sensibilidad.

Análisis de subgrupos e investigación de la heterogeneidad

Dado que el sobrepeso y la obesidad aumentan el riesgo cardiovascular⁷⁹, se trató de determinar mediante análisis de subgrupos si este factor era el responsable de la heterogeneidad estadística detectada. Para ello, y siempre que hubiera un número suficiente de estudios, los estudios se dividieron en dos grupos en función del IMC basal de las pacientes (> 25 no delgadas y < 25 delgadas).

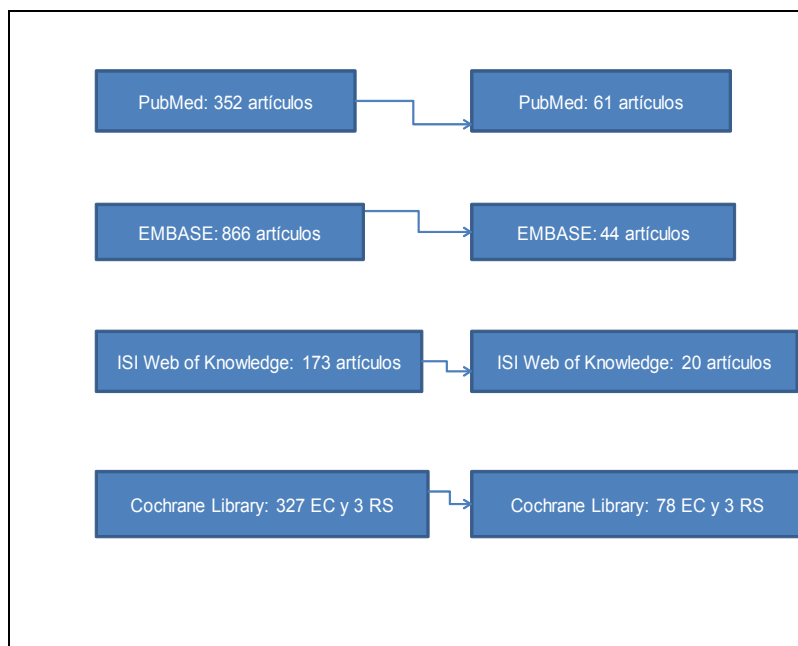
Análisis de sensibilidad

Se realizó análisis de sensibilidad, siempre que fue posible, después de excluir los estudios con generación de la secuencia y ocultación de la asignación inadecuada o incierta. Mediante este análisis se trató de determinar el posible impacto que hubiera podido tener, en la estimación global del efecto, el hecho de haber incluido todos los estudios en el correspondiente meta-análisis, independientemente del riesgo de sesgo de los mismos.

VI. RESULTADOS

Los resultados iniciales de la búsqueda de la literatura en las distintas bases de datos electrónicas se muestran en la Figura adjunta (Figura 4).

Figura 4. Resultados de la búsqueda de la literatura



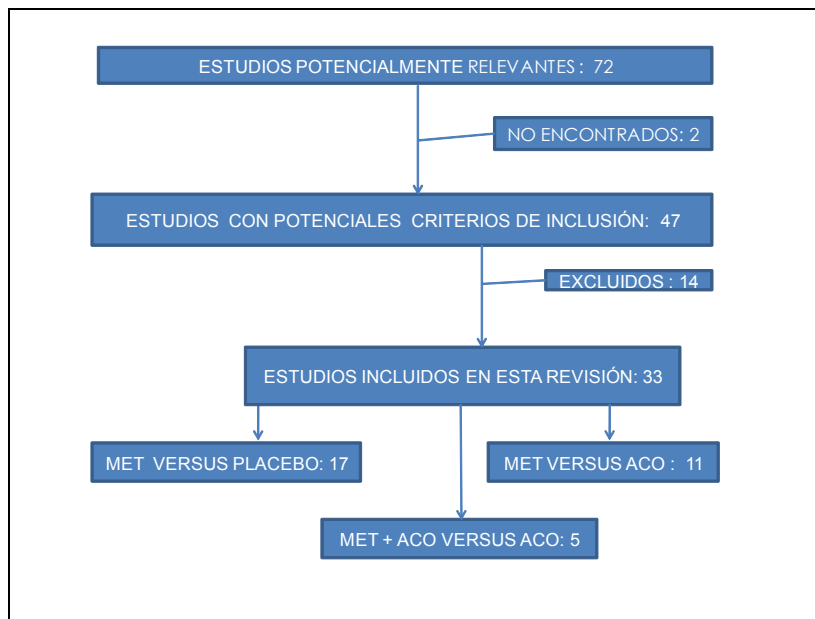
6.1 Selección de los estudios

De los artículos identificados en las diversas bases electrónicas, tras retirar los duplicados y redundancias, quedaron 72 potencialmente relevantes. De ellos hubo dos no encontrados, referidos en la Cochrane Library, que forman parte de “*un capítulo de libro*” uno de 2004⁸⁰ y otro de 2006⁸¹. De los 70 restantes:

- 23 se excluyeron tras leerlos a texto completo porque no cumplían los criterios de inclusión.
- De los 47 que cumplían los criterios:
 - 14 han sido excluidos (ver Anexo II).
 - 33 se han incluido.

La Figura 5 muestra el flujo del proceso de selección.

Figura 5. Flujo de selección de estudios



Como muestra la Figura previa, los estudios incluidos se distribuyen en tres grandes grupos:

1. Estudios que comparan metformina con placebo;
2. Estudios que comparan metformina con anticonceptivos orales;
3. Estudios que comparan el tratamiento combinado de metformina y anticonceptivos orales con anticonceptivos orales.

La distribución geográfica de los estudios incluidos así como su referencia general se muestran en la Figura 6 y en la Tabla 9 respectivamente, mientras que los detalles completos de cada uno de ellos pueden verse en el Anexo III (Tablas de Evidencia).

Figura 6. Distribución geográfica de los estudios incluidos por grupo de comparación



6.2 Descripción de los estudios incluidos

Tabla 9. Estudios incluidos según la comparación terapéutica realizada

METFORMINA vs. PLACEBO	
Estudio	N (nº de casos)
Moggetti 2000 (Italia)	23
Pasquali 2002 (Italia)	20
Ng 2001 (China)	20
Chou 2002 (Brasil)	32
Fleming 2002 (Gran Bretaña)	94
Maciel 2004 (Brasil)	34
Baillargeon 2004 (Venezuela)	64
Hoeger 2004 (EEUU)	18
Önalán 2005 (Turquía)	139
Eisenhardt 2006 (Alemania)	45
Bridger 2006 (Canadá)	22
Lord 2006 (Gran Bretaña)	44
Tang 2006 (Gran Bretaña)	143
Karimzadeh 2007 (Irán)	200
Palomba 2007 (Italia)	30
Hoeger 2008 (EEUU)	21
Fux Otta 2009 (Argentina)	30
METFORMINA vs. ANTICONCEPTIVO ORAL COMBINADO(ACO)	
Estudio	N(nº de casos)
Morin Papunen 2000 (Finlandia)	32
Morin Papunen 2003 (Finlandia)	20
Harborne 2003 (Gran Bretaña)	52
Rautio 2005 (Finlandia)	52
Allen 2005 ((EEUU)	35
Luque Ramírez 2007 (España)	34
Hoeger 2008b (EEUU)	21
Ozgurtas 2008 (Turquía)	44
Hutchison 2008 (Australia)	38
Wu 2008 (China)	40
Cetinkalp 2009 (Turquía)	80
METFORMINA+ACO vs. ACO	
Estudio	N (nº de casos)
Elter 2002 (Turquía)	40
Cibula 2005 (República Checa)	30
Lv L 2005 (China)	50
Wu 2008 (China)	40
Bilgir 2009 (Turquía)	40

6.2.1 Estudios que comparan metformina (MET) frente a placebo (PCB)

Se identificaron 17 estudios (ver características individuales en [Anexo III](#)) que incluyen 979 pacientes y que en todos los casos cumplían con los criterios de Rotterdam para el diagnóstico de SOP. Como muestra la Tabla previa, los estudios publicados entre 2000 y 2009, muestran una amplia distribución geográfica. En 5 de ellos^{64,84,86,91,95,96}, la edad media de las pacientes fue inferior a 25 años siendo incluso en el estudio de Bridger⁹¹ inferior a 17 años (adolescentes). En varios de los estudios se trata de pacientes delgadas^{83,87,95}, en otros presentaban sobrepeso^{84,86,90,94} e incluso algunos de los estudios mezclan pacientes con IMC inferior y superior a 25 e incluso 30^{86,89}. En dos de los estudios^{82,84} destacan unos niveles de insulina claramente elevados. No hubo diferencias en las características basales de los grupos comparados excepto en el estudio de Moghetti⁶⁴ (el grupo PCB tenía >IMC); Lord⁹² (la PAS era significativamente mayor en el grupo PCB) y Baillargeon⁸⁷ (Glucosa en ayunas e índice G/I eran más altas en el grupo MET).

Respecto al tratamiento varios estudios^{82,93,97} suministraron durante el período de seguimiento dietas complementarias. Las dosis de tratamiento de MET estuvieron entre 1500-1700 mg/d y el tiempo de seguimiento fue de 3 a 12 meses. Hubo información del cálculo del tamaño muestral en los estudios de Fleming, Lord, Ng y Baillargeon. Los estudios de Fleming, Önalán y Tang, describen la existencia de abandonos por efectos secundarios al tratamiento.

Moghetti⁶⁴ valora los efectos de MET sobre las características clínicas, el perfil metabólico y endocrino, y la sensibilidad a la insulina en pacientes con SOP. Es un estudio doble ciego controlado con placebo, seguido de otro abierto cuyos objetivos son la ovulación y los cambios en el ciclo menstrual (no incluido en la revisión). Los resultados del trabajo concluyen que el tratamiento con MET mejora la hiperinsulinemia y la hiperandrogenemia, independientemente de los cambios en el peso, así como el ciclo menstrual.

Pasquali⁸² estudia el efecto del tratamiento a largo plazo con MET y dieta hipocalórica frente a PCB sobre la distribución grasa y los niveles de andrógenos e insulina en mujeres con obesidad troncular y SOP y lo compara con un grupo control sin SOP. Concluye que el tratamiento con MET asociado a dieta hipocalórica reduce el peso y la grasa abdominal y disminuye los niveles de insulina y testosterona frente a placebo. Los efectos sobre el peso y la insulina son similares en el grupo control de obesas en quienes se observa mayor reducción de la grasa subcutánea abdominal e incremento de las concentraciones de SHBG. Parece pues, que la hiperinsulinemia y la grasa abdominal pueden tener efectos complementarios en la patogenia del SOP.

El estudio de Ng⁸³ acerca de los efectos de la MET en la ovulación y en los perfiles metabólicos y hormonales en las mujeres con SOP y resistencia a clomifeno, no demuestra mejores ratios en la ovulación a pesar de la disminución con el fármaco del IMC y de la testosterona.

Chou⁸⁴ analiza parámetros clínicos, metabólicos y endocrinos en respuesta a MET en mujeres obesas con SOP. Concluye que las pacientes con SOP pueden beneficiarse del uso de MET mediante la reducción de la hiperandrogenemia, el colesterol total y la regulación de los ciclos menstruales.

Fleming⁸⁵ en su estudio sobre la función ovárica y los factores metabólicos en mujeres con SOP señala que el tratamiento con MET prolongado mejora los factores de riesgo cardiovascular.

En el estudio de Maciel⁸⁶ el objetivo es determinar los efectos clínicos, hormonales y bioquímicos de la terapia con MET en obesas y no obesas con SOP. En las pacientes no obesas disminuye la concentración de insulina, la testosterona total, la libre y la androstendiona con MET mientras que en las obesas sólo mejoran los niveles de testosterona libre.

El estudio de Baillargeon⁸⁷ sobre los efectos de la MET en mujeres no obesas con SOP e índices normales de sensibilidad a la insulina indica que el fármaco incrementa la ovulación y mejora la hiperandrogenemia en este grupo de pacientes.

El estudio de Hoeger de 2004⁸⁸ es un ensayo en mujeres con sobrepeso sobre los efectos de la MET asociado a cambios en los estilos de vida para mejorar la ovulación y las concentraciones de andrógenos. Es un estudio piloto y en él se concluye que la disminución del IMC (factor principal para la restauración de la ovulación) ocurre en mayor medida con la terapia combinada.

Önalán⁸⁹ se pregunta sobre en quienes son mayores los beneficios de la terapia con MET, si en pacientes obesas o delgadas, en hiperinsulinémicas o en normoinsulinémicas. En sus resultados observa una disminución significativa del índice cintura cadera en las normoinsulinémicas con sobrepeso tratadas con MET, la duración de los ciclos menstruales mejora en las obesas normoinsulinémicas y el hirsutismo en las hiperinsulinémicas delgadas. Concluye que los resultados clínicos de la terapia con MET pueden ser categorizados en base al IMC y a los niveles de insulina de las pacientes con SOP.

En el estudio de Eisenhardt⁹⁰ se pretende evaluar los efectos tempranos del tratamiento con MET y el papel de la RI sobre la eficacia del fármaco. Se concluye que la RI parece ser un predictor basal de la eficacia del tratamiento con MET en mujeres con SOP.

En el estudio de Bridger⁹¹ sobre tratamiento con MET en adolescentes con SOP, en el que se dan consejos de vida saludable sin dieta específica añadidos al tratamiento, los autores concluyen que MET disminuye significativamente los niveles de testosterona total y mejora el HDL colesterol sin alterar los niveles de insulina ni el peso.

El objetivo del estudio de Lord⁹² es establecer si MET reduce la grasa visceral y mejora otros parámetros metabólicos en pacientes con SOP. Concluye que si bien se produce un efecto beneficioso sobre los lípidos con el tratamiento con MET no hay efectos significativos sobre la reducción de la grasa visceral.

En el ECA de Tang⁹³ se valora el efecto de MET en combinación con modificación de los estilos de vida en obesas con SOP. Las conclusiones del mismo son que MET no mejora la pérdida de peso o la frecuencia menstrual en obesas con SOP. La pérdida de peso por sí sola, a través de cambios en los estilos de vida mejora la frecuencia menstrual.

Karimzadeh⁹⁴ estudia el efecto de MET sobre el perfil lipídico, la RI, el IMC y la ovulación. Concluye que el tratamiento durante 3 meses incrementa la ovulación y disminuye la resistencia a la insulina y produce cambios sobre el perfil lipídico.

El estudio de Palomba⁹⁵ se titula “sensibilidad a la insulina después de la suspensión de MET en mujeres delgadas con SOP”. Aunque éste es el objetivo del estudio, durante 12 meses antes de la suspensión se da tratamiento con MET frente a PCB a pacientes con SOP mejorando la sensibilidad a la insulina. Sin embargo, parece que los efectos desaparecen al suspender el tratamiento.

En el estudio de Fux Otta⁹⁷ se evalúan los efectos de la MET asociada a dieta y ejercicio. Se concluye que el fármaco tiene un efecto aditivo sobre la dieta y el ejercicio para mejorar el hiperandrogenismo y la resistencia a la insulina.

6.2.2 Estudios que comparan metformina (MET) y anticonceptivo oral combinado (ACO)

Se identificaron 11 estudios que incluyen 448 pacientes que, excepto en tres estudios^{98,99,101}, cumplían con los criterios de Rotterdam para el diagnóstico de SOP. Como muestra la Tabla previa, los estudios publicados entre 2000 y 2009, muestran una notable distribución geográfica. Respecto a la edad media de las pacientes en 5 estudios^{98-101,106} fue >25 años, y en dos^{96, 102} las pacientes eran adolescentes. En cuanto al IMC todas las pacientes tenían un IMC >25 excepto en dos estudios^{99,104}.

Las características basales fueron similares en el grupo tratamiento y control en todos los estudios. Hubo información del cálculo del tamaño muestral en dos estudios^{102,103}.

En cuanto al tratamiento la dosis de MET estuvo entre 1000-2000 mg/d y el ACO fue el mismo en todos los estudios excepto en Allen y Hoeger^{96,102} (ver tablas). La duración del tratamiento fue de 3 a 12 meses. El tratamiento farmacológico se complementó con dieta específica sólo en un estudio¹⁰³. En cuanto a los abandonos por efectos secundarios a la medicación se produjeron en todos los estudios excepto en cuatro^{102, 104,105,107}.

En Morin Papunen [98] se valoran los efectos metabólicos y endocrinos de MET frente a ACO en pacientes obesas con SOP. El estudio concluye que MET por medio de su efecto sobre el tejido adiposo disminuye la hiperinsulinemia y mejora el patrón menstrual y, por tanto, es una alternativa útil para mujeres obesas con SOP y anovulación. A pesar del ligero empeoramiento de la tolerancia a la glucosa con el ACO, éste es un tratamiento eficiente para mujeres con hiperandrogenismo e hirsutismo.

Morin Papunen et al. en 2003⁹⁹ presenta similar objetivo pero en mujeres con SOP no obesas. La conclusión de este estudio es que el ACO parece ser una terapia eficiente para los síntomas de hiperandrogenismo asociados al SOP pero los posibles efectos negativos sobre el metabolismo de la insulina y la glucosa también tienen que ser tenidos en cuenta. La MET mejora el hiperandrogenismo, el hiperinsulinismo y los ciclos menstruales y puede ser beneficiosa en pacientes no obesas con anovulación.

El estudio de Rautio¹⁰¹ que toma a las pacientes de los 2 estudios previos, concluye que MET tiene efectos beneficiosos frente a ACO en cuanto a que mejora el perfil lipídico y la presión sanguínea y podría ser útil en cuanto a la prevención de las complicaciones cardiovasculares de estas pacientes.

Harborne¹⁰⁰ centra el estudio en el hirsutismo objetivo (según la escala de FG) y subjetivo (según una escala visual analógica autoevaluativa). El resultado muestra que MET es efectiva en el tratamiento del hirsutismo moderado y severo de las pacientes con SOP y que en algunos aspectos es más eficaz que Diane (ACO). La evaluación objetiva de la reducción del diámetro del pelo mostraba que ambos tratamientos eran eficaces en diferentes lugares anatómicos (Diane fue responsable de la supresión de la actividad androgénica en contraste con MET que produjo cambios insignificantes a este nivel pero en cambio redujo los marcadores de RI mejorando el hirsutismo por esta vía).

Allen¹⁰² evalúa el tratamiento con MET frente a ACO en adolescentes con SOP y concluye que los beneficios son similares en cuanto a reducción de niveles androgénicos, la pérdida de peso y el incremento de la sensibilidad a la insulina y por tanto la elección de tratamiento a largo plazo va a depender de los objetivos terapéuticos, la adherencia al tratamiento y el perfil de seguridad.

En cuanto a Luque-Ramírez¹⁰³ en su estudio se valora el efecto de MET frente a ACO en cuanto a los factores de riesgo cardiovascular. En las conclusiones del estudio se señala que Diane parece ser superior a MET en el control del hiperandrogenismo y en la restauración de la regularidad menstrual en pacientes con SOP y no está asociado con un empeoramiento relevante del perfil metabólico y del riesgo cardiovascular.

En el estudio de Hoeger⁹⁶ sobre el impacto de la MET, los ACO y la modificación de los estilos de vida sobre las adolescentes con SOP se concluye que los ACO reducen los andrógenos e incrementan la SHBG.

En el estudio de Ozgurtas¹⁰⁴ se concluye que tanto MET como ACO, mejora los niveles de ADMA (marcador de riesgo cardiovascular) en mujeres delgadas

En el estudio de Hutchison¹⁰⁵ se mide el RBP4 (transportador de la vitamina A) como supuesto marcador de la resistencia insulínica en mujeres con SOP y sobrepeso. Concluye que este marcador se correlaciona bien con los niveles lipídicos pero no con los marcadores de resistencia insulínica. Este parámetro no cambia cuando la RI baja con MET o sube con ACO.

En el estudio de Cetinkalp¹⁰⁷ que compara los efectos de MET frente a ACO en mujeres delgadas con SOP se concluye que ACO es más efectiva que MET para mejorar los desarreglos menstruales y disminuir los niveles de testosterona libre. Sin embargo, MET es más efectiva para disminuir los niveles de insulina que los ACO.

6.2.3 Estudios que comparan la asociación de MET y ACO frente a ACO

Se identificaron sólo 5 estudios. Los estudios publicados entre 2002 y 2009 incluyen 200 pacientes que cumplían con la definición de SOP propuesta en Rotterdam. La edad de las pacientes era < 25 años en Cibula, Elter y Lv L y alrededor de 25 en los otros 2 estudios. El IMC era < 25 en los 3 reseñados anteriormente y en Bilgir era > 25. Wu contaba con pacientes con IMC <25 y > 25. Las características basales eran similares en el grupo tratamiento y control excepto en el estudio de Cibula en el que el índice de andrógenos libres (FAI) era significativamente mayor en el grupo tratamiento. Sólo hubo información del cálculo del tamaño muestral en el estudio de Elter.

Respecto a la dosis de MET estuvo entre 500 y 1700 mg/d. El ACO más utilizado fue Diane. La duración del tratamiento osciló entre 3 y 6 meses. No se añadió dieta en ninguno de los estudios. Sólo se reportaron retiradas por efectos secundarios en dos estudios^{106,109}.

En el estudio de Elter¹⁰⁸ sobre los efectos metabólicos, clínicos y endocrinos de añadir MET al tratamiento anticonceptivo, se concluye que la biguanida puede mejorar la sensibilidad a la insulina y suprimir la hiperandrogenemia en mujeres no obesas con SOP.

En el estudio de Cibula¹⁰⁹ se concluye que añadir MET al tratamiento anticonceptivo potencia los efectos de este último disminuyendo aún más los niveles de andrógenos

libres pero no añade mejoría en cuanto al perfil lipídico, el SHBG, la sensibilidad a la insulina o la testosterona total. Según señala, los datos disponibles no ofrecen suficiente evidencia para aconsejar el tratamiento combinado.

En el estudio de Lv L¹¹⁰, cuyo objetivo es el mismo que en los estudios anteriores, se observa que el tratamiento combinado mejora el IMC y el cociente cintura cadera significativamente y también la hiperinsulinemia ya que suprime el hiperandrogenismo.

En el estudio de Wu¹⁰⁶ se trata de comparar los efectos de MET y ACO sobre los factores clínicos, metabólicos y endocrinos en las mujeres con SOP. Se concluye que el tratamiento combinado resulta más efectivo para suprimir la hiperandrogenemia en mujeres tanto obesas como no obesas que la MET sola y puede reducir los niveles de insulina más que los ACO.

En el estudio de Bilgir¹¹¹ se pretende ver si la MET combinada con ACO o el ACO solo tienen algún efecto sobre el incremento de los marcadores de adhesión molecular (predictores de enfermedad coronaria) en mujeres con SOP. Concluye que el tratamiento combinado reduce los niveles de estos marcadores comparado con ACO.

6.3 Análisis de la calidad metodológica y el riesgo de sesgo

Se contactó con 16 autores para pedir aclaraciones sobre la metodología aplicada para valorar el riesgo de sesgo. Seis de ellos contestaron^{83,84,96,102,105,107}.

Los resultados de la evaluación del riesgo de sesgo se muestran en el [Anexo IV](#)

De los 17 estudios que compararon MET frente a PCB la generación de la secuencia de asignación es adecuada en 15 de ellos mientras que en 2^{64,96} es incierta. La ocultación de la asignación es adecuada en 11 de ellos e incierta en 6^{64,82,84,89,91,96}. Todos tuvieron un cegamiento adecuado. En cuanto a los datos incompletos de las variables de resultado la mayoría fueron calificados como inadecuados (12) por el número de pérdidas o bien porque el análisis no se hizo por intención de tratar. En el de Moguetti⁶⁴ el resultado fue incierto porque no constaban las pérdidas y en el de Eisenhardt⁹⁰ porque si bien se especificó análisis por intención de tratar en la mejora del ciclo menstrual, no se supo nada acerca del análisis del resto de variables. Respecto a la descripción selectiva de los resultados todas fueron adecuadas excepto 4^{85,88,94,95} porque no estaban descritos los resultados de todas las variables preespecificadas o bien el protocolo no estaba disponible.

De los 11 estudios que compararon MET versus ACO la generación de la secuencia de asignación es adecuada en 6 de ellos. En los otros 5^{98,99,101,104,107} es incierta. La ocultación de la asignación es adecuada únicamente en 4 estudios^{100,102,103,105} y en el resto es incierta. Respecto al cegamiento todos se valoraron como inciertos excepto los estudios de Allen, Luque Ramírez y Hutchison en los que se explicitaba que no se hizo enmascaramiento. En cuanto a los datos incompletos de las variables de resultado únicamente Luque Ramírez¹⁰³ manifestó que había hecho el análisis por intención de tratar; dos estudios^{105,107} fueron valorados como adecuados porque no tuvieron pérdidas y el resto fueron inadecuados. En cuanto a la descripción selectiva de los resultados todos fueron juzgados como adecuados excepto el de Ozgurtas¹⁰⁴ que se valoró como incierto y el de Harborne¹⁰⁰ que resultó inadecuado por no presentarse resultados de todas las variables preespecificadas.

Respecto a los 5 estudios que compararon MET+ACO frente a ACO la generación de la secuencia fue adecuada en 3 de ellos e incierta en dos^{110,111}. Todos tuvieron una

ocultación de la asignación no clara. Sólo hubo cegamiento adecuado en dos^{106,108} y en el resto fue calificado de incierto. Respecto a los datos incompletos de las variables de resultado los estudios de Elter y Bilgir resultaron adecuados y Lv incierto; Cibula y Wu a fueron considerados como inadecuados porque el análisis se hizo por protocolo y en el último además, las pérdidas fueron asimétricas en los brazos de tratamiento. En cuanto al último ítem el de Cibula fue calificado como inadecuado porque faltaron datos de las variables preespecificadas y en Lv y Bilgir no hubo información suficiente por lo que fueron juzgados como inciertos.

Ver tabla de evaluación del riesgo de sesgo por estudio en el [Anexo I](#) y el gráfico de riesgo incluyendo todos los estudios del [Anexo III](#).

6.4 Análisis de resultados

De los análisis primarios realizados (ver resumen de resultados [Anexo V](#)) se valoró el grado de inconsistencia estadística y en aquellos en los que se pudo se hizo análisis por subgrupos para intentar explicar la heterogeneidad.

Los gráficos para valorar el sesgo de publicación se pueden ver en el [Anexo IV](#).

6.4.1 Análisis de los estudios que comparan Metformina y Placebo

No se pudieron incluir en el análisis los resultados de los estudios de Ng, Fleming ni Eisenhardt^{82, 85,90} porque los datos se suministraron en media e Intervalo de Confianza. Önalán⁸⁹ presentaba datos discrepantes y se decidió no incluirlo.

EFICACIA

A. Medidas de resultado clínicas

1. IMC. El meta-análisis practicado con 12 estudios y 522 participantes no mostró diferencias estadísticamente significativas entre las dos intervenciones [DPM: -0.08 (IC95%: - 0.33, 0.17), I² 0%]. Al hacer análisis de subgrupos, el resultado fue significativo a favor de MET [DPM:-0.93 (IC95%:-1.83, -0.03), I²0%] en el grupo de mujeres con sobrepeso-obesidad. No se detectó la presencia de sesgo de publicación.
2. Diagnóstico de síndrome metabólico. No se encontraron estudios que informaran esta medida de resultado.
3. Enfermedad cardiovascular. No se encontraron estudios que analizasen esta medida de resultado.
4. Diagnóstico de DM II. Un estudio informó del diagnóstico de DM en el test de tolerancia oral antes del tratamiento (dos casos en el grupo MET en⁸⁸).
5. Perímetro abdominal. El meta-análisis practicado con 4 estudios y 187 participantes no mostró diferencias estadísticamente significativas de MET frente a PCB [DPM: 0.08 (IC95%:-3.74, 3.90), I² 0%].
6. Cociente cintura cadera. El meta-análisis practicado con 5 estudios y 252 participantes, con un grado de inconsistencia leve (I² 39%) no mostró diferencias estadísticamente significativas en el índice cintura cadera entre los grupos [DPM: -0.01(IC95%:-0.03, 0.01)]. No se pudo hacer análisis por subgrupos puesto que sólo un estudio incluía pacientes con IMC< 25.
7. PAS. El meta-análisis con 7 estudios y 278 participantes y un grado de inconsistencia leve-moderada (I² de 44%) no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los brazos de tratamiento [DPM:-3.28 (IC95%:-6.87, 0.32)].

No se pudo realizar análisis por subgrupos puesto que sólo un estudio incluía pacientes con $IMC < 25$. No se detectó la presencia de sesgo de publicación.

8. PAD. El meta-análisis con 8 estudios y 308 participantes presentó un grado de inconsistencia leve (I^2 11%) y no se demostraron diferencias estadísticamente significativas en la PAD entre los dos grupos analizados [DPM: -0.13 (IC95%: -1.84, 1.58)]. No hubo sesgo de publicación.
9. Hirsutismo. El meta-análisis practicado con 6 estudios y 119 participantes tuvo una inconsistencia moderada (I^2 de 51%) mostrando diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones de FG a favor de MET [DPM:-2.60 (IC95%:-5.6, -0.14)]. Este hecho pudo deberse al estudio de Palomba (mujeres delgadas) donde la MET mejoró claramente dichas puntuaciones. No se detectó la presencia de sesgo de publicación.
10. Mejoría del patrón menstrual. El meta-análisis sobre el número de pacientes que recuperaron la menstruación, con 4 estudios y 197 participantes, no mostró diferencias estadísticamente significativas entre MET y PCB [OR:4.74 (IC95% (0.93, 24.24)] observándose además una elevada inconsistencia entre los estudios (I^2 de 72.2%). No se pudo realizar análisis de subgrupos ya que todos los estudios eran de pacientes con $IMC > 25$. No se identificaron razones claras que pudieran justificar la heterogeneidad de los resultados.

B. Medidas de resultado metabólicas

1. Insulina en ayunas. El meta-análisis con 7 estudios y 146 participantes con una inconsistencia moderada (I^2 de 51%) mostró diferencias estadísticamente significativas a favor de MET [DPM:-5.10 (IC95%:-8.76, -1.43)]. No pudo realizarse análisis por subgrupos por tener todas las pacientes un $IMC > 25$. No se detectó la presencia de sesgo de publicación.
2. Glucosa en ayunas. El meta-análisis con 9 estudios y 189 participantes con un grado de inconsistencia leve (I^2 de 24) no mostró diferencias estadísticamente significativas entre MET y PCB [DPM:-0.18 (IC95%:-0.36, 0.01)]. No se detectó la presencia de sesgo de publicación.
3. Índice Glucosa/Insulina. El meta-análisis con 4 estudios y 205 pacientes con un grado de inconsistencia leve mostró diferencias estadísticamente significativas a favor de MET [G índice con I^2 de 29%; DPM de 0.97; $p = 0.04$; IC de 95% (0.06, 0.17)]. No se pudo realizar análisis de subgrupos.
4. HOMA: El meta-análisis con 2 estudios y 60 pacientes con un grado de inconsistencia alto no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos [I^2 de 80%; DPM de -0.46; $p = 0.58$; IC de 95% (-2.10, 1.19)]. No se pudo realizar análisis de subgrupos ni encontramos razones que justificaran la heterogeneidad de los resultados.
5. Colesterol total. El meta-análisis con 9 estudios y 429 participantes no reveló diferencias estadísticamente significativas entre MET y PCB [DPM:-0.19 (IC95%:-0.54, 0.16)] si bien el grado de inconsistencia entre los estudios es alto (I^2 de 66%). No se pudo realizar análisis por subgrupos. No encontramos razones que pudieran justificar la heterogeneidad de los resultados. No se detectó la presencia de sesgo de publicación.
6. HDL colesterol. El meta-análisis con 8 estudios y 306 participantes mostró la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en los niveles de HDL entre las dos intervenciones [DPM: 0.05 (IC95%:-0.08, 0.17), I^2 69%]. No se

pudo realizar análisis de subgrupos ni encontramos razones que pudieran justificar la heterogeneidad de los resultados. El sesgo de publicación fue aceptable.

7. LDL colesterol. El meta-análisis con 9 estudios y 333 participantes mostró que el tratamiento con MET disminuyó significativamente el LDL frente a PCB [DPM: -0.27(IC95%:-0.50, -0.03), I²33%]. No se detectó la presencia de sesgo de publicación.
8. Triglicéridos. El meta-análisis con 8 estudios y 398 participantes presentó una inconsistencia leve no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de intervención [I² de 38%; DPM:0.01(IC95%:-0.17, 0.19)]. No se pudo realizar análisis de subgrupos. No se detectó la presencia de sesgo de publicación.

C. Medidas de resultado hormonales

1. Testosterona total. El meta-análisis con 11 estudios y 373 participantes mostró, aunque con un grado de inconsistencia entre los estudios elevado (I² de 94%), un resultado estadísticamente significativo a favor de MET [DPM:-0.88 pmol/l (IC95%:-1.58, -0.19)]. Al hacer análisis por subgrupos pudimos ver que disminuyó la heterogeneidad, especialmente en aquellas pacientes con IMC <25 (I² de 6%), siendo el resultado mucho más relevante a favor de MET [DPM:-2.90 pmol/l (IC95%:-3.31, -2.48)]. No se detectó la presencia de sesgo de publicación.
2. Testosterona libre. El meta-análisis con 3 estudios y 52 participantes con una inconsistencia moderada (I² de 57%) mostró diferencias estadísticamente significativas entre las dos intervenciones [DPM:-6 (IC95%:-7.70, -4.31)]. No se pudo hacer análisis de subgrupos. No encontramos razones que justificaran la alta heterogeneidad de los resultados.
3. SHBG. El meta-análisis con 9 estudios y 215 participantes con un grado de inconsistencia moderado-alto (I² de 73%) no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento [DEM:0.06 (IC95%:-0.51, 0.62)]. Al hacer análisis por subgrupos persistió la heterogeneidad. No se detectó la presencia de sesgo de publicación.
4. FAI. El meta-análisis con 4 estudios y 87 participantes presentó un alto grado de inconsistencia (I² de 97%) y no mostró diferencias estadísticamente significativas entre las dos intervenciones [DPM:-8.17 (IC95%:-19.37, 3.04)]. No se pudo realizar análisis de subgrupos.

Análisis de Sensibilidad basado en la Calidad Metodológica

Al practicar análisis de sensibilidad, incluyendo únicamente los estudios con generación de la secuencia y ocultación de la asignación adecuados, los resultados del IMC, insulina en ayunas y testosterona total en obesas y las puntuaciones del hirsutismo se hicieron no estadísticamente significativos. Este hecho sugiere que al incluir en el meta-análisis estudios de calidad baja y de calidad incierta se podría sobreestimar el efecto de la MET sobre estos parámetros.

SEGURIDAD

Las pérdidas por efectos adversos (considerados como graves porque obligaron a abandonar el tratamiento) fueron más frecuentes en el grupo tratado con MET y estadísticamente significativas [I² de 0%; OR de 2.59 (IC95%:1.20, 5.60)].

En cuanto al tipo de efectos adversos fueron mayoritariamente gastrointestinales. En el meta-análisis realizado con 6 estudios y 291 participantes el tratamiento con MET produjo significativamente más efectos adversos gastrointestinales que el PCB [I² de 30%; OR:10.43 (IC95%:3.60, 30.24)].

6.4.2 Análisis de resultados de los estudios que comparan MET y ACO

Se decidió no incluir en el análisis los datos del estudio de Harborne¹⁰⁰ porque eran aportados con intervalos de confianza ni los de Cetinkalp¹⁰⁷ porque no quedaba claro si la dispersión estaba medida en DS o ES.

EFICACIA

A. Medidas de resultado clínicas

1. Diagnóstico de DM II. Un estudio informó de diagnóstico de DM en el test de tolerancia oral antes del tratamiento (dos casos en el grupo MET y uno en el grupo ACO).
2. Diagnóstico de síndrome metabólico. No se identificaron ensayos que compararan MET versus ACO e informaran esta medida de resultado.
3. Enfermedad cardiovascular. No se identificaron ensayos que compararan MET versus ACO e informaran esta medida de resultado.
4. IMC. El meta-análisis con 9 estudios y 232 participantes con una inconsistencia moderada demostró diferencias estadísticamente significativas entre los dos tratamientos [I² de 63%; DPM de -1.52; P= 0.03; IC de 95% (-2.85, -0.18)]. Al hacer análisis de subgrupos encontramos, que en las pacientes con IMC <25, mejoró la consistencia [I² de 0%; DPM de -0.93; p= 0.002; IC de 95% (-1.53, -0.33)]. El tratamiento con MET disminuyó en media el IMC en 0.93 kg/m² respecto al tratamiento con ACO en las pacientes delgadas. No se detectó la presencia de sesgo de publicación.
5. Hirsutismo. El meta-análisis con 6 estudios y 122 participantes resultó en el límite de la significación estadística con una tendencia favorable a ACO [I² de 0%; DPM de 0.84; p= 0.05; IC de 95% (-0.00, 1.67)]. No se detectó la presencia de sesgo de publicación.
6. Mejoría del patrón menstrual. Tres ensayos con 53 pacientes informaron de la mejoría del patrón menstrual en cuanto a recuperación de las menstruaciones. El tratamiento con MET fue significativamente menos eficaz que el tratamiento con ACO [I² de 0%; OR de 0.04; p=0.0004; IC de 95%(0.01, 0.23)] para mejorar el patrón menstrual.
7. Perímetro abdominal. El meta-análisis con 3 estudios y 88 participantes no mostró diferencias estadísticamente significativas entre las 2 intervenciones [I² de 0%; DPM de 4.13; p= 0.20; IC de 95% (-2.15, 10.42)].
8. Cociente cintura cadera. El meta-análisis con 7 estudios y 185 participantes no mostró diferencias estadísticamente significativas entre las 2 intervenciones [I² de 55%; DPM de -0.01; p= 0.20; IC de 95% (-0.03, 0.01)]. Al hacer análisis de subgrupos mejoró la inconsistencia en las pacientes delgadas haciéndose el resultado significativo a favor de MET [I² de 0%; DPM de -0.01; p= 0.0007; IC de 95% (-0.02, 0.00)]. No se detectó la presencia de sesgo de publicación.
9. PAS. Solo hubo un ECA con 16 pacientes que comparara MET versus ACO e informara de esta medida de resultado (Hoeger 2b) y en él no se encontraron

diferencias estadísticamente significativas entre los dos tratamientos [DPM de -1.40; $p=0.81$; IC de 95% (-12.87, 10.07)].

10. PAD. Solo hubo un ECA que comparara MET versus ACO e informara de esta medida de resultado⁹⁶ y en él no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos tratamientos [DPM de -5.10; $p=0.24$; IC de 95% (-13.69, 3.49)].

B. Medidas de resultado metabólicas

1. Insulina en ayunas. El meta-análisis con 8 estudios y 191 participantes mostró diferencias estadísticamente significativas a favor de MET [I^2 de 0%; DPM de -3.70; $p<0.00001$; IC de 95% (-5.27, -2.14)]. La MET fue más eficaz que el ACO para disminuir los niveles de insulina. No se detectó la presencia de sesgo de publicación.
2. Glucosa en ayunas. El meta-análisis con 5 estudios y 123 participantes no mostró diferencias estadísticamente significativas entre las dos intervenciones [I^2 de 50%; DPM de -0.01; $p=0.09$; IC de 95% (-0.26, 0.23)]. No se pudo hacer análisis de subgrupos y no encontramos razones que explicaran esta heterogeneidad. No se detectó la presencia de sesgo de publicación.
3. Colesterol total. El meta-análisis con 6 estudios y 185 participantes presentó una inconsistencia moderada aunque el resultado fue estadísticamente significativo a favor de MET [I^2 de 51%; DPM de -0.47, $p=0.009$; IC de 95% (-0.82, -0.12)]. No se pudo hacer análisis de subgrupos ni encontramos razones que explicaran la heterogeneidad.
4. HDL colesterol. El meta-análisis con 6 estudios y 185 participantes mostró diferencias estadísticamente significativas a favor de MET [I^2 de 0%; DPM de -0.12; $p=0.002$; IC de 95% (-0.20, -0.04)].
5. LDL colesterol. El meta-análisis con 6 estudios y 185 participantes no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos y tuvo una inconsistencia moderada [I^2 de 60; DPM de -0.17; $p=0.37$; IC de 95% (-0.53, 0.20)]. No pudimos hacer análisis de subgrupos y no fuimos capaces de explicar esta heterogeneidad.
6. Triglicéridos. El meta-análisis con 6 estudios y 185 participantes tuvo una inconsistencia moderada encontrando diferencias estadísticamente significativas a favor de MET [I^2 de 48%; DPM de -0.38; $p=0.0006$; IC de 95% (-0.60, -0.16)]. Aunque no se pudo hacer análisis de subgrupos pues había un estudio en el que había pacientes con diferentes IMC¹⁰¹, la heterogeneidad podría justificarse por el estudio de Ozgurtas¹⁰⁴ (pacientes delgadas).
7. Índice Glucosa/Insulina. El meta-análisis con 3 estudios y 68 participantes no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos y tuvo una inconsistencia moderada [I^2 de 61; DPM de 1.04; $p=0.10$; IC de 95% (-0.20, 0.28)]. No pudimos hacer análisis de subgrupos y no fuimos capaces de explicar esta heterogeneidad.
8. HOMA. El meta-análisis con 2 estudios y 79 participantes estuvo en el límite de la significación estadística con una tendencia favorable a MET [I^2 de 0%; DPM de -0.20; $p=0.05$; IC de 95% (-0.40, 0.00)].

C. Medidas de resultado hormonales

1. Testosterona total. En el meta-análisis con 8 estudios y 198 participantes el ACO se mostró más eficaz para disminuir los niveles de testosterona total que MET aunque la inconsistencia fue moderada [I^2 de 58%; DPM de 0.47; $p=0.002$; IC de 95% (0.17, 0.77)]. Cuando se hizo análisis de subgrupos mejoró la inconsistencia en las no delgadas [I^2 de 0%; DPM de 0.42; $p=0.002$; IC de 95% (0.15, 0.70)]. No se detectó la presencia de sesgo de publicación.
2. Testosterona libre. En el meta-análisis con 3 estudios y 106 participantes no hubo diferencias significativas entre las 2 intervenciones pero hubo una gran inconsistencia [I^2 de 74%; DPM de 19.97; $p=0.06$; IC de 95% (-0.68, 28.62)]. La heterogeneidad mejoró al separar el estudio de Ozgurtas (delgadas) y el resultado se hizo significativo a favor del ACO [I^2 de 0%; DPM de 22.51; $p=0.0004$; IC de 95% (10.12, 34.90)]. Por tanto en las mujeres no delgadas el ACO se mostró más eficaz significativamente para disminuir los niveles de testosterona libre.
3. SHBG. El meta-análisis con 5 estudios y 130 participantes presentó una moderada inconsistencia (I^2 de 60%) resultando la MET más eficaz para disminuir los niveles de SHBG [DPM de -113.59; $p<0.00001$; IC de 95% (-138.03, -89...)]. No mejoró la inconsistencia al hacer análisis de subgrupos por lo que no fuimos capaces de explicar esta variabilidad.
4. FAI. El meta-análisis con 4 estudios y 89 participantes presentó una gran inconsistencia (I^2 de 75%) aunque el resultado fue estadísticamente significativo a favor del ACO [DPM de 6.81; $p=0.008$; IC de 95% (2.80, 10.81)]. Cuando retiramos las pacientes delgadas del estudio la inconsistencia mejoró [I^2 de 0%; DPM de 8.81; $p=0.00001$; IC de 95% (5.78, 11.85)].

Análisis de Sensibilidad basado en la Calidad Metodológica

Al practicar análisis de sensibilidad incluyendo únicamente los estudios con generación de la secuencia y ocultación de la asignación adecuados, los resultados de la insulina en ayunas, la testosterona total, el colesterol y los triglicéridos se hicieron estadísticamente no significativos. Este hecho sugiere que al incluir estudios de calidad baja y calidad incierta se podría sobreestimar el efecto de la intervención sobre estos parámetros.

SEGURIDAD

Las pérdidas por efectos adversos (pudiéndose considerar estos graves porque obligaron a dejar el tratamiento) no fueron significativas entre los dos grupos de intervención [I^2 de 0%; OR de 0.74; $p=0.55$; IC de 95% (0.27, 2.03)].

En cuanto al tipo de efectos secundarios se presentaron:

- Gastrointestinales, que fueron significativamente más frecuentes en el grupo tratado con MET [I^2 de 0%; OR de 5.54; $p=0.002$; IC de 95% (1.85, 16.63)].
- Cefalea, más frecuentes en el grupo tratado con ACO aunque el efecto no fue significativo [I^2 de 0%; OR de 0.41; $p=0.19$; IC de 95% (0.11, 1.56)].

6.4.3 Análisis de resultados de estudios que comparan MET+ACO y ACO

EFICACIA

A. Medidas de resultado clínicas

1. Diagnóstico de DM II. No hubo ECA que compararan MET+ACO versus ACO e informaran esta medida de resultado.
2. Diagnóstico de Síndrome Metabólico. No se identificaron ensayos que compararan MET+ACO versus ACO e informaran esta medida de resultado.
3. Enfermedad cardiovascular. No se identificaron ensayos que compararan MET+ACO versus ACO e informaran esta medida de resultado.
4. IMC. El meta-análisis con 6 estudios y 193 participantes no demostró diferencias estadísticamente significativas entre los brazos de tratamiento [I^2 de 76%; DPM de -0.37; $p=0.59$; IC de 95% (-1.73, 0.99)]. Al hacer análisis por subgrupos disminuyó la heterogeneidad en el análisis de las pacientes no delgadas.
5. Hirsutismo. El meta-análisis con 3 estudios y 75 participantes con una inconsistencia moderada, no demostró diferencias estadísticamente significativas entre los brazos de tratamiento [I^2 de 40%; DPM de -0.61; $p=0.24$; IC de 95% (-1.63, 0.41)]. No se pudo realizar análisis por subgrupos.
5. Mejoría del patrón menstrual. Únicamente un estudio¹⁰⁶ analiza la recuperación de la menstruación y en él, todas las pacientes la recuperaron.
6. Perímetro abdominal. No hubo ECA que compararan MET+ACO versus ACO e informaran esta medida de resultado.
7. Cociente cintura cadera. El meta-análisis con 4 estudios y 125 participantes no demostró diferencias estadísticamente significativas entre las 2 intervenciones [I^2 de 39%; DPM de 0.00; $p=0.86$; IC de 95% (-0.02, 0.02)]. No se pudo hacer análisis de subgrupos ni explicar la heterogeneidad.
8. PAS y PAD. No hubo ECA que compararan MET+ACO versus ACO e informaran estas medidas de resultado.

B. Medidas de resultado metabólicas

1. Insulina en ayunas. El meta-análisis con 6 estudios y 193 participantes mostró diferencias estadísticamente significativas a favor de MET+ACO aunque la heterogeneidad fue moderada [I^2 de 60%; DPM de -3.84; $p=0.0007$; IC de 95% (-6.06, -1.62)]. El análisis de subgrupos no mejoró la inconsistencia. No encontramos razones que explicaran la variabilidad encontrada.
2. Glucosa en ayunas. El meta-análisis con 3 estudios y 118 participantes mostró que el tratamiento combinado de MET+ACO disminuía los niveles de glucosa en ayunas significativamente respecto al tratamiento ACO [I^2 de 0%; DPM de -0.25; $p=0.04$; IC de 95% (-0.48, -0.02)].
3. Colesterol total. El meta-análisis con 4 estudios, 158 participantes y con I^2 de 0% no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambas intervenciones [DPM de 0.08; $p=0.52$; IC de 95% (-0.16, 0.33)].
4. HDL colesterol. El meta-análisis con 4 estudios y 158 participantes no mostró diferencias estadísticamente significativas entre las intervenciones [I^2 de 0%; DPM de 0.01; $p=0.90$; IC de 95% (-0.11, 0.12)].

5. LDL colesterol. El meta-análisis con 4 estudios y 158 participantes no mostró diferencias estadísticamente significativas entre el tratamiento con MET+ACO y el tratamiento con ACO [I^2 de 0%; DPM de 0.07; $p=0.51$; IC de 95% (-0.14, 0.28)].
6. Triglicéridos. El meta-análisis con 4 estudios y 158 participantes no mostró diferencias estadísticamente significativas entre las 2 intervenciones con un grado de inconsistencia leve [I^2 de 27; DPM de -0.03; $p= 0.61$; IC de 95% (-0.17, 0.10)].
7. Índice Glucosa/Insulina. El meta-análisis con 3 estudios y 75 participantes mostró diferencias estadísticamente significativas a favor de MET+ACO ya que esta intervención aumento los niveles de dicho índice [I^2 de 0; DPM de 1.32; $p= 0.002$; IC de 95% (0.62, 2.03)].
8. HOMA. Sólo hubo un estudio con 40 pacientes que informara sobre este parámetro. El resultado fue significativo a favor de MET+ACO para disminuir los niveles del mismo ($p= 0.04$; IC de 95% (-1.16, -0.04)).

C. Medidas de resultado hormonales

1. Testosterona total. El meta-análisis con 5 estudios y 153 participantes no demostró diferencias estadísticamente significativas entre las 2 intervenciones [I^2 de 0%; DPM de -0.17; $p= 0.27$; IC de 95% (-0.47, 0.13)].
2. Testosterona libre. El meta-análisis con 2 estudios y 80 participantes no demostró diferencias estadísticamente significativas entre las 2 intervenciones [I^2 de 0%; DPM de -0.43; $p= 0.65$; IC de 95% (-2.31, 1.45)].
3. SHBG. El meta-análisis con 3 estudios y 118 participantes mostró un resultado estadísticamente significativo a favor del tratamiento combinado MET+ACO aumentando los niveles de la proteína transportadora de hormonas sexuales [I^2 de 0%; DPM de 29.64; $p<0.00001$; IC de 95% (18.40, 40.88)].
4. FAI. Un único estudio [109] con 28 participantes informó de esta medida de resultado. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos tipos de intervención [DPM de 0.9; $p= 0.76$; IC de 95% (-4.86, 6.66)].

No se pudo realizar análisis de sensibilidad por calidad metodológica ya que, aunque hubo estudios con secuencia de asignación adecuada, todos presentaron una ocultación de la misma incierta.

SEGURIDAD

Las pérdidas por efectos adversos (pudiéndose considerar estos graves porque obligaron a dejar el tratamiento) aunque no fueron significativas fueron menos acusadas en el grupo control [I^2 0%; OR de 4.18; $p=0.14$; IC de 95% (0.64, 27.30)].

Los efectos adversos registrados fueron de tipo gastrointestinal y se dieron en el grupo tratado con MET+ACO; las diferencias fueron significativas con respecto al grupo control [I^2 de 0%; OR de 8.76; $p= 0.02$; IC de 95% (1.47, 52.08)].

VII. DISCUSIÓN

Los resultados de esta revisión proceden del análisis de 33 ensayos clínicos aleatorizados de adecuada calidad metodológica y que contienen datos de 1627 pacientes con SOP.

Nuestros datos muestran que, frente a placebo, metformina produce un descenso del IMC en mujeres con sobrepeso (IMC>25) que si bien es significativo desde el punto de vista estadístico parece ser tan sólo de limitada relevancia clínica dados el valor e intervalo de confianza del resultado combinado [DPM: -0.93 (IC95%:-1.83, -0.03)] I²33%. Estos resultados son concordantes con los de estudios previos⁷⁴. No se observaron, por otro lado, diferencias significativas entre los efectos de metformina y placebo respecto al resto de parámetros clínicos.

Asimismo nuestros resultados muestran que metformina logra una discreta mejora en el patrón de resistencia insulínica. Así, si bien metformina produce una disminución significativa de los niveles basales de insulina el resultado muestra un amplio intervalo de confianza (IC95%: -8.76, -1.43) y se observa una moderada inconsistencia entre los estudios publicados lo que determina que deba procederse con cautela al interpretar el significado clínico de tal reducción. La reducción en los niveles de insulina no acompañada de cambios en la glucemia basal supone un aumento en el cociente glucosa/insulina cuyo significado clínico no podemos afirmar. También disminuyeron los niveles de LDL aunque el resultado parece poco relevante clínicamente. No hubo, por otro lado, diferencias significativas respecto al resto de parámetros metabólicos.

Respecto a los parámetros hormonales tampoco se observan claros datos de eficacia de metformina. El único parámetro que muestra una reducción significativa es la testosterona libre pero si bien la diferencia es significativa desde el punto de vista estadístico la literatura presenta un notable grado de heterogeneidad.

Por otro lado, aunque metformina mejoró el grado de hirsutismo el resultado debe interpretarse con cautela desde el punto de vista clínico dada la inconsistencia observada entre los estudios y el amplio intervalo de confianza del valor global obtenido. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el resto de variables analizadas.

Además, tal como se señala en el apartado de resultados debe tenerse en cuenta que el análisis de las variables previamente descritas en función de la calidad metodológicas de los estudios sugiere con claridad que al incluir estudios de calidad moderada e incierta se puede sobrestimar el efecto de la intervención sobre parámetros clínicos, metabólicos y hormonales como el IMC, insulina en ayunas, testosterona total en obesas e hirsutismo.

En cuanto a la seguridad, los resultados de este meta-análisis indican que los efectos adversos y los abandonos de estudio debido a ellos fueron como media 2.59 veces superiores en las pacientes tratadas con metformina que en las que recibieron placebo. En consonancia con lo previamente descrito en la literatura, los efectos

adversos debidos al fármaco fueron mayoritariamente gastrointestinales y el análisis combinado de los estudios incluidos nos muestra que metformina produjo 10 veces más efectos adversos gastrointestinales que el placebo.

Lamentablemente la ausencia de resultados sobre el desarrollo de síndrome metabólico y la aparición de eventos cardiovasculares nos ha impedido analizar tales variables.

Comparado con anticonceptivos orales, tampoco se ha localizado ningún estudio que aporte resultados válidos sobre el desarrollo de síndrome metabólico ni de eventos cardiovasculares. Sobre el resto de variables de eficacia el tratamiento con metformina mejoró el IMC y el CCC en las pacientes delgada frente a ACO pero parece dudosa la relevancia clínica de ambos resultados puesto que se trata de pacientes delgadas. Sobre los parámetros metabólicos las mejoras observadas aunque significativas inicialmente debe tenerse en cuenta que el análisis en función de la calidad metodológicas de los estudios sugiere con claridad que al incluir estudios de calidad moderada e incierta se puede sobreestimar el efecto de la intervención sobre los niveles de insulina en ayunas, colesterol, triglicéridos.

Por el contrario, metformina fue inferior a ACO en la mejora del patrón menstrual y los andrógenos circulantes en las pacientes con sobrepeso (IMC>25) lo que coincide con los resultados obtenidos por Costello⁷². También en concordancia con dicha revisión sistemática, no observamos diferencias significativas entre metformina y ACO en el tratamiento del hirsutismo.

No se observaron diferencias significativas en cuanto a las pérdidas por efectos adversos, pero el grupo tratado con metformina mostró una frecuencia de trastornos digestivos estadísticamente superior [OR:5.54 (IC95%:1.85,16.63), I²0%].

Tampoco ninguno de los estudios en los que se compara el tratamiento combinado de metformina con ACO frente a ACO, aporta resultados sobre DM, SM, presión arterial o enfermedad cardiovascular. No se observaron diferencias entre los grupos de tratamiento sobre los parámetros clínicos evaluados y sobre los restantes tan sólo se encontraron en los niveles de SHBG y de insulina en ayunas, en ambos casos favorables a metformina y ACO. Sin embargo, en este grupo también se observa una disminución de la glucemia basal y un aumento en el índice G/I.

Respecto a la seguridad, aunque no hubo pérdidas por efectos adversos, los trastornos gastrointestinales fueron significativamente superiores en el grupo de tratamiento combinado [OR:8.76 (IC95%:1.47, 52.08), I²0%].

Limitaciones de la revisión e implicaciones para la investigación

Los estudios incluidos en esta revisión cuentan con un número pequeño de pacientes y además han tenido un período de seguimiento relativamente corto por lo que extraer conclusiones de los resultados obtenidos es complicado.

Para valorar la seguridad de las intervenciones consideradas en esta revisión debería haberse considerado, además de la información ofrecida por los ECA, la aportada por otro tipo de diseños, como estudios de cohortes o estudios de casos y controles. El ensayo clínico, si bien representa el diseño de elección para determinar la eficacia de las intervenciones sanitarias, presenta ciertas limitaciones en la evaluación de su seguridad. Las principales limitaciones son su reducido tamaño muestral y su corto período de seguimiento. No obstante, el hecho de pretender

identificar estudios no aleatorizados para esta revisión hubiera supuesto un considerable aumento en los recursos necesarios para realizarla, fuera del alcance del equipo investigador. Por otro lado, no se consultaron fuentes que permitieran identificar estudios no publicados. Este hecho podría haber generado un sesgo en los resultados de la revisión, al no haber considerado los resultados de los estudios no difundidos por las vías habituales.

La realización de pruebas estadísticas para detectar la heterogeneidad estadística es una herramienta útil pero que presenta sus limitaciones. Cuando el número de estudios incluidos en el meta-análisis es bajo, la inconsistencia generalmente es baja por la poca potencia de los estudios y cuando el número de estudios es alto, como en el caso de la intervención MET frente a PCB (17 estudios) la heterogeneidad generalmente es alta. Estas limitaciones deberían tenerse en cuenta al interpretar los resultados del meta-análisis.

Es ineludible realizar estudios de adecuada calidad metodológica, con tamaño muestral elevado y periodo de seguimiento prolongado, que analicen el efecto de metformina sobre el desarrollo de patologías metabólicas tales como diabetes mellitus o síndrome metabólico así como los factores de riesgo cardiovascular en esta población.

Por otro lado, el número limitado de ECAS con riesgo de sesgo alto, que comparan MET versus ACO (solo o en combinación) plantea la necesidad de estudios multicéntricos, con un número elevado de pacientes, bien diseñados y realizados que comparen directamente la eficacia y seguridad de estos tratamientos con el objetivo de determinar la mejor opción a largo plazo para las mujeres con SOP.

VIII. CONCLUSIONES

- 1.º La ausencia de datos en la literatura determina que no hay evidencia para recomendar el tratamiento con metformina en pacientes con SOP para reducir el riesgo de desarrollar DM, Síndrome Metabólico y Enfermedad cardiovascular puesto que se desconoce su perfil de eficacia sobre dichos procesos.
- 2.º El efecto de metformina sobre el IMC y el perfil lipídico es limitado. El análisis por subgrupos podría sugerir que el grupo de pacientes con SOP que más se podrían beneficiar del tratamiento con metformina sería el de aquellas con $IMC > 25$.
- 3.º Aunque metformina mejoró el hirsutismo, el resultado ha de interpretarse con cautela debido a la alta heterogeneidad de los estudios.
- 4.º Metformina se muestra inferior a los anticonceptivos orales para mejorar el patrón menstrual y la hiperandrogenemia.
- 5.º No hay evidencia suficiente para señalar que metformina combinado con ACO sea superior al tratamiento con ACO.
- 6.º La literatura analizada muestra de manera patente los importantes efectos adversos de índole gastrointestinal secundarios a metformina. Por tanto, debe insistirse en que la dosis de tratamiento debe iniciarse gradualmente e individualizarse en función de la tolerabilidad de las pacientes.
- 7.º Es ineludible realizar estudios de adecuada calidad metodológica, con tamaño muestral elevado y periodo de seguimiento prolongado, que analicen el efecto de metformina sobre el desarrollo de patologías metabólicas tales como Diabetes Mellitus o Síndrome Metabólico así como los factores de riesgo cardiovascular en esta población.
- 8.º Es asimismo necesaria la realización de similares estudios que comparen la eficacia y seguridad de metformina frente a anticonceptivos orales.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. EHRMANN DA. *Polycystic Ovary Syndrome*. N Engl J Med 2005; 352:1223-36
2. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. *Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS)*. Hum Reprod 2004; 19: 41-7.
3. ADAMS J, POLSON DW, FRANKS S. *Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism*. Br Med J 1986; 293: 355-59.
4. CONN JJ, JACOBS HS, CONWAY GS. *The prevalence of polycystic ovaries in women with type 2 diabetes mellitus*. Clin Endocrinol.2000; 52: 81-6.
5. HAGUE WM, ADAMS J, RODDA C. *The prevalence of polycystic ovaries in patients with congenital adrenal hyperplasia and their close relatives*. Clin Endocrinol 1990; 33: 501-10.
6. KOIVUNEN RM, JUUTINEN J, VAUHKONEN I. *Metabolic and steroidogenic alterations related to increased frequency of polycystic ovaries in women with a history of gestational diabetes*. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 2591-9.
7. POLSON DW, ADAMS J, WADSWORTH J, FRANKS S. *Polycystic ovaries – a common finding in normal women*. Lancet 1988; 1: 870-2.
8. BRACERO N, ZACUR HA. *Polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia*. Obstet Gynecol Clin North Am 2001; 28: 77-84.
9. BAHCECI M, TUZCU A, BAHCECI S, TUZCU S. *Is hyperprolactinemia associated with insulin resistance in non-obese patients with polycystic ovary syndrome?* J Endocrinol Invest 2003; 26: 655-9.
10. WEISS DJ, RICHARDS C, DUNAIF A. *Increased prevalence of polycystic ovary disease in Hispanic women (Abstract)*. Clin Res 1987; 35: 796 A.
11. CLAYTON RN, HODGKINSON J, WORSWICK L, RODIN DA, DYER S, MEADE TW. *How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population?* Clin Endocrinol 1992; 37: 127-34.
12. RODIN DA, BANO G, BLAND JM, TAYLOR K, NUSSEY SS. *Polycystic ovaries and associated metabolic abnormalities in Indian subcontinent Asian women*. Clin Endocrinol 1998;49:91-9.
13. HAGUE W, ADAMS J, REEDERS ST, PETO TE, JACOBS HS. *Familial polycystic ovaries: a genetic disease*. Clin Endocrinol 1988; 29: 593-605.
14. KNOCHENHAUER ES, KEY TJ, KAHSAR-MILLER M, WAGGONER W, BOOTS LR, AZZIZ R. *Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study*. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 3078-82.
15. DIAMANTI-KANDARAKIS E, KOULI CR, BERGIELE AT, FILANDRA FA, TSIANATELI TC, SPINA GG, ET AL. *A survey of the polycystic ovary syndrome in the greek island of Lesbos: Hormonal and metabolic profile*. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 4006-11.
16. MICHELMORE KF, BALEN AH, DUNGER DB, VESSEY MP. *Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women*. Clin Endocrinol (Oxf) 1999; 51: 779-86.
17. ASUNCIÓN M, CALVO RM, SAN MILLÁN JL, SANCHO J, ÁVILA S, ESCOBAR-MORREALE. *A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain*. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 2434-48.
18. KUMARAPELI V, SENEVIRATNE RD, WIJEYARATNE CN, YAPA RM, DODAMPAHALA SH. *A simple screening approach for assessing community prevalence and phenotype of polycystic ovary syndrome in a semiurban population in Sri Lanka*. Am J Epidemiol 2008;168:321-8.
19. LEGRO RS, DRISCOLL D, STRAUSS JF, FOX J, DUNAIF A. *Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome*. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95: 14956-60.

20. LEGRO RS, BENTLEY-LEWIS R, DRISCOLL D, WANG SC, DUNAIF A. *Insulin resistance in the sisters of women with polycystic ovary syndrome: association with hiperandrogenemia rather than menstrual irregularity.* J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 2128-33.
21. LEGRO RS, KUNSELMAN AR, DEMERS L, WANG SC, BENTLEY-LEWIS R, DUNAIF A. *Elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels as the reproductive phenotype in the brothers of women with polycystic ovary syndrome.* J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 2134-8.
22. YILDIZ BO, YARALI H, OGUZ H, BAYRAKTAR M. *Glucose intolerance, insulin resistance and hiperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome.* J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 2031-6.
23. FRANKS S, GHARANI N, MCCARTHY M. *Candidate genes in polycystic ovary syndrome.* Hum Reprod Update 2001; 7: 405-10.
24. HOMBURG R, ARMAR NA, ESHEL A, ADAMS J, JACOBS HS. *Influence of serum luteinising hormone concentrations on ovulations, conception and early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome.* Br Med J 1988; 297: 1024-6.
25. REGAN L, OWEN EJ, JACOBS HS. *Hypersecretion of luteinising hormone, infertility and miscarriage.* Lancet 1990; 336: 1141-4.
26. ROSENFELD R. *Current concepts of polycystic ovary syndrome.* Baillieres Clin Obstet Gynaecol 1997; 11: 307-33.
27. ERICKSON GF, HSUEH AJ, QUIGLEY ME, REBAR RW, YEN SS. *Functional studies of aromatase activity in human granulosa cells from normal and polycystic ovaries.* J Clin Endocrinol Metab 1979; 49: 514-9.
28. LILLIOJA S, MOTT DM, SPRAUL M, FERRARO R, FOLEY JE, RAVUSSIN E ET AL. *Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus.* Prospective studies of Pima Indians. N Engl J Med. 1993; 329: 1988-92.
29. SHARMA ST, NESTLER JE. *Prevention of diabetes and cardiovascular disease in women with PCOS: treatment with insulin sensitizers.* Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2006; 20: 245-60.
30. TALBOTT EO, GUZICK DS, SUTTON-TYRRELL K, MCHUGH-PEMU KP, ZBOROWSKI JV, REMSBERG KE ET AL. *Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women.* Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 2414-21.
31. KELLY CJ, SPEIRS A, GOULD GW, PETRIE JR, LYALL H, CONNELL JM. *Altered vascular function in young women with polycystic ovary syndrome.* J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 742-6.
32. CHANG RJ, NAKAMURA RM, JUDD HL, KAPLAN SA. *Insulin resistance in no obese patients with polycystic ovarian disease.* J Clin Endocrinol Metab 1983; 57: 356-9.
33. DUNAIF A, SEGAL KR, FUTTERWEIT W, DOBRJANSKY A. *Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome.* Diabetes 1989; 38: 1165-74.
34. BALEN AH, CONWAY GS, KALTSAS G, TECHATRASAK K, MANNING PJ, WEST C ET AL. *Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients.* Human Reprod 1995; 10: 2107-11.
35. ROSEBAUM D, HABER RS, DUNAIF A. *Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: decreased expression of GLUT4 glucose transporters in adipocytes.* Am J Physiol 1993; 264: 197-202.
36. KELLY CJG, LYALL H, PETRIE JR. *Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovary syndrome.* J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 2453-5.
37. GAMBINERI A, PELUSI C, VICENNATI V, PAGOTTO U, PASQUALI R. *Obesity and the polycystic ovary syndrome.* Int J Obes Relat Metab Disord 2002; 26: 883-96.
38. DAHLGREN E, JANSON PO, JOHANSSON S, LAPIDUS L, ODEN A. *Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women.* Acta Obstet Gynecol Scand 1992; 71: 559-604.
39. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. *Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS).* Hum Reprod 2004; 19: 41-7.
40. CONWAY GS, HONOUR JW, JACOBS HS. *Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients.* Clin Endocrinol 1989; 30: 459-70.
41. HATCH R, ROSENFELD R, KIM MH, TREWAY D. *Hirsutism: implications, etiology and management.* Am J Obstet Gynecol 1981; 140: 815-30.
42. CELA E, ROBERSTON C, RUSH K, KOUSTA E, WHITE DM, WILSON H. *Prevalence of polycystic ovaries in women with androgenic alopecia.* Eur J Endocrinol 2003; 149: 439-42.

43. FRANKS S. *Polycystic ovary syndrome: a changing perspective*. Clin Endocrinol (Oxf) 1989; 31: 87-120.
44. SLAYDEN SM, MORAN C, SAMS WM JR, BOOTS LR, AZZIZ R. *Hyperandrogenemia in patients presenting with acne*. Fertil Steril 2001; 75: 889-92.
45. BALEN A. *Polycystic ovary syndrome and cancer*. Hum Reprod Update 2001; 7: 522-5.
46. COULAM CB, ANNEGER JF, KRANZ JS. *Chronic anovulation syndrome and associated neoplásica*. Obstet Gynecol 1983; 61: 403-7.
47. TASALI E, VAN CAUTER E, EHRMANN DA. *Relationships between Sleep Disordered Breathing and Glucose Metabolism in Polycystic Ovary Syndrome*. J Clin Endocrinol Metab 2001; 2006; 91: 36-42.
48. BILO L, MEO R, VALENTINO R, DI CARLO C, STRIANO S, NAPPI C. *Characterization of reproductive endocrine disorders in women with epilepsy*. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 2950-6.
49. EHRMANN DA, BARNES RB, ROSENFELD RL, CAVAGHAN MK. *Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome*. Diabetes Care 1999; 22: 141-6.
50. LEGRO RS, KUNSELMAN AR, DODSON WC, DUNAIF A. *Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women*. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 165-9.
51. LANZONE A, CARUSO A, DISIMONE N, DE CAROLIS S, FULGHESU AM, MANCUSO S. *Polycystic ovary disease. A risk for gestational diabetes?* J Reprod Med 1995; 40: 312-6.
52. PEPPARD HR, MARFORI J, IOURNO MJ, NESTLER JE. *Prevalence of polycystic ovary syndrome among premenopausal women with type 2 diabetes*. Diabetes Care 2001; 24: 1050-2.
53. BUSIJA DW, MILLER AW, KATAKAM P, ERDOS B. *Insulin resistance and associated dysfunction of resistance vessels and arterial hypertension*. Minerva Med 2005; 96: 223-32.
54. WU FC, VON ECKARDSTEIN A. *Androgens and coronary artery disease*. Endocr Rev 2003; 24: 183-217.
55. KRAVARATI M, NAKA KK, KALANTARIDOU SN, KAZAKOS N, KATSOURAS SC, MAKRIGIANNAKIS A ET AL. *Predictors of endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome*. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 5088-95.
56. CHRISTIAN RC, DUMESIC DA, BEHRENBECK T, OBERG AL, SHEEDY PF II, FITZPATRICK LA. *Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome*. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:2562-8.
57. APRIDONIDZE T, ESSAH PA, IOURNO MJ, NESTLER JE. *Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome*. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 1929-35.
58. BALKAU B, CHARLES MA, DRIVSHOLM T, BORCH-JOHNSEN K, WAREHAM N, YUDKIN JS ET AL. *Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and alternative definition of an insulin resistance syndrome*. Diabetes Metab 2002; 28: 364-76.
59. ZIMMET P, ALBERTI KG, SERRANO M. *Una definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes: fundamento y resultados*. Rev Esp Cardiol 2005; 58: 1371-6.
60. KIDDY DS, HAMILTON-FAIRLEY D, BUSH A. *Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome*. Clin Endocrinol (Oxf) 1992; 36: 105-11.
61. VAN DER SPUY ZM, IE ROUX PA. *Acetato de Ciproterona para el hirsutismo* (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 4, 2007. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
62. FARQUHAR C, LEE O, TOOMATH R, JEPSON R. *Espironolactona versus placebo o combinada con esteroides para el hirsutismo y el acné* (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 4, 2007. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
63. LORD JM, FLIGHT IHK, NORMAN RJ. *Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis*. BMJ 2003; 327: 951-3.
64. MOGUETTI P, CASTELLO N, NEGRI C, TOSI F, PERRONE F, CAPUTO M ET AL. *Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized double blind, placebo-controlled 6 month trial, followed by open, long-term clinical evaluation*. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 139-46.
65. BELLY SH, GRAFFIGNA MN, ONETO A, OTERO P, SCHUMAN L, LEVALLE OA. *Effect of rosiglitazone on insulin resistance, growth factors and reproductive disturbances in women with polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril 2004; 8: 624-9.

66. DIAMANTI-KANDARAKIS E, KOULI C, TSIANATELI T, BERGIELE A. *Therapeutic effects of metformin on insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome*. Eur J Endocrinol 1998; 138: 269-74.
67. CHEANG KI, SHARMA ST, NESTLER JE. *Is metformin a primary ovulatory agent in patients with polycystic ovary syndrome?* Gynecol Endocrinol 2006; 22: 595-604.
68. MISBIN RI, GREEN L, STADEL BV, GUERIGUIAN JL, GUBBI A, FLEMING GA. *Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin*. N Engl J Med 1998; 338: 265-6.
69. NESTLER JE, JAKUBOWICZ DJ. *Decreases in ovarian cytochrome P450c17 α activity and serum free testosterone after reduction in insulin secretion in polycystic ovary syndrome*. N Engl J Med 1996; 335: 617-23.
70. RAMANCHANDRAN A, SNEHALATHA C, MARY S, MUKESH B, BHASKAR AD, VIJAY V. *The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1)*. Diabetologia 2006; 49: 289-97.
71. KNOWLER WC, BARRETT-CONNOR E, FOWLER SE, HAMMAN RF, LACHIN JM, WALKER EA, NATHAN DM; Diabetes Prevention Program Research Group. *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin*. N Engl J Med 2002; 346: 393-403.
72. COSTELLO M, SHRESTHA B, EDEN J, SJOBLUM P, JOHNSON N. *Fármacos que sensibilizan a la insulina versus píldora anticonceptiva oral combinada para el hirsutismo, el acné y el riesgo de diabetes, enfermedad cardiovascular y cáncer de endometrio en el síndrome de ovario poliquístico* (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
73. JING Z, LIANG-ZHI X, TAI-XIANG W, YING T, YU-JIAN J. *The effects of Diane 35 and metformin in treatment of polycystic ovary syndrome: an updated systematic review*. Gynecol Endocrinol 2008; 24: 590-600.
74. TANG T, LORD JM, YASMIN E, BALEN AH. *Fármacos sensibilizadores de insulina (metformina, rosiglitazona, pioglitazona, D-qui-ro-inositol) para las mujeres con síndrome de ovario poliquístico, oligomenorrea y subfertilidad* (Revisión Cochrane traducida). En: Biblioteca Cochrane Plus 2009, número 4. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2009 Issue 4 Art no. CD003053. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
75. NESTLER JE. *Metformin for the treatment of the Polycystic Ovary Syndrome*. N Engl J Med 2008; 358: 47-54.
76. PALOMBA S, FALBO A, ZULLO F, ORIO F. *Evidence-Based and Potential Benefits of Metformin in the Polycystic Ovary Syndrome: a comprehensive review*. Endocrine Reviews 2009; 30:1-50.
77. NI R, MO Y, CHEN X, ZHONG J, LIU W, YANG D. *Low prevalence of the metabolic syndrome but high occurrence of various metabolic disorders in Chinese women with polycystic ovary syndrome*. Eur J Endocrinol 2009; 161:411-418. Disponible en: <http://intl.eje-online.org> [acceso 10 de Febrero 2010].
78. HIGGINS JPT, GREEN S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.0.2* [updated September 2009]. The Cochrane Collaboration 2009. Disponible en: <http://www.cochrane-handbook.org>.
79. BEVACQUA RJ. *Sobrepeso, obesidad y riesgo cardiovascular*. Rev Insuf Cardíaca 2007; 2: 73-5.
80. LIEMAN H, AUBUCHON M, STEIN D, COHEN H, ISAAC B, TETROKALASHVILI M. *Metformin does not alter Insulin action, androgen production, or induce ovulation in obese women with polycystic ovary syndrome*. Journal of the Society for Gynecological Investigation 2004. p.318A.
81. PRABHAKAR S, KHANDUR M, NEETU. *Prospective randomized trial to study the metabolic and endocrine effects of combining metformin with combined therapy of cyproterone acetate and ethinyl estradiol in women with PCOS*. XVIII FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics 2006; 180.
82. PASQUALI R, GAMBINERI A, BISCOTTI D, VICENNATI V, GAGLIARDI L, COLITTA ET AL. *Effect of Long-Term Treatment with Metformin Added to Hypocaloric Diet on Body Composition, Fat Distribution, and Androgen and Insulin Levels in Abdominally Obese Women with and without the Polycystic Ovary Syndrome*. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 2767-74.
83. NG EH, WAT NM, HO PC. *Effects of metformin on ovulation rate, hormonal and metabolic profiles in women with clomiphene-resistant polycystic ovaries: a randomized, double-blinded placebo-controlled trial*. Hum Reprod 2001; 16: 1625-31.
84. CHOU KH, VON EYE CORLETA H, CAPP E, SPRINTZER PM. *Clinical, Metabolic and Endocrine Parameters in response to Metformin in Obese Women with Polycystic ovary Syndrome: a Randomized, Double-Blind and Placebo-Controlled Trial*. Horm Metab Res 2003; 35: 86-91.

85. FLEMING R, HOPKINSON ZE, WALLACE AM, GREER IA, SATTAR N. *Ovarian Function and Metabolic Factors in Women with Oligomenorrhea Treated with Metformin in a Randomized Double Blind Placebo-Controlled Trial.* J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 569-74.
86. MACIEL GA, SOARES JUNIOR JM, VES DA MOTTA EL, ABI HM, DE LIMA GR, BARACAT EC. *Nonobese women with polycystic ovary syndrome respond better than obese women to treatment with metformin.* Fertil Steril 2004; 81: 355-60.
87. BAILLARGEON JP, JAKUBOWICZ DJ, IUORNO MJ, JAKUBOWICZ S, NESTLER JE. *Effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination in nonobese women with polycystic ovary syndrome and normal indices of insulin sensitivity.* Fertil Steril 2004; 82: 893-902.
88. HOEGER KM, KOCHMAN L, WIXOM N, CRAIG K, MILLER RK, GUZICK DS. *A randomized 48-week, placebo-controlled trial of intensive lifestyle modification and/or metformin therapy in overweight women with polycystic ovary syndrome: a pilot study.* Fertil Steril 2004; 82:421-9.
89. ÖNALAN G, GOKTOLGA U, CEYHAN T, BAGIS T, ÖNALAN R, PABUCCU R. *Predictive value of glucose-insulin ratio in PCOS and profile of women who will benefit from metformin therapy: obese, lean, hyper or normoinsulinemic ?* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005; 123: 204-11.
90. EISENHARDT S, SCHWARZMANN N, HENSCHEL V, GERMEVER A, VON WOLFF M, HAMANN A ET AL. *Early effects of metformin in women with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 946-52.
91. BRIDGER T, MACDONALD S, BALTZER F, RODD C. *Randomized placebo-controlled trial of metformin for adolescent with polycystic ovary syndrome.* Arch Pediatr Adolesc Med 2006; 160: 241-6.
92. LORD J, THOMAS R, FOX B, ACHARYA U, WILKIN T. *The effect of metformin on fat distribution and the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome—a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.* BJOG 2006; 113: 817-24.
93. TANG T, GLANVILLE J, HAYDEN CJ, WHITE D, BARTH JH, BALEN AH. *Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome.* A randomized, placebo-controlled, double-blind multicentre study. Hum Reprod 2006; 21: 80-9.
94. KARIMZADEH MA, EFTEKHAR M, TAHERIPANAH R, TAYEBI N, SAKHAVAT L, ZARE F. *The effect of administration of metformin on lipid profile changes and insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome.* Middle East Fertility Society Journal 2007; 12: 174-8.
95. PALOMBA S, FALBO A, RUSSO T, MANGUSO F, TOLINO A, ZULLO F ET AL. *Insulin sensitivity after metformin suspension in normal-weight women with polycystic ovary syndrome.* J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 3128-35.
96. HOEGER K, DAVIDSON K, KOCHMAN L, CHERRY T, KOPIN L, GUZICK DS. *The impact of metformin, oral contraceptives, and lifestyle modification on polycystic ovary syndrome in obese adolescent women in two randomized, placebo-controlled clinical trials.* J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 4299-306.
97. FUX OTTA C, WIOR M, IRACI GS, KAPLAN R, TORRES D, GAIDO MI ET AL. *Clinical, metabolic, and endocrine parameters in response to metformin and lifestyle intervention in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, and placebo control trial.* Gynecol Endocrinol 2009; 8: 1-6.
98. MORIN-PAPUNEN LC, VAUHKONEN I, KOIVUNEN RM, RUOKONEN A, MARTIKAINEN HK, TAPANAINEN JS. *Endocrine and metabolic effects of metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study.* J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 3161-8.
99. MORIN-PAPUNEN LC, VAUHKONEN I, KOIVUNEN RM, RUOKONEN A, MARTIKAINEN HK, TAPANAINEN JS. *Metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in the treatment of nonobese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study.* J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 148-56.
100. HARBORNE L, FLEMING R, LYALL H, SATTAR N, NORMAN J. *Metformin or antiandrogen in the treatment of hirsutism in polycystic ovary syndrome.* J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 4116-23.
101. RAUTIO K, TAPANAINEN JS, RUOKONEN A, MORIN-PAPUNEN LC. *Effects of metformin and ethinyl estradiol-cyproterone acetate on lipid levels in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome.* Eur J Endocrinol 2005; 152: 269-75.
102. ALLEN H, MAZZONI C, HEPTULLA R, MURRAY M, MILLER N, KOENIGS L, ET AL. *Randomized Controlled Trial Evaluating Response to Metformin Versus Standard Therapy in Treatment of Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome.* J Clin Endocrinol Metab. 2005; 18: 761-8.
103. LUQUE-RAMÍREZ M, ÁLVAREZ-BLASCO F, BOTELLA-CARRETERO JI, MARTÍNEZ-BERMEJO E, LASUNCIÓN MA, ESCOBAR-MORREALE F. *Comparison of ethinyl-estradiol plus cyproterone acetate versus metformin*

- effects on classic metabolic cardiovascular risk factors in women with the polycystic ovary syndrome.* J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 2453-61.
104. OZGURTAS T, OKTENLI C, DEDE M, TAPAN S, KENAR L, SANISOGLU SY ET AL. *Metformin an oral contraceptive treatments reduced circulating asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS).* Atherosclerosis 2008; 200:336-44.
105. HUTCHISON SK, HARRISON C, STEPTO N, MEYER C, TEEDE HJ. *Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in polycystic ovary syndrome.* Diabetes Care 2008; 31: 1427-32.
106. WU J, ZHU Y, JIANG Y, CAO Y. *Effects of metformin and ethinyl estradiol-cyproterone acetate on clinical, endocrine and metabolic factors in women with polycystic ovary syndrome.* Gynecol Endocrinol 2008; 24:392-8.
107. CETINKALP S, KARADENIZ M, ERDOGAN M, OZGEN G, SAYGILI F, YILMAZ C. *The effects of rosiglitazone, metformin, and estradiol-cyproterone acetate on lean patients with polycystic ovary syndrome.* Endocrinologist 2009; 19:94-7.
108. ELTER K, IMIR G, DURMUSOGLU F. *Clinical, endocrine and metabolic effects of metformin added to ethinyl estradiol-cyproterone acetate in non-obese women with polycystic ovarian syndrome: a randomized controlled study.* Human Reprod 2002; 17: 1729-37.
109. CIBULA D, FANTA M, VRBIKOVA J, STANICKA S, DVORAKOVA K, HILL M ET AL. *The effect of combination therapy with metformin and combined oral contraceptives (COC) versus COC alone on insulin sensitivity, hiperandrogenaemia, SHBG and lipids in PCOS patients.* Hum Reprod 2005; 20: 180-4.
110. LV L, LIU Y, SUN Y, TAN K. *Effects of metformin combined with cyproterone acetate on clinical features, endocrine and metabolism of non-obese women with polycystic ovarian syndrome.* J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci 2005; 25: 194-7.
111. BILGIR O, KEBAPCILAR L, TANER C, BILGIR F, KEBAPCILAR A, BOZKAYA G ET AL. *The effect of ethinyl (EE)/cyproterone acetate (CA) and EE/CA plus metformin treatment on adhesion molecules in cases with polycystic ovary syndrome (PCOS).* Intern Med 2009; 48: 1193-9.

ANEXO I. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

A. Estrategia de búsqueda en EMBASE

1. metformin: lnk, ab , ti OR metformin OR biguanides
2. 'combined oral contraceptives': ab, ti OR 'oral contraceptive agent'/exp
3. 'cyproterone acetate' OR 'cyproterone acetate':ab,ti
4. ethinylestradiol OR ethinylestradiol: ab, ti
5. **OR/ 1-4**
6. 'ovary polycystic disease'/exp OR pcos: lnk,ab,ti OR pdos: lnk,ab,ti
7. (polycystic AND ovar*: lnk,ab,ti)
8. 'stein leventhal' OR leventhal
9. 'polycystic ovary syndrome'
10. **OR/ 6-9**
11. 'randomized controlled trials'/exp OR 'randomized controlled trials' OR 'controlled clinical trial' OR randomized: ab,ti OR placebo: ab,ti OR 'clinical trial'/de OR randomly: ab,ti OR trial:ti
12. 'animal'/exp NOT 'human'/exp
13. **11 NOT 12**
14. **5 AND 10 AND 13**
(= 866 artículos potenciales)

B. Estrategia de búsqueda en ISI (WEB OF KNOWLEDGE)

Topic = (polycystic ovary syndrome) AND Topic = (metformin) AND Topic = (randomized controlled
(= 173 artículos potenciales)

C. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

1. MeSH descriptor **Polycystic Ovary Syndrome** explode all trees
2. (stein-leventhal) or (leventhal)
3. (polycystic ovary syndrome) or (PCOS):ti,ab,kw or (polycystic ovar*):ti,ab,kw or (PCOD):ti,ab,kw
4. (#1 OR #2 OR #3)
5. (metformin) or (metformin):ti,ab,kw or ((biguanides) and (metformin*))
6. MeSH descriptor **Metformin** explode all trees
7. MeSH descriptor **Biguanides** explode all trees
8. (hyperandrogenism)
9. (hyperinsulinism)
10. (#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9)

11. (#4 AND #10)
(=327 artículos potenciales)

D. Estrategia de búsqueda en PubMed

Estrategia para ensayos clínicos

1. Randomized Controlled Trial [Publication Type]
2. Randomized Controlled Trials as Topic [Mesh]
3. Controlled Clinical Trial [Publication Type]
4. Random Allocation [Mesh]
5. Double-Blind Method [Mesh]
6. Single-Blind Method [Mesh]
7. Clinical Trial [Publication Type]
8. Clinical Trials as Topic [Mesh]
9. Clinical trial [Text Word]
10. OR/1-9
11. mask*[Text Word]
12. blind*[Text Word]
13. OR/11-12
14. singl*[Text Word]
15. doubl*[Text Word]
16. trebl*[Text Word]
17. tripl*[Text Word]
18. OR/14-17
19. 13 AND 18
20. Placebos"[Mesh]
21. Placebo*[Text Word]
22. Random*[Text Word]
23. Research Design"[Mesh:noexp]
24. Control*[Text Word]
25. Prospectiv*[Text Word]
26. Volunteer*[Text Word]
27. Prospective Studies [Mesh]
28. Follow-Up Studies [Mesh]
29. Comparative Study [Publication Type]
30. Evaluation Studies [Publication Type]
31. Evaluation Studies as Topic [Mesh]
32. OR/20-31
33. 10 OR 19 OR 32
34. Animals [Mesh] NOT Humans [Mesh]
35. 33 NOT 34

Estrategia metformina en SOP

36. Polycystic Ovary Syndrome [Mesh]
 37. Polycystic ovary syndrome [Text Word]
 38. Polycystic ovary syndrome"[All Fields] NOT Medline [sb]
 39. OR/ 36-38
 40. Metformin [Mesh]
 41. Metformin [Text Word]
 42. Metformin"[All Fields] NOT Medline [sb]
 43. Biguanides"[Mesh]
 44. Biguanide"[Text Word]
 45. Contraceptives, Oral, Combined [Mesh]
 46. Combined oral contraceptives [Text Word]
 47. Contraceptives, Oral, Hormonal [Mesh]
 48. Contraceptives oral [All Fields] NOT Medline [sb]
 49. Cyproterone acetate [Text Word]
 50. Cyproterone Acetate [Mesh]
 51. Ethinyl estradiol [Text Word]
 52. Ethinyl Estradiol [Mesh]
 53. OR/40-52
 54. Ovulation [Mesh]
 55. Ovulation [Text Word]
 56. Ovulation [Text Word] NOT Medline [sb]
 57. Metabolic Syndrome X [Mesh]
 58. Metabolic syndrome [Text Word]
 59. Metabolic syndrome [Text Word] NOT Medline [sb]
 60. Obesity [Mesh]
 61. Obesity"[Text Word]
 62. Obesity [Text Word] NOT Medline [sb]
 63. Lipids [Mesh]
 64. Lipids [Text Word]
 65. Lipids [Text Word] NOT Medline [sb]
 66. Weight gain [Text Word]
 67. Weight gain [Text Word] NOT Medline [sb]
 68. Overweight [Text Word]
 69. Overweight [Text Word] NOT Medline [sb]
 70. OR/54-69
 71. 39 AND 53 AND 70
 72. 71 AND 35
- (352 artículos potenciales)

Estrategia para revisiones sistemáticas

73. systemat*[Title] AND review*[Title]
74. systemat*[Title] AND overview*[Title]
75. integrati*[Title] AND review*[Title]
76. integrati*[Title] AND overview*[Title]
77. overview*[Title] AND quantitativ*[Title]
78. quantitativ*[Title] AND review*[Title]
79. review*[Title] AND methodologic*[Title]
80. methodologic*[Title] AND overview*[Title]
81. manual*[Title] AND search*[Title]
82. colaborativ*[Title] AND review*[Title]
83. colaborativ*[Title] AND overview*[Title]
84. review*[Text Word] AND cochrane [Text Word]
85. hand searched [Text Word]
86. handsearch*[Text Word]
87. hand searching[Text Word]
88. pooled data[Text Word]
89. Review Literature as topic [Mesh]
90. meta-analy* OR metaanaly*) OR meta analy*
91. Meta-Analysis [Publication Type]
92. OR/73-91
93. 71 AND 92 (27 potenciales)

ANEXO II. ESTUDIOS EXCLUIDOS

ESTUDIO	RAZON DE EXCLUSIÓN
Morin-Papunen LC, et al. Metformin reduces serum C reactive protein levels in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab.2003; 88:4649-54.	Datos duplicados de los estudios de Morin-Papunen incluidos.
Pfüller B et al. Effect of metformin treatment combined with lifestyle modification on reproductive features, endocrine and metabolic profiles in obese infertile women with PCOS. The 20th annual meeting of the european society of human reproduction and embryology; 2004. p. i176.	Póster a congreso ausencia de datos suficientes para analizar el estudio
Zarrinkoub F. Randomized controlled trial comparing metformin and oral contraceptive pills in the management of adolescent girls with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 2006; 21 S 1: i109.	Póster a congreso ausencia de datos suficientes para analizar el estudio
Machlitt AR et al. Effects of metformin plus lifestyle modification on menstrual cycle and body mass index are not influenced by insulin resistance: A 16 week, double-blind, controlled, randomised study in PCOS. Fertil Steril 2007; 88 S7: S15-6.	Póster a congreso ausencia de datos suficientes para analizar el estudio
Liu W et al. Comparing the efficacy of pre-treatment with metformin and Diane-35 in polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2007; 88 S1: S181-2.	Póster a congreso ausencia de datos suficientes para analizar el estudio
Luque-Ramírez M et al. The increased body iron stores of obese women with polycystic ovary syndrome are a consequence of Insulin resistance and hyperinsulinism, and do not result from reduced menstrual losses. Diabetes Care 2007; 30: 2309-13.	Datos duplicados del estudio de Luque-Ramírez incluido en la revisión
Luque-Ramírez M et al. Serum uric acid concentration as non-classic cardiovascular risk factor in women with polycystic ovary syndrome: effect of treatment with ethinyl-estradiol plus cyproterone acetate versus metformin. Hum Reprod 2008; 23: 1594-601.	Datos duplicados del estudio de Luque-Ramírez incluido en la revisión
Luque-Ramírez M et al. Antiandrogenic contraceptives increase serum adiponectin in obese polycystic ovary syndrome patients. Obesity (Silver Spring) 2009; 17: 3-9.	Datos duplicados del estudio incluido en la revisión.
Luque-Ramírez M et al. Effects of an antiandrogenic oral contraceptive pill compared with metformin on blood coagulation test and endothelial function in women with polycystic ovary syndrome: influence of obesity and smoking. Eur J Endocrinol 2009; 160: 469-80.	Datos duplicados del estudio incluido en la revisión.
Luque-Ramírez M et al. Effects of metformin versus ethinyl-estradiol plus cyproterone acetate on ambulatory blood pressure monitoring and carotid intima media thickness in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2009; 91: 2527-36.	Datos duplicados del estudio incluido en la revisión.
Meyer C et al. Effects of medical therapy on insulin resistance and the cardiovascular system in polycystic ovary syndrome. Diabetes Care 2007; 30: 471-8.	Datos duplicados del estudio [105] incluido en la revisión.
Moran LJ et al. Novel inflammatory markers in overweight women with and without polycystic ovary syndrome and following pharmacological intervention. J. Endocrinol. Invest 2009.	Datos duplicados del estudio [105] incluido en la revisión.
Teede HJ, Meyer C, Hutchison SK, Zoungas S, McGrath BP, Moran LJ. Endothelial function and Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: the effects of medical therapy. Fertil Steril 2010; 93:184-91.	Datos duplicados de Meyer 2007

ANEXO III. TABLAS DE EVIDENCIA

A. METFORMINA VS. PLACEBO

Estudio	Moggetti 2000
Métodos	<p>Ensayo clínico aleatorizado</p> <p>Verona (Italia)</p> <p><u>Método de aleatorización</u>: desconocido</p> <p><u>Enmascaramiento</u>: doble ciego</p> <p><u>Número de pacientes aleatorizadas</u>: 23 (11 a MET Y 12 a PCB)</p>
Participantes	<p>Mujeres con SOP con edades entre 18-35 años y test tolerancia oral a glucosa normal</p> <p><u>Criterios de inclusión</u>: SOP: presencia de anovulación crónica hiperandrogénica.</p> <p><u>Criterios de exclusión</u>: síndrome de Cushing, déficit de 21hidroxilasa de origen tardío, disfunción tiroidea, hiperprolactinemia, tumor secretor de andrógenos, enfermedad concomitante o toma de medicación.</p> <p><u>Características basales de cada grupo</u>:</p> <p>Media Edad (\pmES): MET 23.9(1.2), PCB 21.4 (1.4)</p> <p>Media IMC (\pmES)*: MET 27.1 (1.5), PCB 32.6 (1.1)</p> <p>Media Glucosa en ayunas (\pmES): MET 4.7 (0.1), PCB 5 (0.1)</p> <p>Media Insulina en ayunas (\pmES): MET 15.2 (4.6), PCB 20.1 (4)</p> <p>Media Testosterona libre (\pmES): MET 11.6 (1.8), PCB 10.7 (1.4)</p> <p><u>Retiradas</u>: no constan</p>
Intervenciones	<p><u>Grupo tratamiento</u>: METFORMINA 500 mg tres veces al día (comenzando con una cápsula al día e incrementando la dosis semanalmente)</p> <p><u>Grupo control</u>: PLACEBO tres veces al día</p> <p><u>Duración del tratamiento</u>: 24 semanas. Los análisis basales fueron realizados en fase folicular temprana del ciclo menstrual o tras 3 meses al menos de amenorrea</p>
Resultados	<p><u>Parámetros clínicos</u>: IMC (kg/m²), puntuación hirsutismo (FG), presión arterial (mm Hg), cociente cintura cadera-CCC, ciclo menstrual (frecuencia de menstruación), efectos adversos (leves y graves)</p> <p><u>Parámetros hormonales</u>: globulina ligadora de hormonas sexuales-SHBG (nmol/l), testosterona libre (pmol/l)</p> <p><u>Parámetros metabólicos</u>: insulina en ayunas (μU/ml), glucosa en ayunas (mmol/l), colesterol total (mmol/l), triglicéridos (mmol/l), LDL (mmol/l) y HDL (mmol/l).</p>
Notas	<p>*Basalmente el grupo PCB tenía mayor IMC que el grupo MET ($p < 0.05$)</p> <p>El ensayo doble ciego analizado fue seguido de otro abierto centrado en la mejora del patrón menstrual que no forma parte de la revisión sistemática.</p>

Estudio	Pasquali 2000
Métodos	<p>Ensayo clínico aleatorizado Bologna (Italia)</p> <p><u>Método de aleatorización</u>: aleatorización en bloques de 4; metformina y placebo fueron envasados y etiquetados de acuerdo con el número de sujetos</p> <p><u>Enmascaramiento</u>: doble ciego</p> <p><u>Número de pacientes aleatorizadas</u>: 20 (12 a MET y 8 a PCB)</p>
Participantes	<p>Mujeres con SOP y obesidad</p> <p><u>Criterios de inclusión</u>: Obesidad: IMC > 28 y CCC > 0.8; SOP: oligomenorrea (menos de 4 ciclos menstruales en los 6 últimos meses) o amenorrea (no menstruaciones), hiperandrogenismo (concentraciones elevadas de testosterona total y libre de acuerdo con los valores de referencia del laboratorio) y datos ecográficos ováricos consistentes con el diagnóstico.</p> <p><u>Criterios de exclusión</u>: disfunción hepática, renal o cardiovascular, diabetes tipo II, síndrome de Cushing e hiperplasia adrenal congénita, hiperprolactinemia, disfunción tiroidea y toma de medicación o dieta en los 3 meses previos al estudio.</p> <p><u>Características basales de cada grupo</u>:</p> <p>Media Edad (±DS): MET 30.8(7.4), PCB 32.3 (5)</p> <p>Media IMC (±DS): MET 39.8 (7.9), PCB 39.6 (6.9)</p> <p>Media Glucosa en ayunas (±DS): MET 99 (29), PCB 101 (18)</p> <p>Media Insulina en ayunas (±DS): MET 43 (30.4) PCB 33.5 (29.9)</p> <p>Media Testosterona Total (±DS): MET 0.68 (0.35), PCB 0.51 (0.17)</p> <p>Media puntuación Hirsutismo (FG) (±DS): MET 14.8 (7.5), PCB 11.5 (10.7)</p> <p><u>Retiradas</u>: dos pacientes grupo MET por embarazo</p>
Intervenciones	<p><u>Grupo tratamiento</u>: METFORMINA 850 mg dos veces al día</p> <p><u>Grupo control</u>: PLACEBO dos veces al día</p> <p><u>Duración del tratamiento</u>: 6 meses. El mes anterior a comenzar con el tratamiento farmacológico se instauró una dieta hipocalórica estándar que se mantuvo durante el mismo en los dos brazos del estudio (7 meses por tanto). Se valoró el cumplimiento mediante el conteo de las pastillas sobrantes en las visitas control.</p>
Resultados	<p><u>Parámetros clínicos</u>: IMC (kg/m²), cociente cintura cadera-CCC, perímetro abdominal (cm), puntuación hirsutismo (FG), ciclo menstrual (frecuencia de ciclos), efectos adversos (leves y graves)</p> <p><u>Parámetros hormonales</u>: testosterona total (ng/ml), globulina ligadora de hormonas sexuales-SHBG (nmol/l)</p> <p><u>Parámetros metabólicos</u>: insulina en ayunas (μU/ml), glucosa en ayunas (mg/dl)</p>
Notas	<p>El ensayo también incluyó a un grupo control comparable al grupo estudio con menstruaciones regulares que no fue analizado en nuestra revisión</p>

Estudio	Ng 2001
Métodos	<p>Ensayo clínico aleatorizado Hong Kong (China)</p> <p><u>Método de aleatorización</u>: lista aleatoria generada por un ordenador en sobres sellados para recibir MET o PCB.</p> <p><u>Enmascaramiento</u>: doble ciego</p> <p><u>Número de pacientes aleatorizadas</u>: 20 (10 a cada rama)</p>
Participantes	<p>Mujeres con SOP y resistencia a clomifeno</p> <p><u>Criterios de inclusión</u>: edad < 40 años; FSH sérica día 2 < 10 IU/l; SOP: diagnóstico ecográfico con > 10 folículos de 2-10 mm de diámetro e incremento de la densidad del estroma, ciclos irregulares y anovulación (progesterona <16nmol/l en mitad de fase lútea mientras tomaban 100mg de clomifeno durante 5 días). Trompas de Falopio confirmadas por eco y normalidad en el semen de las parejas.</p> <p><u>Criterios de exclusión</u>: enfermedad renal, tabaquismo o toma de hormonas sexuales en los últimos 3 meses.</p> <p><u>Características basales de cada grupo</u>:</p> <p>Mediana Edad (rango): MET 30.5 (27-33), PCB 32 (26-34)</p> <p>Mediana IMC (rango) MET 24.1 (19.6-34.2), PCB 23.8 (17.9-30.8)</p> <p>Mediana Glucosa en ayunas (rango): MET 5.3(4.6-7.1), PCB 5.3 (3.2-6.1)</p> <p>Mediana Insulina en ayunas (rango): MET 10.2 (4.7-19.7), PCB 12.2 (2.8-22.7)</p> <p>Mediana Testosterona Total (rango): MET 1.8 (1-3.7), PCB 1.3 (0.5-4.2)</p> <p><u>Retiradas</u>: 5 pacientes (2 en MET y 3 en PCB). Embarazos 3 (1 en MET y 2 en PCB) y por razones personales 1 en cada grupo al poco tiempo de comenzar el estudio</p>
Intervenciones	<p><u>Grupo tratamiento</u>: METFORMINA 500 mg cada 8 horas</p> <p><u>Grupo control</u>: PLACEBO en misma pauta</p> <p><u>Duración del tratamiento</u>: 3 meses. En las pacientes que no había habido evidencia de ovulación tras ese período se le suministró clomifeno (100mg durante 5 días). Ante un embarazo la droga se discontinuaba. Los datos basales se recogieron en el 2º día de menstruación espontánea o provocada.</p>
Resultados	<p><u>Parámetros clínicos</u>: IMC (kg/m²), efectos adversos (leves o graves)</p> <p><u>Parámetros hormonales</u>: testosterona total (nmol/l), globulina ligadora de hormonas sexuales-SHBG (nmol/l)</p> <p><u>Parámetros metabólicos</u>: insulina en ayunas (mUI/l), glucosa en ayunas (mmol/l), colesterol total (mmol/l), triglicéridos (mmol/l), HDL (mmol/l), LDL (mmol/l)</p>
Notas	<p>3 pacientes tuvieron náuseas y 2 diarrea en el grupo MET y una náuseas en el grupo PCB.</p> <p>El tamaño muestral calculado (potencia 80% y nivel de significación del 5%) debería de ser de 8 en cada rama (asumiendo una respuesta ovulatoria similar a la de las mujeres con SOP y resistencia al clomifeno).</p> <p>Los parámetros fueron estimados antes de introducir el clomifeno.</p>

Estudio	Chou 2002
Métodos	<p>Ensayo clínico aleatorizado</p> <p>Porto Alegre (Brasil)</p> <p><u>Método de aleatorización</u>: todos los pacientes fueron asignados aleatoriamente en 2 grupos mediante una tabla de números aleatorios</p> <p><u>Enmascaramiento</u>: doble ciego</p> <p><u>Número de pacientes aleatorizadas</u>: 32 (15 a MET y 17 a PCB)</p>
Participantes	<p>Mujeres con SOP y obesidad</p> <p><u>Criterios de inclusión</u>: Obesidad: IMC>30 y test tolerancia a glucosa normal; SOP: oligomenorrea (ausencia de más de 6 ciclos menstruales espontáneos en los meses precedentes) e hiperandrogenismo (concentraciones elevadas de testosterona en sangre o presencia de hirsutismo de acuerdo a la clasificación FG).</p> <p><u>Criterios de exclusión</u>: tabaquismo, enfermedad hepática o renal, uso de medicación en los 3 meses previos al estudio, embarazo, hiperprolactinemia, disfunción tiroidea, neoplasia productora de andrógenos e hiperplasia adrenal congénita de inicio tardío (descartada al medir niveles de 17 hidroxiprogesterona tras estímulo con ACTH).</p> <p><u>Características basales de cada grupo</u>:</p> <p>Media Edad (±DS): MET 24 (5), PCB 24.5 (6.1)</p> <p>Media IMC (±DS): MET 35.6 (4.95), PCB 37.4 (6)</p> <p>Media Glucosa en ayunas (±DS): MET 101.8 (21.8), PCB 97.8 (14.3)</p> <p>Mediana Insulina en ayunas: MET 40.3 PCB 33.4</p> <p>Media Testosterona Total (±DS): MET 58 (20), PCB 69.1 (31.8)</p> <p><u>Retiradas</u>: dos pacientes (una de cada grupo por no presentarse a las citas programadas)</p>
Intervenciones	<p><u>Grupo tratamiento</u>: METFORMINA 500 mg tres veces al día</p> <p><u>Grupo control</u>: PLACEBO tres veces al día</p> <p><u>Duración del tratamiento</u>: 3 meses. No fue prescrita ninguna dieta hipocalórica. Seguimiento mensual para valorar cambios percibidos y adherencia al tratamiento. Consejo para usar método barrera contraceptivo</p>
Resultados	<p><u>Parámetros clínicos</u>: IMC (kg/m²), cociente cintura cadera-CCC, presión arterial (mm Hg), ciclo menstrual (cambios en el patrón de los ciclos menstruales)</p> <p><u>Parámetros hormonales</u>: testosterona total (ng/dl), globulina ligadora de hormonas sexuales-SHBG (nmol/l)</p> <p><u>Parámetros metabólicos</u>: insulina en ayunas (μU/ml), glucosa en ayunas (mg/dl), colesterol total (mg/dl), triglicéridos (mg/dl), LDL (mg/dl) y HDL (mg/dl)</p>

Estudio	Fleming 2002
Métodos	<p>Ensayo clínico aleatorizado Glasgow, Escocia (Gran Bretaña)</p> <p><u>Método de aleatorización</u>: los pacientes recibieron MET o PCB de acuerdo con un código proporcionado por el servicio de farmacia generándose la aleatorización por un ordenador en bloques de cuatro. Una copia del código fue guardada para situaciones de emergencia. El código de aleatorización no se rompió hasta que el último paciente completó el estudio</p> <p><u>Enmascaramiento</u>: doble ciego</p> <p><u>Número de pacientes aleatorizadas</u>: 94 (47 a cada rama)</p>
Participantes	<p>Mujeres con SOP</p> <p><u>Criterios de inclusión</u>: edad menor de 35 años y SOP [ovarios poliquísticos por eco y oligomenorrea (ciclos \geq 41 días y $<$ 8 ciclos al año)]</p> <p><u>Criterios de exclusión</u>: hiperprolactinemia, diabetes, disfunción tiroidea, hiperplasia adrenal congénita toma de medicación que pudiera influir en el perfil hormonal.</p> <p><u>Características basales de cada grupo</u>:</p> <p>Media Edad (IC 95%): MET 28.6(26.9-30.3), PCB 29.2 (27.5-30.7) Media IMC (IC 95%): MET 34.2 (31.7-36.7), PCB 35 (32.6-37.3) Media Glucosa en ayunas (IC 95%): MET 5.05 (4.87-5.23), PCB 4.93 (4.81-5.05) Media Insulina en ayunas (IC 95%): MET 16.7 (13-24) PCB 18.4 (14.5-22.3) Media Testosterona Total (IC 95%): MET 3 (2.6-3.5), PCB 3.8 (3.3-4.2) Media índice Andrógenos libres (FAI) (IC 95%): MET 10.3 (8.6-12.1), PCB 13.7 (10.7-16.8)</p> <p><u>Retiradas</u>: 30 (22 en MET y 8 en PCB). Hubo 2 abandonos en el grupo MET antes de comenzar el tratamiento. Embarazos: 5 en MET y 3 en PCB. La causa principal de abandonos en el grupo MET fue debida a trastornos gastrointestinales.</p>
Intervenciones	<p><u>Grupo tratamiento</u>: METFORMINA 850 mg dos veces al día (la primera semana se comenzó con una única pastilla y se fue subiendo gradualmente para minimizar los efectos secundarios)</p> <p><u>Grupo control</u>: PLACEBO dos veces al día</p> <p><u>Duración del tratamiento</u>: 12-16 semanas. Se aconsejó un método de barrera en las mujeres que no deseaban embarazo.</p>
Resultados	<p><u>Parámetros clínicos</u>: IMC (kg/m²), cociente cintura cadera-CCC, efectos adversos (leves y graves)</p> <p><u>Parámetros hormonales</u>: testosterona total (nmol/l), globulina ligadora de hormonas sexuales-SHBG (nmol/l), índice de andrógenos libres-FAI (%)</p> <p><u>Parámetros metabólicos</u>: insulina en ayunas (mIU/l), glucosa en ayunas (nmol/l), colesterol total (nmol/l), triglicéridos (nmol/l), LDL (nmol/l) y HDL (nmol/l)</p>
Notas	<p>Se estimó que con 38 pacientes en cada brazo del estudio se detectarían cambios en HDL con una potencia $>$ 90% y un nivel de significación del 5%. Se predijo que el estudio requeriría 55 casos en cada brazo para alcanzar el objetivo deseado.</p>

Estudio	Maciel 2004
Métodos	<p>Ensayo clínico aleatorizado Sao Paulo (Brasil)</p> <p><u>Método de aleatorización:</u> las pacientes fueron asignadas a dos brazos de tratamiento en una secuencia determinada por un generador de números aleatorios de un programa informático. Todas ellas recibieron un sobre cerrado que contenía el número 1 o el número 2, correspondiente a placebo o metformina 1.5 gramos/día, respectivamente.</p> <p><u>Enmascaramiento:</u> doble ciego*</p> <p><u>Número de pacientes aleatorizadas:</u> 34 (no sabemos cuántos a cada rama)</p>
Participantes	<p>Mujeres con SOP con edades entre 17 y 32 años</p> <p><u>Criterios de inclusión:</u> anovulación crónica desde la menarquía con evidencia de oligomenorrea (menos de 6 menstruaciones en el último año) o amenorrea, evidencia clínica o bioquímica de hiperandrogenismo (determinada por control analítico y puntuación de hirsutismo de FG), no presencia de causas secundarias de anovulación y no utilización de fármacos hipolipemiantes, antidiabéticos ni ACO en los últimos 3 meses.</p> <p><u>Criterios de exclusión:</u> síndrome de Cushing, forma tardía de déficit de 21hidroxilasa, disfunción tiroidea, hiperprolactinemia, tumor secretor de andrógenos, diabetes mellitus y evidencia de enfermedad hepática o renal.</p> <p><u>Características basales de cada grupo:</u></p> <p>Las pacientes fueron divididas en cada grupo en obesas (IMC>30) y no obesas</p> <p>Media Edad (±ES) obesas: MET 20.5(1.9), PCB 21.1 (0.7)</p> <p>Media Edad (±ES) no obesas: MET 22.5(1.9), PCB 19.4 (0.4)</p> <p>Media IMC (±ES) obesas: MET 37.2 (1.7), PCB 35.8 (1.5)</p> <p>Media IMC (±ES) no obesas: MET 25.3 (2.1), PCB 25.1 (1.6)</p> <p>Media Glucosa en ayunas (±ES) obesas: MET 85.5 (3.7), PCB 85.3 (6.5)</p> <p>Media Glucosa en ayunas (±ES) no obesas: MET 81.6 (3.3), PCB 76.8 (3)</p> <p>Media Insulina en ayunas (±ES) obesas: MET 22.6 (4.1), PCB 20.9 (1.9)</p> <p>Media Insulina en ayunas (±ES) no obesas: MET 12.1 (2.4), PCB 13.6 (3.1)</p> <p>Media Testosterona Total (±ES) obesas: MET 116.8 (8.2), PCB 101.5 (28.4)</p> <p>Media Testosterona Total (±ES) no obesas: MET 105.6 (11.7), PCB 97.4 (11.8)</p> <p>Media Testosterona libre (±ES) obesas: MET 3.2 (0.7), PCB 3.4 (0.7)</p> <p>Media Testosterona libre (±ES) no obesas: MET 3.1 (0.6), PCB 3.2 (0.3)</p> <p>Media puntuación Hirsutismo (FG) (±ES) obesas: MET 8.5 (2.9), PCB 8.9 (2.4)</p> <p>Media puntuación Hirsutismo (FG) (±ES) no obesas: MET 8.2 (1.2), PCB 8.5 (2.1)</p> <p><u>Retiradas:</u> 5 pacientes (2 por embarazo, 1 por diarrea y 2 por causa desconocida) sin saber el grupo al que pertenecían.</p>

Estudio	Maciel 2004
Intervenciones	<p><u>Grupo tratamiento:</u> METFORMINA 500 mg tres veces al día</p> <p><u>Grupo control:</u> PLACEBO tres veces al día</p> <p><u>Duración del tratamiento:</u> 6 meses. La medicación se suministraban en frascos de 90 capsulas (para 30 días de tratamiento 1c/8 horas). Se valoró el cumplimiento mediante el conteo de las capsulas sobrantes en las visitas control.</p>
Resultados	<p><u>Parámetros clínicos:</u> IMC (kg/m²), puntuación hirsutismo (FG), presión arterial (mm Hg), efectos adversos (leves y graves), menstruación (frecuencia de ciclos)</p> <p><u>Parámetros hormonales:</u> testosterona total (ng/dl), globulina ligadora de hormonas sexuales-SHBG (nmol/l), testosterona libre (pg/ml)</p> <p><u>Parámetros metabólicos:</u> insulina en ayunas (μU/ml), glucosa en ayunas (mg/dl), colesterol total (mg/dl), triglicéridos (mg/dl), LDL (mg/dl) y HDL (mg/dl), Índice G/I</p>
Notas	<p>*Para evitar comprometer el doble ciego un ginecólogo externo explicó los efectos secundarios de la medicación y los cambios clínicos que podrían aparecer (como menstruaciones. También un ginecólogo que no participó ni en el cribado ni en la distribución de los fármacos hizo el seguimiento.</p>

Estudio	Baillargeon 2004
Métodos	<p>Ensayo clínico aleatorizado Caracas (Venezuela)</p> <p><u>Método de aleatorización</u>: aleatorización en bloques fijos de 8 realizada previamente por un farmacéutico; las drogas fueron empaquetadas en cajas codificadas</p> <p><u>Enmascaramiento</u>: doble ciego</p> <p><u>Número de pacientes aleatorizadas</u>: 64 (32 a cada rama)</p>
Participantes	<p>Mujeres con SOP con IMC ≤ 27 y edad 17-40 años</p> <p><u>Criterios de inclusión</u>: SOP: oligomenorrea (< 8 menstruaciones/año previo), hiperandrogenemia (testosterona total > 70 ng/dl. Análíticas normales de pruebas tiroideas y prolactina. Insulina en ayunas < 15 μU/ml e índice glucosa/insulina en ayunas > 4.5</p> <p><u>Criterios de exclusión</u>: hiperplasia adrenal de aparición tardía. Uso de antidiabéticos orales</p> <p>Las pacientes no eran hipertiroideas ni tenían acantosis nigrans ni estaban tomando ACOS u otras drogas que pudieran alterar la sensibilidad a la insulina. El test de tolerancia a la glucosa era normal. Todas eran de origen caucásico</p> <p><u>Características basales de cada grupo</u>:</p> <p>Media Edad (\pmES): MET 27.7 (0.9), PCB 27.2(0.9)</p> <p>Media IMC (\pmES): MET 24.6 (0.2), PCB 24.6(0.2)</p> <p>Media Glucosa en ayunas (\pmES): MET 86.8(2.4), PCB 76.8 (2.3)</p> <p>Media Insulina en ayunas (\pmES): MET 6.3 (1.1), PCB 7.9 (1.1)</p> <p>Media Testosterona Total (\pmES): MET 110 (11), PCB 135 (11)</p> <p><u>Retiradas</u>: 4 en el grupo MET (12.5) y 2 en el grupo PCB (6.25) que ocurrieron antes de recibir intervención pues no se presentaron a la primera visita. Posteriormente no hubo pérdidas por seguimiento</p>
intervenciones	<p><u>Grupo tratamiento</u>: METFORMINA 850 dos veces al día</p> <p><u>Grupo control</u>: PCB en la misma dosis</p> <p><u>Duración del tratamiento</u>: 6 meses. Se aconsejó el uso de métodos barrera anticonceptivos y los análisis se realizaron en la fase folicular del ciclo menstrual.</p>
Resultados	<p><u>Parámetros clínicos</u>: IMC (kg/m²), mejoría del ciclo menstrual (recuperación de menstruaciones), cociente cintura cadera-CCC, presión arterial (mmHg)</p> <p><u>Parámetros hormonales</u>: testosterona total (ng/dl), globulina ligadora de hormonas sexuales-SHBG (μg/dl), testosterona libre(ng/dl)</p> <p><u>Parámetros metabólicos</u>: insulina en ayunas (μU/ml), glucosa en ayunas (mg/dl), Índice G/I</p>
Notas	<p>No se reportaron efectos secundarios</p> <p>En el estudio original 128 pacientes se aleatorizaron a 4 ramas: las 2 descritas (64 pacientes), una tercera a rosiglitazona (32) y una cuarta a MET+ rosiglitazona (32). Las 2 últimas ramas no se analizaron por no ser objeto de nuestro estudio. Se calculó un tamaño muestral de 20 sujetos por rama (diferencia en testosterona libre de 0.05 ng/dl, potencia 90% y nivel de significación del 5%)</p>

Estudio	Hoeger 2004
Métodos	<p>Ensayo clínico aleatorizado Rochester (EEUU)</p> <p><u>Método de aleatorización</u>: aleatorización en bloques generados por ordenador manejada por una farmacia independiente.</p> <p><u>Enmascaramiento</u>: doble ciego</p> <p><u>Número de pacientes aleatorizadas</u>: 18 (9 a cada rama)</p>
Participantes	<p>Mujeres con SOP con IMC > 25</p> <p><u>Criterios de inclusión</u>: SOP: Hiperandrogenismo y < 6 menstruaciones/año. Analíticas normales de TSH, FSH, prolactina y perfil metabólico.</p> <p><u>Criterios de exclusión</u>: enfermedad adrenal</p> <p>Todas las pacientes tenían una testosterona total sérica > 50 ng/dl y no habían tomado ninguna medicación hormonal en los últimos 2 meses</p> <p><u>Características basales de cada grupo</u>:</p> <p>Media Edad (±DS): MET 29.5 (6.4), PCB 27.1(4.5)</p> <p>Media IMC (±DS): MET 37.1 (4.9), PCB 37.1(4.6)</p> <p>Media Glucosa en ayunas (±DS): MET 101.7 (14.9), PCB 103.1 (15.6)</p> <p>Media Insulina en ayunas (±DS): MET 21.6 (11.1), PCB 21.8 (7.4)</p> <p>Media Testosterona Total (±DS): MET 61.2 (23. 8), PCB 58.1 (17.3)</p> <p>Media índice Andrógenos libres (FAI) (±DS: MET 10.8 (7.4), PCB 6.8 (2.5)</p> <p><u>Retiradas</u>: 3 en grupo MET y 2 en grupo PCB, sin saber las causas detalladas excepto 1 en grupo PCB por tiempo comprometido</p>
intervenciones	<p><u>Grupo tratamiento</u>: METFORMINA 850 dos veces al día</p> <p><u>Grupo control</u>: PCB en la misma dosis</p> <p><u>Duración del tratamiento</u>: 24 semanas. Las pastillas de MET y PCB eran idénticas y fueron generadas en la farmacia de la Universidad de Rochester</p>
Resultados	<p><u>Parámetros clínicos</u>: IMC (kg/m²), puntuación hirsutismo (FG), mejoría del ciclo menstrual (recuperación de menstruaciones)</p> <p><u>Parámetros hormonales</u>: testosterona total (ng/dl), globulina ligadora de hormonas sexuales-SHBG (nmol/l), índice de andrógenos libres-FAI (%)</p> <p><u>Parámetros metabólicos</u>: glucosa en ayunas (mg/dl)</p>
Notas	<p>En el estudio original 38 pacientes se aleatorizaron a 4 ramas: las 2 descritas (18 pacientes), una tercera a MET+ cambios en estilo de vida (11) y una cuarta a PCB+ cambios en estilo de vida (9). Las 2 últimas ramas no se analizaron por no ser objeto de nuestro estudio. Se tomaron los resultados de los análisis a las 24 semanas por el nº de pérdidas que en ese momento eran para MET del 33% y para PCB del 22%</p> <p>No están concretados los efectos adversos</p>

Estudio	Önalán 2005
Métodos	<p>Ensayo clínico aleatorizado Ankara (Turquía)</p> <p><u>Método de aleatorización</u>: los pacientes fueron aleatorizados a MET o PCB de acuerdo con un código generado por un ordenador en bloques de cuatro</p> <p><u>Enmascaramiento</u>: doble ciego</p> <p><u>Número de pacientes aleatorizadas</u>: 139 (72 en MET y 67 en PCB)</p>
Participantes	<p>Mujeres con SOP</p> <p><u>Criterios de inclusión</u>: SOP: oligomenorrea (< 6 ciclos por año) o amenorrea desde menarquía y al menos un criterio de hiperandrogenismo (puntuación de hirsutismo según FG > 7 y/o concentraciones de testosterona libre > 4 ng/dl)</p> <p><u>Criterios de exclusión</u>: síndrome de Cushing, forma no clásica de hiperplasia adrenal congénita debida a déficit de 21hidroxilasa, disfunción tiroidea, hiperprolactinemia, diabetes tipo II, pacientes con medicación que pudiera alterar la secreción de insulina.</p> <p>Las pacientes fueron aleatorizadas en 6 grupos de acuerdo con su ratio glucosa-insulina (G-I, en mg/10⁻⁴ U) en normoinsulinémicas (NI) (G-I ratio ≥ 4.5) e hiperinsulinémicas (HI) (G-I ratio < 4.5) y dentro de cada uno de los 2 grupos según su BMI en delgadas (BMI<25), con sobrepeso (BMI de 25-29.9) y obesas (BMI≥30)</p> <p><u>Características basales de cada grupo</u>:</p> <p>NI y IMC<25 (delgadas)</p> <p>Media Edad (±DS): MET 26.4(4.1), PCB 27.1 (4.8)</p> <p>Media IMC (±DS): MET 21.2 (2.25), PCB 21.96 (1.52)</p> <p>Media Glucosa en ayunas (±DS): MET 82.5 (4.2), PCB 86.2 (12.2)</p> <p>Media Insulina en ayunas (±DS): MET 14.9 (2.2), PCB 15.9 (2.52)</p> <p>Media Testosterona libre (±DS): MET 4.9 (0.58), PCB 5.2 (0.7)</p> <p>Media puntuación Hirsutismo (FG) (±DS): MET 8.8 (4.3), PCB 5.2 (6.7)</p> <p>NI y IMC 25-29.9 (sobrepeso)</p> <p>Media Edad (±DS): MET 24.6(4.8), PCB 27.3 (4.4)</p> <p>Media IMC (±DS): MET 28.1 (1), PCB 28.2 (0.7)</p> <p>Media Glucosa en ayunas (±DS): MET 80.3 (4.6), PCB 82.7 (6.3)</p> <p>Media Insulina en ayunas (±DS): MET 14.6 (1.5), PCB 13.8 (1.6)</p> <p>Media Testosterona libre (±DS): MET 5.3 (1.3), PCB 5.6 (1)</p> <p>Media puntuación Hirsutismo (FG) (±DS): MET 9.2 (2.9), PCB 9.8 (6.1)</p> <p>NI y IMCI ≥ 30(obesas)</p> <p>Media Edad (±DS): MET 31.8 (4), PCB 31.2 (5.5)</p> <p>Media IMC (±DS): MET 31.6 (1.1), PCB 32.2 (3.2)</p> <p>Media Glucosa en ayunas (±DS): MET 93.8 (9.7), PCB 100 (5.7)</p> <p>Media Insulina en ayunas (±DS): MET 18.8 (2.3), PCB 21.2 (1.3)</p> <p>Media Testosterona libre (±DS): MET 5 (0.7), PCB 5.3 (0.8)</p>

Estudio	Önalán 2005
	<p>Media puntuación Hirsutismo (FG) (\pmDS): MET 12.6 (5.5), PCB 15.8 (6.7)</p> <p>HI y IMC<25 (delgadas)</p> <p>Media Edad (\pmDS): MET 25.7(4.9), PCB 24.2 (4.7)</p> <p>Media IMC (\pmDS): MET 21.5 (3.07), PCB 21.8 (1.76)</p> <p>Media Glucosa en ayunas (\pmDS): MET 74.3 (5.63), PCB 72.4 (9.12)</p> <p>Media Insulina en ayunas (\pmDS): MET 20.5 (0.68), PCB 22 (3.95)</p> <p>Media Testosterona libre (\pmDS): MET 5.16 (0.63), PCB 4.83 (0.74)</p> <p>Media puntuación Hirsutismo (FG) (\pmDS): MET 9.4 (8.3), PCB 8.8 (7.2)</p> <p>HI y IMC 25-29.9 (sobrepeso)</p> <p>Media Edad (\pmDS): MET 27.5(5.7), PCB 24.8 (6.6)</p> <p>Media IMC (\pmDS): MET 28.4 (0.7), PCB 28.4 (0.9)</p> <p>Media Glucosa en ayunas (\pmDS): MET 80 (9), PCB 79.7 (9.9)</p> <p>Media Insulina en ayunas (\pmDS): MET 22.7 (3), PCB 23.1 (6)</p> <p>Media Testosterona libre (\pmDS): MET 6 (1.2), PCB 5.7 (1.1)</p> <p>Media puntuación Hirsutismo (FG) (\pmDS): MET 13.5 (9.6), PCB 4.9 (8.4)</p> <p>HI y IMC \geq 30(obesas)</p> <p>Media Edad (\pmDS): MET 25.1 (3.6), PCB 28.4 (6.9)</p> <p>Media IMC (\pmDS): MET 31.7 (1.9), PCB 34.9 (3.5)</p> <p>Media Glucosa en ayunas (\pmDS): MET 76.1 (11.3), PCB 80.2 (7.8)</p> <p>Media Insulina en ayunas (\pmDS): MET 27.8 (10.3), PCB 23.3 (2.8)</p> <p>Media Testosterona libre (\pmDS): MET 5.1 (0.8), PCB 6.2 (1.8)</p> <p>Media puntuación Hirsutismo (FG) (\pmDS): MET 14.5 (7.2), PCB 16.6 (9.5)</p> <p><u>Retiradas</u>: 23 (17 en MET y 6 en PCB); 8 por embarazo [6 en MET (4 obesas y 2 delgadas) y 2 en obesas con PCB] y 15 por efectos 2º gastrointestinales.</p>
Intervenciones	<p><u>Grupo tratamiento</u>: METFORMINA 850 mg dos veces al día (comenzando con 500 mg en la cena durante los primeros 5 días)</p> <p><u>Grupo control</u>: PLACEBO dos veces al día</p> <p><u>Duración del tratamiento</u>: 6 meses. No se dieron instrucciones para modificar los hábitos dietéticos</p>
Resultados	<p><u>Parámetros clínicos</u>: IMC (kg/m²), puntuación hirsutismo (FG), cociente cintura cadera-CCC, ciclo menstrual (duración de los ciclos), efectos adversos (leves y graves)</p> <p><u>Parámetros hormonales</u>: globulina ligadora de hormonas sexuales-SHBG (nmol/l), testosterona libre (pg/ml)</p> <p><u>Parámetros metabólicos</u>: insulina en ayunas (μU/ml), glucosa en ayunas (mg/dl), colesterol total (mg/dl), triglicéridos (mg/dl), LDL (mg/dl) y HDL (mg/dl), Índice G/I (mg/10⁻⁴ U)</p>
Notas	<p>En el ECA se valoró la ovulación no objeto de nuestra revisión sistemática.</p>

Estudio	Eisenhardt 2006
Métodos	<p>Ensayo clínico aleatorizado Heidelberg (Alemania)</p> <p><u>Método de aleatorización</u>: asignación a MET o PCB según el código generado por un ordenador en bloques de 6. Una copia del código fue guardada en un sobre cerrado por un tercero, que no participaba en el estudio, por si hubiera una emergencia. El código no se rompió hasta que el último paciente completó el estudio</p> <p><u>Enmascaramiento</u>: doble ciego</p> <p><u>Número de pacientes aleatorizadas</u>: 45 (22 a rama MET y 23 a PCB)</p>
Participantes	<p>Mujeres con SOP entre 21 y 36 años</p> <p><u>Criterios de inclusión</u>: SOP: oligomenorrea (ciclos > 35 días o menos de 9 ciclos al año) o amenorrea (ciclos > 12 semanas), ovarios poliquísticos por eco según Rotterdam, hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico (Testosterona total >2.1 nmol/l o androstendiona >10.1nmol/l)</p> <p><u>Criterios de exclusión</u>: intolerancia a la glucosa o DM, disfunción tiroidea, hiperprolactinemia, hiperplasia adrenal congénita de inicio tardío o síndrome de Cushing.</p> <p>Ninguna paciente había tomado medicación que pudiera influir en el perfil hormonal o fármacos para la obesidad en los últimos 6 meses y se descartó enfermedad cardíaca, hepática o renal y embarazo no sospechado.</p> <p><u>Características basales de cada grupo</u>:</p> <p>Mediana Edad (rango): MET 27 (25-30), PCB 29.7 (27-32)</p> <p>Mediana IMC (rango) MET 28.9 (23-34), PCB 32.4 (28-37)</p> <p>Mediana Glucosa en ayunas (rango): MET 83 (78-90), PCB 84 (77-88)</p> <p>Mediana Insulina en ayunas (rango): MET 20 (14-28), PCB 22 (18-30)</p> <p>Mediana Testosterona Total (rango): MET 1.5 (1-2.3), PCB 1.6 (1.1-2.1)</p> <p>Mediana puntuación Hirsutismo (FG) rango): MET 10.1 (8-12), PCB 9.3 (8-11)</p> <p><u>Retiradas</u>: 3 embarazos (2 en MET y uno en PCB) y 4 por razones personales no relacionadas con el fármaco (3 en PCB y 1 en MET)</p>
Intervenciones	<p><u>Grupo tratamiento</u>: METFORMINA 500 mg tres veces al día comenzando la 1ª semana con 500 mg 2 veces al día para reducir los efectos secundarios gastrointestinales</p> <p><u>Grupo control</u>: PLACEBO en la misma pauta</p> <p><u>Duración del tratamiento</u>: 12 semanas. Se aconsejaron métodos barrera contraceptivos durante el estudio y se dieron instrucciones para la suspensión inmediata del fármaco si se confirmaba embarazo.</p>

Estudio	Eisenhardt 2006
Resultados	<p><u>Parámetros clínicos</u>: IMC (kg/m²), puntuación hirsutismo (FG), mejoría del ciclo menstrual (recuperación de los ciclos)</p> <p><u>Parámetros hormonales</u>: testosterona total (nmol/l), globulina ligadora de hormonas sexuales-SHBG (nmol/l)</p> <p><u>Parámetros metabólicos</u>: insulina en ayunas (μU/ml), glucosa en ayunas (mg/dl), HOMA</p>
Notas	<p>La mayoría de las pacientes no reportaron ningún efecto secundario.</p> <p>El objetivo del estudio era evaluar los efectos de la metformina en función de que existiera o no resistencia insulínica (32/45 pacientes la presentaban)</p>

Estudio	Bridger 2006
Métodos	<p>Ensayo clínico aleatorizado Montreal, Quebec (Canadá)</p> <p><u>Método de aleatorización</u>: muestreo secuencial sin reemplazamiento para recibir MET o placebo (PCB)</p> <p><u>Enmascaramiento</u>: doble ciego</p> <p><u>Número de pacientes aleatorizadas</u>: 22 (11 en cada rama)</p>
Participantes	<p>Mujeres con SOP e hiperinsulinemia</p> <p><u>Criterios de inclusión</u>: mujeres ≥ 12 años con menarquía desde 2 años antes al menos de participar en el estudio. SOP: oligomenorrea crónica (≤ 6 menstruaciones en el año previo) y evidencia clínica o bioquímica de hiperandrogenismo.</p> <p><u>Criterios de exclusión</u>: hiperprolactinemia, tumores secretores de andrógenos, forma tardía de hiperplasia adrenal congénita (fue descartada midiendo los niveles de 17 hidroxiprogesterona tras estimulación de ACTH), diabetes, enfermedad renal o hepática, embarazo, alergia a MET o tratamiento en los 6 meses previos con ACO u otras drogas que pudieran influir sobre la insulina o los andrógenos.</p> <p><u>Características basales de cada grupo</u>:</p> <p>Media Edad (\pmDS): MET 16.07 (0.97), PCB 16.8 (1.39)</p> <p>Media IMC (\pmDS): MET 33.6 (5.6), PCB 30.81 (3)</p> <p>Media Glucosa en ayunas (\pmDS): MET 4.33 (0.4), PCB 4.48 (0.46)</p> <p>Media Testosterona Total (\pmDS): MET 6.03 (1.88), PCB 5.8 (1.58)</p> <p>Media puntuación Hirsutismo (FG) (\pmDS): MET 5.3 (5), PCB 7.2 (7.6)</p> <p><u>Retiradas</u>: 1 paciente en el grupo PCB dio información sobre su cumplimiento y su bienestar clínico al final del estudio pero no se presentó al examen físico ni analítico.</p>
Intervenciones	<p><u>Grupo tratamiento</u>: METFORMINA 750 mg cada 12 horas</p> <p><u>Grupo control</u>: PLACEBO cada 12 horas (idénticos en apariencia)</p> <p><u>Duración del tratamiento</u>: 3 meses. Consejos de vida saludable pero no dieta</p>
Resultados	<p><u>Parámetros clínicos</u>: IMC (kg/m²), puntuación hirsutismo (FG), ciclo menstrual (inicio de menstruación), efectos adversos (leves o graves)</p> <p><u>Parámetros hormonales</u>: testosterona total (nmol/l)</p> <p><u>Parámetros metabólicos</u>: glucosa en ayunas (mmol/l), colesterol total (mmol/l), HDL (mmol/l), LDL (mmol/l) y triglicéridos (mmol/l), HOMA</p>
Notas	<p>Se contaron las pastillas al final del tratamiento (8%-60% de los comprimidos de MET no fueron consumidos). Dos pacientes en el grupo PCB admitieron no tomar todas las pastillas (una de ellas tomó el 45% de las mismas y dejó el tratamiento por trastornos gastrointestinales y la otra, que era la que no fue al segundo test de tolerancia, dijo que sólo había tomado la mitad. En el grupo MET 5/11 se tomaron <70% de las pastillas por trastornos gastrointestinales.</p>

Estudio	Lord 2006
Métodos	<p>Ensayo clínico aleatorizado Truro, Cornwall (Gran Bretaña)</p> <p><u>Método de aleatorización</u>: aleatorización central por la farmacia del hospital después del reclutamiento usando una asignación por bloques</p> <p><u>Enmascaramiento</u>: doble ciego</p> <p><u>Número de pacientes aleatorizadas</u>: 44 (22 a cada rama)</p>
Participantes	<p>Mujeres con SOP (con anovulación) entre 18-40 años</p> <p><u>Criterios de inclusión</u>: SOP: anovulación y un nivel de andrógenos libres (FAI) >5.</p> <p>Anovulación: oligomenorrea (menos de 6 menstruaciones en los 12 meses precedentes) o progesterona en fase lútea <20nmol/l.</p> <p><u>Criterios de exclusión</u>: hiperprolactinemia, forma tardía de hiperplasia adrenal congénita, enfermedad tiroidea, diabetes, uso de agentes inductores de ovulación o drogas que pudieran alterar el metabolismo de la insulina en los 2 meses previos y embarazo (descartado por test).</p> <p><u>Características basales de cada grupo</u>:</p> <p>Media Edad (±DS): MET 27.76 (4.89), PCB 30.63 (4.84)</p> <p>Media IMC (±DS): MET 33.74 (6.74), PCB 36.37 (7.46)</p> <p>Media Glucosa en ayunas (±DS): MET 5.06 (0.55), PCB 5.17 (0.42)</p> <p>Media Insulina en ayunas (±DS): MET 21.57 (15.54), PCB 18.85 (6.04)</p> <p>Media Testosterona Total (±DS): MET 2.6 (0.78), PCB 2.74 (0.65)</p> <p>Media índice Andrógenos libres (FAI) (±DS): MET 11.07 (5.26), PCB 9.56 (3.21)</p> <p><u>Retiradas</u>: 4 pacientes fueron excluidas por no cumplir los criterios de inclusión tras la aleatorización: 2 de PCB tenían FAI<5 a la entrada en el ensayo y 2 estaban ovulando (1 de cada grupo). Abandonos: 8 [pérdidas de seguimiento (2 en MET y 1 en PCB) y abandono de tratamiento por embarazo (3 en MET y 2 en PCB)].</p>
Intervenciones	<p><u>Grupo tratamiento</u>: METFORMINA 500 mg tres veces al día</p> <p><u>Grupo control</u>: PLACEBO 3 veces al día</p> <p><u>Duración del tratamiento</u>: 3 meses. El tratamiento se comenzó 1 día después de la menstruación o tras un test negativo de embarazo en las pacientes con oligomenorrea. No dieta aunque sí consejos de vida saludable. Consejos para evitar el embarazo</p>
Resultados	<p><u>Parámetros clínicos</u>: IMC (kg/m²), cociente cintura cadera-CCC, perímetro abdominal (cm), presión arterial (mm Hg)</p> <p><u>Parámetros hormonales</u>: testosterona total (nmol/l), globulina ligadora de hormonas sexuales-SHBG (nmol/l), índice de andrógenos libres-FAI (%)</p> <p><u>Parámetros metabólicos</u>: insulina en ayunas (mIU/l), glucosa en ayunas (mmol/l), colesterol total (mmol/l), HDL (mmol/l), LDL (mmol/l) y triglicéridos (mmol/l), HOMA</p>
Notas	<p>En otros estudios se había demostrado que la ovulación se correlacionaba con una ↓ de la masa grasa visceral y por ello se utilizó este parámetro para estimar la potencia. Cada brazo necesitaba 7 pacientes y se reclutaron 20 (potencia 90%, nivel significación 5%) para demostrar efecto de la MET sobre la ovulación.</p>

Estudio	Tang 2006
Métodos	<p>Ensayo clínico aleatorizado Leeds (Gran Bretaña)</p> <p><u>Método de aleatorización</u>: aleatorización llevada a cabo por el departamento de ensayos clínicos en el servicio de farmacia; se realizó una técnica de aleatorización con bloques de cuatro mediante tablas de números aleatorios de Linder y colaboradores (1970); el código fue guardado en el departamento de ensayos hasta que el último paciente completó el estudio.</p> <p><u>Enmascaramiento</u>: doble ciego</p> <p><u>Número de pacientes aleatorizadas</u>: 143(69 a MET y 74 a PCB)</p>
Participantes	<p>Mujeres con SOP (con anovulación) y obesidad entre 18-39 años (ambos inclusive)</p> <p><u>Criterios de inclusión</u>: Anovulación: oligomenorrea (ciclos de duración >35 días) o amenorrea y ausencia de actividad ovárica folicular por eco; Obesidad (IMC > 30); SOP: ovarios poliquísticos por eco vaginal (> 10 quistes de 2-8 mm de diámetro normalmente combinados con incremento del volumen ovárico >10 cm³ y estroma eco-denso) junto con oligomenorrea o amenorrea. Concentraciones de prolactina y hormonas tiroideas normales así como los análisis hematológicos y bioquímicos (función renal, hepática, vitamina B12).</p> <p><u>Criterios de exclusión</u>: terapia hormonal en las 6 semanas previas, enfermedad crónica que pudiera interferir con la absorción, distribución, metabolismo o excreción de MET, enfermedad renal o hepática, diabetes u otra enfermedad sistémica, embarazo.</p> <p>Si los niveles de testosterona o androstendiona eran significativamente elevados se hacían test adicionales para excluir hiperplasia adrenal congénita o hipercortisolismo. Todas las pacientes tenían al menos una trompa de Falopio y el análisis del semen de la pareja era normal.</p> <p><u>Características basales de cada grupo</u>:</p> <p>Media Edad (±DS): MET 29.7 (3.7), PCB 29.8 (3.8)</p> <p>Media IMC (±DS): MET 37.6 (5), PCB 38.9 (9.5)</p> <p>Media Glucosa en ayunas (±DS): MET 5.24 (1.23), PCB 5.03 (0.67)</p> <p>Media Insulina en ayunas (±DS): MET 97.7 (76), PCB 104.3 (117.4)</p> <p>Media Testosterona Total (±DS): MET 2.2 (0.60), PCB 2.5 (0.64)</p> <p>Media índice Andrógenos libres (FAI) (±DS): MET 11.3 (5.5), PCB 13.7 (10.3)</p> <p><u>Retiradas</u>: 21 pacientes (13 en MET y 8 en PCB). Efectos secundarios 17 (11 en MET y 6 en PCB); embarazos 4 (2 en MET y 2 en PCB).</p>

Estudio	Tang 2006
Intervenciones	<p><u>Grupo tratamiento:</u> METFORMINA 850 mg cada 12 horas</p> <p><u>Grupo control:</u> PLACEBO cada 12 horas (idénticos en tamaño y color a pastillas de MET)</p> <p><u>Duración del tratamiento:</u> 6 meses. Un dietista proporcionó una dieta a cada paciente (alta en carbohidratos 50% y baja en grasas 10%) con el objeto de reducir la ingesta diaria en 500 kcal. Se aconsejó ejercicio físico diario durante 15 minutos aunque no fue evaluado. Se estimuló la adherencia al régimen en las visitas mensuales que eran evaluadas por la misma persona en cada centro. Los cumplimientos se valoraban con la devolución de cajas vacías.</p>
Resultados	<p><u>Parámetros clínicos:</u> IMC (kg/m²), cociente cintura cadera-CCC, perímetro abdominal (cm), presión arterial (mm Hg), ciclo menstrual (frecuencia), efectos adversos (leves o graves)</p> <p><u>Parámetros hormonales:</u> testosterona total (nmol/l), globulina ligadora de hormonas sexuales-SHBG (nmol/l), índice de andrógenos libres-FAI (%)</p> <p><u>Parámetros metabólicos:</u> insulina en ayunas (pmol/l), glucosa en ayunas (mmol/l), colesterol total (mmol/l) y triglicéridos (mmol/l)</p>

Estudio	Karimzadeh 2007
Métodos	<p>Ensayo clínico aleatorizado Yazd (Irán)</p> <p><u>Método de aleatorización</u>: la aleatorización se realizó mediante una secuencia generada por ordenador que fue guardada en sobres opacos numerados</p> <p><u>Enmascaramiento</u>: doble ciego</p> <p><u>Número de pacientes aleatorizadas</u>: 200 (100 a cada rama)</p>
Participantes	<p>Mujeres con SOP con edades entre 20 y 35 años</p> <p><u>Criterios de inclusión</u>: SOP fue diagnosticada por la existencia de al menos dos de los siguientes criterios: oligomenorrea (ciclos > 35 días) o hipomenorrea, signos clínicos de hirsutismo, hiperandrogenismo y evidencia ecográfica de ovarios poliquísticos (volumen ovárico > 10 cm³, folículos pequeños (6-8 mm) en número > 12 distribuidos en la periferia del ovario.</p> <p><u>Criterios de exclusión</u>: hiperprolactinemia, disfunción tiroidea, síndrome de Cushing e hiperplasia adrenal congénita.</p> <p><u>Características basales de cada grupo</u>:</p> <p>Media Edad (±DS): MET 27.2(6.8), PCB 28.6 (7.4)</p> <p>Media IMC (±DS): MET 28.8 (3.18), PCB 29.49 (4.75)</p> <p><u>Retiradas</u>: no constan explícitamente pero se habla de un índice de embarazos del 40% en el grupo MET y un 11% en el grupo PCB que se supone abandonarían el tratamiento; cuatro de los embarazos en el grupo MET y tres en el grupo PCB terminaron en abortos involuntarios en la octava semana de gestación.</p>
Intervenciones	<p><u>Grupo tratamiento</u>: METFORMINA 500 mg tres veces al día (se comenzó con 1 al día para probar tolerancia)</p> <p><u>Grupo control</u>: PLACEBO tres veces al día</p> <p><u>Duración del tratamiento</u>: 3 meses.</p>
Resultados	<p><u>Parámetros clínicos</u>: IMC (kg/m²), hirsutismo (número de pacientes hirsutas en %), ciclo menstrual (% pacientes con oligomenorrea), efectos adversos (leves y graves)</p> <p><u>Parámetros metabólicos</u>: colesterol total (mmol/l), HDL (mmol/l), LDL (mmol/l) y triglicéridos (mmol/l), Índice G/I</p>
Notas	<p>En el estudio se valoraron la ovulación y el embarazo pero no se incluyeron en nuestra revisión</p>

Estudio	Palomba 2007
Métodos	<p>Ensayo clínico aleatorizado</p> <p>Nápoles (Italia)</p> <p><u>Método de aleatorización</u>: la aleatorización se realizó mediante un ordenador para generar una secuencia en bloques individuales como método de restricción que permaneció oculta hasta que las intervenciones fueron asignadas</p> <p><u>Enmascaramiento</u>: doble ciego</p> <p><u>Número de pacientes aleatorizadas</u>: 30 (15 a cada rama)</p>
Participantes	<p>Mujeres con SOP jóvenes (edad ≥ 20 y ≤ 30 años) con normopeso (IMC ≥ 18 y ≤ 25)</p> <p><u>Criterios de inclusión</u>: SOP: hirsutismo según criterios clínicos de FG (puntuación hirsutismo ≥ 8) y/o hiperandrogenismo bioquímico (testosterona total 2 DS por encima del valor medio de referencia) y anovulación crónica (progesterona < 2 ng/ml)</p> <p><u>Criterios de exclusión</u>: hiperprolactinemia, alteraciones tiroideas, síndrome de Cushing, hiperplasia adrenal congénita no clásica, tumor secretor de andrógenos, enfermedad neoplásica, hepática o cardiovascular, DM e intolerancia a la glucosa, uso de fármacos en los 6 meses anteriores al estudio y uso de bebidas alcohólicas.</p> <p><u>Características basales de cada grupo</u>:</p> <p>Media Edad (\pmDS): MET 24.3 (3.1), PCB 24.8 (2.7)</p> <p>Media IMC (\pmDS): MET 22.4 (2.7), PCB 22.7 (1.9)</p> <p>Media Glucosa en ayunas (\pmDS): MET 84.7 (9), PCB 84.6 (7.2)</p> <p>Media Insulina en ayunas (\pmDS): MET 14.6 (5.3) PCB 15 (5.5)</p> <p>Media Testosterona Total (\pmDS): MET 1.5 (0.4), PCB 1.5 (0.5)</p> <p>Media índice Andrógenos libres (FAI) (\pmDS): MET 20 (6.1), PCB 19.6 (6.8)</p> <p>Media puntuación Hirsutismo (FG) (\pmDS): MET 11.2 (2.4), PCB 10.7 (1.8)</p> <p><u>Retiradas</u>: 3 pacientes (1 en grupo MET por embarazo y 2 en PCB por incumplimiento de protocolo)</p>
Intervenciones	<p><u>Grupo tratamiento</u>: METFORMINA 850 mg dos veces al día</p> <p><u>Grupo control</u>: PLACEBO dos veces al día</p> <p><u>Duración del tratamiento</u>: 12 meses. No se dieron instrucciones para modificar los hábitos dietéticos pero sí de uso de método barrera anticonceptivo</p>
Resultados	<p><u>Parámetros clínicos</u>: IMC (kg/m²), puntuación hirsutismo (FG), cociente cintura cadera-CCC, efectos adversos (leves y graves)</p> <p><u>Parámetros hormonales</u>: globulina ligadora de hormonas sexuales-SHBG (nmol/l), testosterona libre (ng/ml), índice de andrógenos libres-FAI (%)</p> <p><u>Parámetros metabólicos</u>: insulina en ayunas (μU/ml), glucosa en ayunas (mg/dl), colesterol total (mg/dl), triglicéridos (mg/dl), LDL (mg/dl) y HDL (mg/dl), Índice G/I</p>
Notas	<p>Los datos son extraídos de un estudio donde se valora el efecto de la suspensión de MET sobre los parámetros clínicos, metabólicos y hormonales. Tras 12 meses de tratamiento con MET y PCB se hace un seguimiento durante otros 12 meses de los pacientes; se utiliza también un grupo control en todo el estudio de 10 pacientes.</p>

Estudio	Hoeger 2008
Métodos	<p>Ensayo clínico aleatorizado Rochester (EEUU) <u>Método de aleatorización</u>: asignación mediante números aleatorios <u>Enmascaramiento</u>: doble ciego <u>Número de pacientes aleatorizadas</u>: 21 (10 a MET y 11 a PCB)</p>
Participantes	<p>Mujeres con SOP adolescentes* (12-18 años) y obesas (IMC > percentil 95) <u>Criterios de inclusión</u>: SOP: Hiperandrogenismo clínico o bioquímico e irregularidades menstruales (< 8 menstruaciones en el año previo). Ferriman (FG) > 7 <u>Criterios de exclusión</u>: otras causas de hiperandrogenismo y menstruaciones irregulares Todas las pacientes estaban sanas y no habían tomado ninguna medicación hormonal o antidiabéticos orales en los últimos 2 meses. Aunque se hizo eco abdominal a todas las pacientes aleatorizadas, no se usó como criterio. <u>Características basales de cada grupo</u>: Media Edad (\pmDS): MET 16 (1.7), PCB 15.4 (1.7) Media IMC (\pmDS): MET 34.3 (6.5), PCB 36.1(7.5) Media Glucosa en ayunas (\pmDS): MET 90 (7.6), PCB 89.1 (7.5) Media Insulina en ayunas (\pmDS): MET 20.8 (9.6), PCB 27.1 (17.2) Media Testosterona Total (\pmDS): MET 51.3 (13), PCB 61.2 (30.5) Media índice Andrógenos libres (FAI) (\pmDS): MET 10.8 (5.8), PCB 14.8 (8.9) Media puntuación Hirsutismo (FG) (\pmDS): MET 7.8 (2.6), ACO 12.5 (5.3) <u>Retiradas</u>: 5 [4 en MET (40%) y 1 en PCB (9%)]. 3 por pérdidas de seguimiento (2 en MET y una en PCB) y 2 por razones personales en MET</p>
intervenciones	<p><u>Grupo tratamiento</u>: METFORMINA 850 dos veces al día comenzando con una dosis de 425 e incrementándola progresivamente <u>Grupo control</u>: PCB en la misma dosis <u>Duración del tratamiento</u>: 24 semanas. Las pastillas de MET y PCB eran idénticas y fueron generadas en la farmacia de la Universidad de Rochester</p>
Resultados	<p><u>Parámetros clínicos</u>: IMC (kg/m²), , puntuación hirsutismo (FG), mejoría del ciclo menstrual (recuperación de menstruaciones), perímetro abdominal (cm), presión arterial (mmHg) <u>Parámetros hormonales</u>: testosterona total (ng/dl), globulina ligadora de hormonas sexuales-SHBG (nmol/l), índice de andrógenos libres-FAI (%) <u>Parámetros metabólicos</u>: insulina en ayunas (IU/ml), glucosa en ayunas (mg/dl), colesterol total (mg/dl), HDL (mg/dl), LDL (mg/dl) y triglicéridos (mg/dl)</p>
Notas	<p>No constan efectos secundarios de la medicación En el estudio original 43 personas se aleatorizaron a 4 ramas: las 2 descritas (21 pacientes), una tercera a ACO (11) y una cuarta a cambios en estilo de vida (11). La última rama no se analizó por no ser objeto de nuestro estudio. *Para las menores de 18 años fue necesario el consentimiento por parte del tutor legal</p>

Estudio	Fux Otta 2009
Métodos	<p>Ensayo clínico aleatorizado</p> <p>Córdoba (Argentina)</p> <p><u>Método de aleatorización</u>: asignación a través de un programa de ordenador a MET o PCB.</p> <p><u>Enmascaramiento</u>: doble ciego</p> <p><u>Número de pacientes aleatorizadas</u>: 30 (15 a cada rama)</p>
Participantes	<p>Mujeres con SOP y resistencia a la insulina</p> <p><u>Criterios de inclusión</u>: SOP: hiperandrogenemia y oligomenorrea (ciclos de 35 días o más) o amenorrea (en los últimos 6 meses) después de un test de embarazo negativo.</p> <p><u>Criterios de exclusión</u>: disfunción tiroidea, hepática, cardiovascular o renal; enfermedad infecciosa grave, DM, hiperprolactinemia o toma de medicación en los últimos 3 meses. La hiperplasia adrenal congénita de inicio tardío, el síndrome de Cushing y los tumores productores de andrógenos fueron descartados con los test pertinentes.</p> <p><u>Características basales de cada grupo</u>:</p> <p>Media Edad (\pmDS): MET 25.4 (4.8), PCB 24.7 (3.4)</p> <p>Media IMC (\pmDS): MET 32.4 (6.7), PCB 35.6 (4.9)</p> <p>Media Glucosa en ayunas (\pmDS): MET 86.8 (9), PCB 89.3 (13.9)</p> <p>Media Insulina en ayunas (\pmDS): MET 14.2 (4.3) PCB 17.1 (6.7)</p> <p>Media Testosterona Total (\pmDS): MET 93.2 (22.01), PCB 94.4 (18.2)</p> <p>Media puntuación Hirsutismo (FG) (\pmDS): MET 11.7 (5.3), PCB 13.5 (5.9)</p> <p><u>Retiradas</u>: una en el grupo MET por falta de adherencia al tratamiento.</p>
intervenciones	<p><u>Grupo tratamiento</u>: METFORMINA 750 mg dos veces al día. La dosis se fue incrementando semana a semana para minimizar los efectos secundarios (1ª semana 500mg/comida, 2ª semana 500mg comida y cena y así progresivamente).</p> <p><u>Grupo control</u>: PLACEBO en la misma pauta</p> <p><u>Duración del tratamiento</u>: 4 meses. Se suministró a todas las pacientes una dieta de 1500 kcal/d (50% carbohidratos, 30% grasas, 20% proteínas) y se aconsejó ejercicio (40 minutos de caminata ligera diarios 4 veces a la semana). Se aconsejaron métodos barrera contraceptivos durante el estudio.</p>
Resultados	<p><u>Parámetros clínicos</u>: IMC (kg/m²), puntuación hirsutismo (FG), cociente cintura cadera-CCC, perímetro abdominal (cm), ciclo menstrual (duración de los ciclos), efectos adversos (leves y graves)</p> <p><u>Parámetros hormonales</u>: testosterona total (ng/dl)</p> <p><u>Parámetros metabólicos</u>: insulina en ayunas (μU/ml), glucosa en ayunas (mg/dl), colesterol total (mg/dl), HDL (mg/dl), LDL (mg/dl) y triglicéridos (mg/dl), HOMA</p>
Notas	<p>No se reportaron efectos secundarios.</p> <p>Todas las pacientes presentaban resistencia insulínica que se diagnosticó con un índice HOMA \geq 2.</p>

B. METFORMINA VS. ACO

Estudio	Morin-Papunen 2000
Métodos	<p>Ensayo clínico aleatorizado Oulu (Finlandia) <u>Método de aleatorización</u>: desconocido <u>Enmascaramiento</u>: no consta <u>Número de pacientes aleatorizadas</u>: 32 (16 a cada brazo)</p>
Participantes	<p>Mujeres con SOP obesas <u>Criterios de inclusión</u>: obesas (IMC > 27 kg/m²). SOP: ovarios poliquísticos por eco transvaginal (≥ 8 folículos de 3-8 mm de diámetro en un plano en un ovario con aumento de estroma) y al menos uno de los siguientes síntomas: oligomenorrea o amenorrea, manifestaciones clínicas de hiperandrogenismo tales como puntuación de hirsutismo >7 (FG), acné y/o una elevación del nivel de testosterona sérica (>2.7nmol/l). <u>Criterios de exclusión</u>: diabetes, tabaquismo, consumo de alcohol y toma hormonas sexuales u otros fármacos que pudieran alterar el metabolismo lipídico en los 2 meses previos al estudio. <u>Características basales de cada grupo</u>: Media Edad (±ES): MET 29.9(1.5), ACO 29.8 (1) Media IMC (±ES): MET 33.5 (1.1), ACO 37.2 (1.8) Media Glucosa en ayunas (±ES): MET 5.2 (0.1), ACO 5.1 (0.1) Media Insulina en ayunas (±ES): MET 99.3 (12.1), ACO 127.3 (19.6) Media Testosterona Total (±ES): MET 2.6 (0.4), ACO 2.4 (0.4) Media índice Andrógenos libres (FAI) (±ES): MET 11.5 (3.3), ACO 9.5 (1.8) Media puntuación Hirsutismo (FG) (±ES): MET 10.3 (1.9), ACO 9 (2.1) <u>Retiradas</u>: 14 (8 en MET y 6 en ACO). Pérdidas de seguimiento: 2 en grupo MET y 1 en ACO; manifestaciones de diabetes en test de tolerancia antes de tratamiento: 2 en grupo MET y una en ACO; abandono de medicación: 4 en MET (1 por náuseas y diarrea, 1 por razones personales y 2 por embarazo) y 4 en ACO (1 por dolor de cabeza y alteración de tensión arterial y 3 por deseo de embarazo)*</p>
Intervenciones	<p><u>Grupo tratamiento</u>: METFORMINA 500 mg dos veces al día en los tres primeros meses y 1000 mg dos veces al día en los tres siguientes. <u>Grupo control</u>: ACO (EE 35 µg, AC 2 mg) en toma única diaria durante 21 días seguidos de 7 días de descanso. <u>Duración del tratamiento</u>: 6 meses. Todas las pacientes fueron examinadas entre 1-7 día (después del sangrado espontáneo o inducido con progesterona en amenorreicas o con ACO antes del tratamiento y durante el mismo). El uso del progestágeno fue para evitar los exámenes en fase lútea. Se utilizó didrogesterona (10mg/día durante 10 días una semana antes de análisis) que produce mínimos efectos sobre la sensibilidad a la insulina; un método barrera fue recomendado durante el tratamiento con MET.</p>
Resultados	<p><u>Parámetros clínicos</u>: IMC (kg/m²), cociente cintura cadera-CCC, puntuación hirsutismo (FG), duración de los ciclos menstruales (días entre menstruaciones), diagnóstico de DM II, efectos adversos (leves y graves) <u>Parámetros hormonales</u>: testosterona total (nmol/l), globulina ligadora de hormonas sexuales-SHBG (nmol/l), índice de andrógenos libres-FAI (%) <u>Parámetros metabólicos</u>: insulina en ayunas (pmol/l), glucosa en ayunas (mmol/l)</p>
Notas	<p>*Parte de las pérdidas han sido explicadas en otro artículo (Rautio 2005)</p>

Estudio	Morin-Papunen 2003
Métodos	<p>Ensayo clínico aleatorizado Oulu (Finlandia) <u>Método de aleatorización</u>: desconocido <u>Enmascaramiento</u>: no consta <u>Número de pacientes aleatorizadas</u>: 20 (10 a cada grupo)</p>
Participantes	<p>Mujeres con SOP no obesas <u>Criterios de inclusión</u>: no obesas (IMC < 25 kg/m²). SOP: ovarios poliquísticos por eco transvaginal (≥ 8 folículos de 3-8 mm de diámetro en un plano en un ovario con aumento de estroma) y al menos uno de los siguientes síntomas: oligomenorrea o amenorrea, manifestaciones clínicas de hiperandrogenismo tales como puntuación de hirsutismo >7 (FG), acné y/o una elevación del nivel de testosterona sérica (>2.7nmol/l). <u>Criterios de exclusión</u>: diabetes, tabaquismo, consumo de alcohol y toma hormonas sexuales u otros fármacos que pudieran altera el metabolismo lipídico en los 2 meses previos al estudio. <u>Características basales de cada grupo</u>: Media Edad (±ES): MET 28.2(1.4), ACO 28.5 (1.7) Media IMC (±ES): MET 22.5 (0.8), ACO 21.8 (0.7) Media Glucosa en ayunas (±ES): MET 5.12 (0.2), ACO 4.81 (0.1) Media Insulina en ayunas (±ES): MET 44.4 (5.1), ACO 57.1 (6.5) Media Testosterona Total (±ES): MET 2.7 (0.3), ACO 2.1 (0.2) Media índice Andrógenos libres (IAL) (±ES): MET 6.2 (1.1), ACO 5.4 (0.9) Media puntuación Hirsutismo (FG) (±ES): MET 7.88 (1.9), ACO 5.2 (0.6) <u>Retiradas</u>: 3 (2 en MET y 1 en ACO). Pérdidas de seguimiento: 1 en grupo MET (por razones personales); abandono de tratamiento: 1 en MET por nauseas y diarrea y 1 en ACO por dolor de cabeza y aumento de la tensión arterial.</p>
Intervenciones	<p><u>Grupo tratamiento</u>: METFORMINA 500 mg dos veces al día en los tres primeros meses y 1000 mg dos veces al día en los tres siguientes. <u>Grupo control</u>: ACO (EE 35 µg, AC 2 mg) en toma única diaria durante 21 días seguidos de 7 días de descanso. <u>Duración del tratamiento</u>: 6 meses. Todas las pacientes fueron examinadas entre 1-7 día (después del sangrado espontáneo o inducido con progesterona en las amenorreicas o con ACO antes del tratamiento y durante el mismo). El uso del progestágeno fue para evitar los exámenes en fase lútea. Se utilizó didrogesterona (10mg/día durante 10 días una semana antes de análisis) que produce mínimos efectos sobre la sensibilidad a la insulina; un método barrera fue recomendado durante el tratamiento con MET.</p>
Resultados	<p><u>Parámetros clínicos</u>: IMC (kg/m²), cociente cintura cadera-CCC, puntuación hirsutismo (FG), duración de los ciclos menstruales (días entre menstruaciones), efectos adversos (leves y graves) <u>Parámetros hormonales</u>: testosterona total (nmol/l), globulina ligadora de hormonas sexuales-SHBG (nmol/l), índice de andrógenos libres-FAI (%) <u>Parámetros metabólicos</u>: insulina en ayunas (pmol/l), glucosa en ayunas (mmol/l)</p>

Estudio	Harborne 2003
Métodos	<p>Ensayo clínico aleatorizado Glasgow, Escocia (Gran Bretaña)</p> <p><u>Método de aleatorización</u>: bloques aleatorios (n=10/bloque) con una razón de asignación 1:1 para recibir ACO o MET; aleatorización mediante tablas de números aleatorios; los códigos de tratamiento estuvieron en manos de un tercero y fueron asignados individualmente después de obtener el consentimiento por escrito</p> <p><u>Enmascaramiento</u>: no consta</p> <p><u>Número de pacientes aleatorizadas</u>: 52 (26 a cada rama)</p>
Participantes	<p>Mujeres con SOP hirsutas</p> <p><u>Criterios de inclusión</u>: mujeres con SOP cuya principal queja era el hirsutismo (puntuación FG>8). El diagnóstico de SOP incluía al menos dos de las tres características siguientes: amenorrea/oligomenorrea, ovarios poliquísticos por eco o un elevado índice de andrógenos libres.</p> <p><u>Criterios de exclusión</u>: contraindicación a MET o ACO (incluyendo IMC>38) y uso de alguno de los dos fármacos en los tres meses previos al estudio, disfunción tiroidea, hiperprolactinemia, diabetes, hiperplasia adrenal congénita tardía, consumo de fármacos que pudieran alterar el metabolismo de carbohidratos y lípidos o pudieran afectar la función gonadal o adrenal.</p> <p><u>Características basales de cada grupo</u>:</p> <p>Media Edad (IC 95%): MET 31.3(27.9-34.7), ACO 31.7 (26.8-36.5)</p> <p>Media IMC: MET 31.7, ACO 31.8; IMC>29: MET 14/26, ACO 20/26</p> <p>Media Glucosa en ayunas: MET 5.4, ACO 5</p> <p>Media Insulina en ayunas (IA): MET 15.8, ACO 19; IA>13.9(límite superior del rango normal): MET 9/26, ACO 8/26</p> <p>Media Testosterona Total: MET 3.19, ACO 3.52</p> <p>Media índice Andrógenos libres (FAI): MET 14.1, ACO 15.8; FAI > 7.9(límite superior del rango normal): MET 14/26, ACO 16/26</p> <p>Media puntuación Hirsutismo (FG) (IC 95%): MET 20.3 (17.8-22.9), ACO 22.8 (19.7-26)</p> <p>Media puntuación Hirsutismo subjetivo: MET 7, ACO 7.4</p> <p><u>Retiradas</u>: 18 (8 en MET y 10 en ACO). Pérdidas de seguimiento: 4 (dos en cada grupo); abandono de medicación: 6 en MET (3 por embarazo y 3 por trastornos gastrointestinales), 8 en ACO (5 por ganancia de peso, 1 por depresión, 1 por aumento de tensión arterial, 1 por dolor de pecho).</p>
Intervenciones	<p><u>Grupo tratamiento</u>: METFORMINA 500 mg tres veces al día.</p> <p><u>Grupo control</u>: ACO (EE 35 µg, AC 2 mg) en toma única diaria durante 21 días seguidos de 7 días de descanso.</p> <p><u>Duración del tratamiento</u>: 12 meses. Se recomendó utilización de un método barrera a las pacientes que fueron aleatorizadas a MET. Registro de efectos secundarios (2, 6 y 12 meses).</p>
Resultados	<p><u>Parámetros clínicos</u>: IMC (kg/m²), cociente cintura cadera-CCC, puntuación hirsutismo (FG), puntuación hirsutismo subjetivo (escala visual), presión arterial (mm Hg), efectos adversos (leves y graves)</p> <p><u>Parámetros hormonales</u>: testosterona total (nmol/l), globulina ligadora de hormonas sexuales-SHBG (nmol/l), índice de andrógenos libres-FAI (%)</p> <p><u>Parámetros metabólicos</u>: insulina en ayunas (mIU/l), glucosa en ayunas (mmol/l), colesterol total (mmol/l), HDL (mmol/l), LDL (mmol/l) y triglicéridos (mmol/l), Índice G/I</p>

Estudio	Rautio 2005
Métodos	<p>Ensayo clínico aleatorizado Oulu (Finlandia) <u>Método de aleatorización</u>: desconocido <u>Enmascaramiento</u>: no consta <u>Número de pacientes aleatorizadas</u>: 52 [32 obesas(16 a MET y 16 a ACO) y 20 no obesas (10 a MET y 10 a ACO)]</p>
Participantes	<p>Mujeres con SOP no obesas y obesas <u>Criterios de inclusión</u>: no obesas (IMC < 27 kg/m²), obesas (IMC ≥ 27 kg/m²). SOP: ovarios poliquísticos por eco transvaginal (≥ 8 folículos de 3-8 mm de diámetro en un plano en un ovario con aumento de estroma) y al menos uno de los siguientes síntomas: oligomenorrea o amenorrea, manifestaciones clínicas de hiperandrogenismo tales como puntuación de hirsutismo >7 (FG), acné y/o una elevación del nivel de testosterona sérica (>2.7nmol/l). <u>Criterios de exclusión</u>: diabetes, tabaquismo, consumo de alcohol y toma hormonas sexuales u otros fármacos que pudieran altera el metabolismo lipídico en los 2 meses previos al estudio. <u>Características basales de cada grupo</u>: Media colesterol(±ES): MET 4.9(0.2), ACO 4.9 (0.3) Media HDL (±ES): MET 1.4 (0.1), ACO 1.2 (0.1) Media LDL (±ES): MET 2.7 (0.2), ACO 3.1 (0.2) Media triglicéridos (±ES): MET 1.4 (0.3), ACO 1.3 (0.1) <u>Retiradas</u>: 17 (10 en MET y 7 en ACO). Pérdidas de seguimiento: 2 en grupo MET y 1 en ACO; manifestaciones de diabetes en test de tolerancia antes de tratamiento: 2 en grupo MET y una en ACO; abandono de medicación: 6 en MET (2 por nauseas y diarrea, 2 por razones personales y 2 por embarazo) y 5 en ACO (2 por dolor de cabeza y alteración de tensión arterial y 3 por deseo de embarazo)</p>
Intervenciones	<p><u>Grupo tratamiento</u>: METFORMINA 500 mg dos veces al día en los tres primeros meses y 1000 mg dos veces al día en los tres siguientes. <u>Grupo control</u>: ACO (EE 35 µg, AC 2 mg) en toma única diaria durante 21 días seguidos de 7 días de descanso. <u>Duración del tratamiento</u>: 6 meses. Todas las pacientes fueron examinadas entre 1-7 día (después del sangrado espontáneo o inducido con progesterona en las amenorreicas o con ACO antes del tratamiento y durante el mismo). El uso del progestágeno fue para evitar los exámenes en fase lútea. Se utilizó didrogesterona (10mg/día durante 10 días una semana antes de análisis) que produce mínimos efectos sobre la sensibilidad a la insulina; un método barrera fue recomendado durante el tratamiento con MET.</p>
Resultados	<p><u>Parámetros clínicos</u>: efectos adversos (leves y graves) Parámetros metabólicos: colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos. Todas medidas en mmol/l</p>
Notas	<p>Las pacientes incluidas en este estudio eran las mismas de dos estudios previos (mujeres obesas con SOP en Morin-Papunen 2000 y mujeres con SOP no obesas en Morin-Papunen 2003)</p>

Estudio	Allen 2005
Métodos	<p>Ensayo clínico aleatorizado Springfield (EEUU)</p> <p><u>Método de aleatorización</u>: los pacientes fueron asignados aleatoriamente, usando una asignación oculta generada a partir de una tabla de números aleatorios, a uno de los dos grupos. El primer grupo recibió ACO y el segundo MET</p> <p><u>Enmascaramiento</u>: no consta</p> <p><u>Número de pacientes aleatorizadas</u>: 35 (18 a MET y 17 a ACO)</p>
Participantes	<p>Mujeres adolescentes (12-21 años) con SOP e hiperinsulinemia</p> <p><u>Criterios de inclusión</u>: SOP: hiperandrogenemia (testosterona total > 60ng/dl y testosterona libre >1.1 pg/ml), oligomenorrea (<6 menstruaciones en los 6 meses previos) y obesidad (por encima del percentil 95 de IMC para la edad). Hiperinsulinemia: nivel de insulina en ayunas por encima de 20 µU/ml sin diabetes (glucosa en ayunas < 126 mg/dl)</p> <p><u>Criterios de exclusión</u>: diabetes, actividad sexual pasada o presente, uso de anticonceptivos en los 6 meses previos al estudio, evidencia de tumor secretor de andrógenos (testosterona >200 ng/dl, clitoromegalia, hábitos masculinos), test de embarazo (+), historia familiar o personal de trombosis, niveles anormales de urea, creatinina o GOT.</p> <p>Si había sospecha de trastorno adrenal primario (DHEAS >200 µg/dl) se hacía test de estimulación con ACTH. Las pacientes elegidas para el estudio tenían un nivel de 17 hidroxiprogesterona < 300 ng/dl.</p> <p><u>Características basales de cada grupo</u>:</p> <p>Media Edad (IC 95%): MET 15.4(13.1-18.4), ACO 15.3 (12.5-21)</p> <p>Media IMC (±ES): MET 37.3 (1.3), ACO 40.1 (2.1). Equivalen a percentiles 98.5 (MET) y 98.8 (ACO)</p> <p>Media Insulina en ayunas (±ES): MET 49.7 (6.2), ACO 44.7 (6.7)</p> <p>Media Testosterona Total (±ES): MET 85.3 (5.3), ACO 76.8 (8.4)</p> <p>Media Testosterona libre (±ES): MET 2.1 (0.2), ACO 1.9 (0.3)</p> <p>Media puntuación Hirsutismo (FG) (±ES): MET 8.4 (1.6), ACO 12.4 (3.1)</p> <p><u>Retiradas</u>: 4 (2 en cada grupo) no quisieron continuar el estudio después de aleatorización. Quedaron por tanto 31 pacientes.</p>
Intervenciones	<p><u>Grupo tratamiento</u>: METFORMINA* 500 mg 2 veces al día durante 2 semanas y si era bien tolerada se incrementaba a 1000 mg 2 veces al día para el resto del estudio</p> <p><u>Grupo control</u>: ACO [Etinilestradiol (EE) 35 µg, Norgestimato (NGM) 250 µg] No se especifica la dosis. Varias alternativas estaban disponibles si no era tolerada pero no se utilizaron</p> <p><u>Duración del tratamiento</u>: 6 meses. Se hicieron análisis basales, a los 3 meses y 6 meses. No fue prescrito ni ejercicio ni dieta.</p> <p>* La metformina está aprobada para el tratamiento de la Diabetes II a partir de los 10 años pero no para el SOP. Se obtuvo el consentimiento por escrito de las mayores de 18 años y de los tutores de las menores de dicha edad.</p>

Estudio	Allen 2005
Resultados	<p><u>Parámetros clínicos:</u> IMC (kg/m²), puntuación hirsutismo (FG), duración de los ciclos menstruales (días entre menstruaciones)</p> <p><u>Parámetros hormonales:</u> testosterona total (ng/dl), testosterona libre (ng/dl)</p> <p><u>Parámetros metabólicos:</u> insulina en ayunas (mIU/l), colesterol total (mmol/l), HDL (mmol/l), LDL (mmol/l) y triglicéridos (mmol/l), Índice G/I</p>
Notas	<p>Para demostrar un cambio en la testosterona libre del 50% eran necesarios 26 pacientes y se reclutaron 35 (potencia 80%, nivel significación del 5%, media testosterona libre \pmDS de un estudio previo de 1.1 ± 0.45).</p> <p>Aunque no hubo diferencias significativas en el grado de cumplimiento de la medicación el grupo ACO cumplió más que el grupo MET (87% frente a 69%).</p>

Estudio	Luque-Ramírez 2007
Métodos	<p>Ensayo clínico aleatorizado Madrid (España)</p> <p><u>Método de aleatorización:</u> aleatorización simple utilizando bloques de 10 sobres opacos sellados asignando 5 pacientes a recibir ACO y 5 a recibir MET; un investigador generaba los sobre aleatorios mientras otro inscribía y asignaba los participantes a su brazo de tratamiento. No hubo enmascaramiento más allá de la aleatorización.</p> <p><u>Enmascaramiento:</u> no</p> <p><u>Número de pacientes aleatorizadas:</u> 34(19 a MET y 15 a ACO)</p>
Participantes	<p>Mujeres con SOP</p> <p><u>Criterios de inclusión:</u> SOP: presencia de datos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo y oligoovulación. El hirsutismo fue definido por una puntuación >7 (FG); la oligomenorrea (más de 6 ciclos de más de 36 días en el año previo), amenorrea (ausencia de regla durante 3 meses consecutivos) o la medición de progesterona en fase lútea menor de 4 ng/ml en mujeres con ciclos menstruales regulares, fueron consideradas como indicativos de oligoovulación.</p> <p><u>Criterios de exclusión:</u> hiperprolactinemia, disfunción tiroidea, hiperplasia adrenal congénita, tumores virilizantes, síndrome de Cushing, diabetes, hipertensión, eventos cardiovasculares; tratamiento en los 6 meses previos con: ACO, antiandrógenos, sensibilizadores a insulina, o drogas que pudieran interferir en el metabolismo de los carbohidratos, de los lípidos o en la regulación de la tensión arterial.</p> <p><u>Características basales de cada grupo:</u></p> <p>Media Edad (\pmDS): MET 25.1 (6.6), ACO 23.4 (5.6)</p> <p>Media IMC (\pmDS): MET 30.5 (6.9), ACO 29.2 (5.7)</p> <p>Media Glucosa en ayunas (\pmDS): MET 93 (8), ACO 93 (8)</p> <p>Media Insulina en ayunas (\pmDS): MET 18 (16), ACO 14 (11)</p> <p>Media Testosterona libre (\pmDS): MET 1.3 (0.6), ACO 1.1 (0.4)</p> <p>Media puntuación Hirsutismo (FG) (\pmDS): MET 10 (6), ACO 11 (5)</p> <p><u>Retiradas:</u> 7 pacientes en el grupo MET [pérdidas de seguimiento:1; violación del protocolo:3; abandono de medicación: 3 (1 por embarazo y 2 por trastornos gastrointestinales)]</p>
intervenciones	<p><u>Grupo tratamiento:</u> METFORMINA 850 mg dos veces al día (la primera semana se comenzaba con 425 mg dos veces al día con el fin de minimizar los efectos secundarios).</p> <p><u>Grupo control:</u> ACO en ciclos de 28 días a razón de una píldora al día [las primeras 21 píldoras contenían fármaco (EE 35 μg, AC 2 mg) y las 7 siguientes eran placebo].</p> <p><u>Duración del tratamiento:</u> 24 semanas. El tratamiento comenzó el primer día de menstruación y en las amenorreas tras descartar embarazo. Se aconsejó a las mujeres aleatorizadas a MET que utilizaran un método barrera contraceptivo. A todas las pacientes se les dio instrucciones para mantener una dieta de 25-30 kcal por kilo de peso al día y hacer ejercicio físico moderado (aunque estos datos después no se utilizaron).</p>

Estudio	Luque-Ramírez 2007
Resultados	<p><u>Parámetros clínicos</u>: IMC (kg/m²), cociente cintura cadera-CCC, perímetro abdominal (cm), puntuación hirsutismo (FG), efectos adversos (leves y graves)</p> <p><u>Parámetros hormonales</u>: testosterona libre (ng/dl)</p> <p><u>Parámetros metabólicos</u>: insulina en ayunas (mIU/l), glucosa en ayunas (mg/dl), colesterol total (mmol/l), HDL (mmol/l), LDL (mmol/l) y triglicéridos (mmol/l)</p>
Notas	<p>Un diseño experimental incluyendo a 22 pacientes tenía una potencia por encima del 80% para detectar diferencias en los niveles de insulina en ayunas entre tratamientos (tal y como se había informado en estudios previos similares).</p> <p>Aunque 7 pacientes abandonaron el tratamiento con MET por diversas razones, los resultados obtenidos al considerar sólo las pacientes que completaron las 3 visitas del protocolo se confirmaron también con un análisis por intención de tratar suponiendo que para las que no completaron el estudio las variables dependientes no habrían cambiado con respecto a los valores observados en la última visita.</p>

Estudio	Hoeger 2008
Métodos	<p>Ensayo clínico aleatorizado Rochester (EEUU) <u>Método de aleatorización</u>: asignación mediante números aleatorios <u>Enmascaramiento</u>: cegamiento a MET, no consta a ACO <u>Número de pacientes aleatorizadas</u>: 21(10 a MET y 11 a ACO)</p>
Participantes	<p>Mujeres con SOP adolescentes* (12-18 años) y obesas (IMC > percentil 95) <u>Criterios de inclusión</u>: SOP: Hiperandrogenismo clínico o bioquímico e irregularidades menstruales (< 8 menstruaciones en el año previo). Ferriman (FG) > 7 <u>Criterios de exclusión</u>: otras causas de hiperandrogenismo y menstruaciones irregulares Todas las pacientes estaban sanas y no habían tomado ninguna medicación hormonal o antidiabéticos orales en los últimos 2 meses. Aunque se hizo eco abdominal a todas las pacientes aleatorizadas, no se usó como criterio. <u>Características basales de cada grupo</u>: Media Edad (±DS): MET 16 (1.7), ACO 15.4 (1.4) Media IMC (±DS): MET 34.3 (6.5), ACO 37.8 (5.1) Media Glucosa en ayunas (±DS): MET 90 (7.6), ACO 89.8 (11.2) Media Insulina en ayunas (±DS): MET 20.8 (9.6), ACO 23.3 (7.6) Media Testosterona Total (±DS): MET 51.3 (13), ACO 63 (23) Media índice Andrógenos libres (FAI) (±DS: MET 10.8 (5.8), ACO 17.9 (13.3) Media puntuación Hirsutismo (FG) (±DS): MET 7.8 (2.6), ACO 9.8 (3.5) <u>Retiradas</u>: 5 [4 en MET (40%) y 1 en ACO (9%)]. 3 por pérdidas de seguimiento (2 en MET y una en ACO) y 2 por razones personales en MET</p>
intervenciones	<p><u>Grupo tratamiento</u>: METFORMINA 850 dos veces al día comenzando con una dosis de 425 e incrementándola progresivamente <u>Grupo control</u>: ACO (EE 30 µg, Desogestrel 0.15 mg) <u>Duración del tratamiento</u>: 24 semanas.</p>
Resultados	<p><u>Parámetros clínicos</u>: IMC (kg/m²), , puntuación hirsutismo (FG), mejoría del ciclo menstrual (recuperación de menstruaciones), perímetro abdominal (cm), presión arterial (mmHg) <u>Parámetros hormonales</u>: testosterona total (ng/dl), globulina ligadora de hormonas sexuales-SHBG (nmol/l), índice de andrógenos libres-FAI (%) <u>Parámetros metabólicos</u>: insulina en ayunas (IU/ml), glucosa en ayunas (mg/dl), colesterol total (mg/dl), HDL (mg/dl), LDL (mg/dl) y triglicéridos (mg/dl)</p>
Notas	<p>No constan efectos secundarios de la medicación En el estudio original 43 personas se aleatorizaron a 4 ramas: MET, PCB, ACO y cambios en los estilos de vida. La última rama no se analizó por no ser objeto de nuestro estudio. Las 2 primeras se analizan en la tabla "Hoeger 2008a" *Para las menores de 18 años fue necesario el consentimiento por parte del tutor legal</p>

Estudio	Ozgurtas 2008
Métodos	<p>Ensayo clínico aleatorizado Ankara (Turquía) <u>Método de aleatorización</u>: no consta <u>Enmascaramiento</u>: no consta <u>Número de pacientes aleatorizadas</u>: 44 (22 a cada rama)</p>
Participantes	<p>Mujeres con SOP delgadas (IMC < 25) y > 18 años <u>Criterios de inclusión</u>: SOP: basados en los criterios de Rotterdam. Todas las pacientes cumplían al menos dos de los tres criterios (ovarios poliquísticos por ecografía, hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico y oligo y/o anovulación) <u>Criterios de exclusión</u>: disfunción tiroidea, alteración de los niveles de prolactina, tumores ováricos, hiperplasia adrenal congénita, BMI>25, enfermedades crónicas que pudieran interferir con la absorción, distribución, metabolismo excreción de la MET o el ACO renales o hepáticas, toma de hormonas sexuales o algún otro tipo de medicación en los últimos 3 meses (aspirinas, estatinas etc.) Las pacientes eran no fumadoras, no consumidoras habituales de alcohol y eran normotensas (TA<120/80 mmHg) <u>Características basales de cada grupo</u>: Media IMC (±DS): MET 21.8 (1.2), ACO 21.7 (1.2) Media Testosterona Total (±DS): MET 3.4 (0.3), ACO 3.4 (0.2) Media Testosterona libre (±DS): MET 15.5 (1.5), ACO 15.4 (1.5) <u>Retiradas</u>: 3 pérdidas de seguimiento sin especificar motivos(2 en MET y una en ACO)</p>
intervenciones	<p><u>Grupo tratamiento</u>: METFORMINA 850 mg/12 horas <u>Grupo control</u>: ACO denominado Diane 35 [EE 35 µg, Acetato de Ciproterona (AC) 2 mg] en toma única diaria en ciclos de 21 días. <u>Duración del tratamiento</u>: 4 meses</p>
Resultados	<p><u>Parámetros clínicos</u>: IMC (kg/m²), cociente cintura cadera-CCC <u>Parámetros hormonales</u>: testosterona total (nmol/l), testosterona libre (pmol/l), globulina ligadora de hormonas sexuales-SHBG (nmol/l) <u>Parámetros metabólicos</u>: colesterol total (mmol/l), HDL (mmol/l), LDL (mmol/l) y triglicéridos (mmol/l), HOMA</p>
Notas	<p>No se mencionaron efectos secundarios El objeto del estudio era comparar los efectos del tratamiento con MET o ACO sobre las concentraciones de ADMA (dimetilarginina asimétrica) que es un marcador de riesgo cardiovascular. Hubo un grupo control de 22 personas sanas</p>

Estudio	Hutchison 2008
Métodos	<p>Ensayo clínico aleatorizado Melbourne (Australia) <u>Método de aleatorización</u>: los pacientes fueron asignados a uno de los dos grupos mediante números aleatorios generados por un ordenador <u>Enmascaramiento</u>: no <u>Número de pacientes aleatorizadas</u>: 38 (19 a cada rama)</p>
Participantes	<p>Mujeres con SOP y sobrepeso (IMC > 27) <u>Criterios de inclusión</u>: SOP: ciclos irregulares de inicio alrededor de la menarquía (<21 o > 35 días) y clínica de hiperandrogenismo (hirsutismo o acné) o hiperandrogenemia (elevación de al menos un andrógeno circulante) <u>Criterios de exclusión</u>: DM, causas secundarias de amenorrea e hiperandrogenismo y embarazo Las pacientes no debían tomar ACO ni medicación que pudiera alterar la resistencia insulínica en los 3 meses previos a la extracción analítica <u>Características basales de cada grupo</u>: Media IMC (±ES): MET 38.4 (1.6), ACO 35.3 (1.8) Media Insulina en ayunas (±ES): MET 21.5 (4.2), ACO 21 (4.4) Media Glucosa en ayunas (±ES): MET 4.7 (0.2), ACO 4.4 (0.1) Media Testosterona Total (±ES): MET 2.4 (0.1), ACO 2.1 (0.2) Media índice Andrógenos libres (FAI) (±ES): MET 9.9 (1.5), ACO 8.5 (1.7) <u>Retiradas</u>: no existieron</p>
Intervenciones	<p><u>Grupo tratamiento</u>: METFORMINA 1 gr dos veces al día comenzando con dosis de 500 dos veces al día ajustando cada 4 semanas <u>Grupo control</u>: ACO denominado Diane 35 [EE 35 µg, Acetato de Ciproterona (AC) 2 mg] <u>Duración del tratamiento</u>: 6 meses. Consejos standard sobre dieta y estilos de vida</p>
Resultados	<p><u>Parámetros clínicos</u>: IMC (kg/m²), cociente cintura cadera-CCC, perímetro abdominal (cm) <u>Parámetros hormonales</u>: testosterona total (nmol/l), globulina ligadora de hormonas sexuales-SHBG (nmol/l), índice de andrógenos libres-FAI (%) <u>Parámetros metabólicos</u>: colesterol total (mmol/l), HDL (mmol/l), LDL (mmol/l), triglicéridos (mmol/l), insulina en ayunas (mU/l), glucosa en ayunas (mmol/l), HOMA</p>
Notas	<p>Hubo un grupo control de 17 sujetos con sobrepeso No se reportaron efectos secundarios Los pacientes de este estudio son parte de un ensayo previo (*referencia)</p>

Estudio	Wu 2008
Métodos	<p>Ensayo clínico aleatorizado</p> <p>Nanjing (China)</p> <p><u>Método de aleatorización</u>: mediante un sistema de números aleatorios generados por un ordenador.</p> <p><u>Enmascaramiento</u>: simple ciego</p> <p><u>Número de pacientes aleatorizadas</u>: 40 (20 a cada rama del estudio)</p>
Participantes	<p>Mujeres con SOP</p> <p><u>Criterios de inclusión</u>: SOP: 1) presencia de ovarios por ecografía (10 o más folículos de 2 a 8 mm de diámetro en un plano en un ovario e incremento del estroma) , oligomenorrea (más de 6 ciclos > 36 días en el año previo) o amenorrea (ausencia de menstruación 3 meses consecutivos) y /o hirsutismo (según escala FG modificada) 3) elevación de los niveles de testosterona ≥ 2.5 nmol/l) y /o ratio LH/FSH ≥ 2).</p> <p><u>Criterios de exclusión</u>: disfunción tiroidea, hiperprolactinemia, DM , tabaquismo, toma de alcohol, síndrome de Cushing e hiperplasia adrenal congénita y toma de medicación en los últimos 3 meses</p> <p><u>Características basales de cada grupo</u>:</p> <p>Las pacientes fueron divididas en cada grupo en obesas (IMC>25) y no obesas</p> <p>Media Edad (\pmDS) obesas : MET 25.6 (3.6), ACO 25 (4.3)</p> <p>Media Edad (\pmDS) no obesas : MET 25.6 (4.2), ACO 26.1 (4.6)</p> <p>Media IMC (\pmDS) obesas: MET 25.6 (0.6), ACO 25.3 (0.8)</p> <p>Media IMC (\pmDS) no obesas: MET 21.5 (1.8), ACO 21.4 (1.6)</p> <p>Media Insulina en ayunas (\pmDS) obesas: MET 20.6 (4.5), ACO 19.7 (4.2)</p> <p>Media Insulina en ayunas (\pmDS) no obesas: MET 14.8 (6), ACO 14.1 (4.8)</p> <p>Media Testosterona total (\pmDS) obesas: MET 3.3 (0.7), ACO 3.4 (0.6)</p> <p>Media Testosterona total (\pmDS) no obesas: MET 2.7 (0.6), ACO 2.8 (0.5)</p> <p>Media puntuación Hirsutismo (FG) (\pmDS) obesas: MET 8.1 (1.5), ACO 8.3 (1)</p> <p>Media puntuación Hirsutismo (FG) (\pmDS) no obesas: MET 7.6 (1.8), ACO 7.8 (1.3)</p> <p><u>Retiradas</u>: 3 (2 en grupo MET por efectos secundarios gastrointestinales y 1 en grupo ACO por aumento de peso)</p>
intervenciones	<p><u>Grupo tratamiento</u>: METFORMINA 500 mg tres veces al día comenzando el primer día de la menstruación.</p> <p><u>Grupo control ACO</u>: Diane 35 [EE 35 μg, Acetato de Ciproterona (AC) 2 mg] en toma única diaria en ciclos de 21 días comenzando el primer día de menstruación.</p> <p><u>Duración del tratamiento</u>: 3 meses. Los análisis de laboratorio se hicieron en fase folicular temprana (3-5 día) de sangrado espontáneo o inducido (con medroxiprogesterona) y se repitieron a los 3 meses.</p>

Estudio	Wu 2008
Resultados	<p><u>Parámetros clínicos:</u> IMC (kg/m²), cociente cintura cadera-CCC, puntuación hirsutismo (FG), mejoría del ciclo menstrual (recuperación de menstruaciones), efectos adversos (leves o graves).</p> <p><u>Parámetros hormonales:</u> testosterona total (nmol/l)</p> <p><u>Parámetros metabólicos:</u> insulina en ayunas (mIU/l), Índice G/I</p>
Notas	<p>Los pacientes en este estudio se aleatorizaron a 3 ramas (20 individuos a cada rama). Nosotros decidimos dividir el análisis en 2 partes (MET+ACO versus ACO y MET versus ACO)</p> <p>2 pacientes del grupo MET presentaron alteraciones gastrointestinales que no les obligaron a dejar el tratamiento.</p>

Estudio	Cetinkalp 2009
Métodos	<p>Ensayo clínico aleatorizado Izmir (Turquía) <u>Método de aleatorización</u>: no consta <u>Enmascaramiento</u>: no consta <u>Número de pacientes aleatorizadas</u>: 80 (47 a la rama MET y 33 a la rama ACO)</p>
Participantes	<p>Mujeres con SOP <u>Criterios de inclusión</u>: SOP: basados en los criterios de Rotterdam. Todas las pacientes cumplían al menos dos de los tres criterios (ovarios poliquísticos por ecografía, hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico y oligo y/o anovulación) <u>Criterios de exclusión</u>: disfunción tiroidea, hiperprolactinemia, DM, hiperplasia adrenal congénita, síndrome de Cushing, Hipertensión, enfermedad renal o hepática y uso de medicación como ACO, antihipertensivos y antidiabéticos orales. <u>Características basales de cada grupo</u>: Media IMC (\pmDS): MET 25.8 (6.1), ACO 24.7 (4.1) Media Insulina en ayunas (\pmDS): MET 15.03 (15.5), ACO 9.09 (3.6) Media Glucosa en ayunas (\pmDS): MET 93.5 (11.9), ACO 89.2 (5.7) Media Testosterona Total (\pmDS): MET 1.5 (3.08), ACO 0.7 (0.48) Media puntuación Hirsutismo (FG) (\pmDS): MET 12.7 (3.9), ACO 15.7 (3.7) <u>Retiradas</u>: no</p>
Intervenciones	<p><u>Grupo tratamiento</u>: METFORMINA 2 gr./d <u>Grupo control</u>: ACO denominado Diane 35 [EE 35 μg, Acetato de Ciproterona (AC) 2 mg] <u>Duración del tratamiento</u>: 4 meses. Las analíticas fueron obtenidas durante la fase folicular temprana del ciclo menstrual</p>
Resultados	<p><u>Parámetros clínicos</u>: IMC (kg/m^2), , puntuación hirsutismo (FG), mejoría del ciclo menstrual (recuperación de menstruaciones) <u>Parámetros hormonales</u>: testosterona total (ng/ml), testosterona libre (pg/ml) <u>Parámetros metabólicos</u>: colesterol total (mg/dl), HDL (mg/dl), LDL (mg/dl), triglicéridos (mg/dl), insulina en ayunas ($\mu\text{U}/\text{ml}$), glucosa en ayunas (mg/dl), HOMA</p>
Notas	<p>No se mencionaron efectos secundarios En el estudio original (94 pacientes) se aleatorizó a 3 ramas: las 2 descritas (80 pacientes) y el resto (14) a rosiglitazona que no se ha incluido por no ser objeto de nuestro estudio</p>

C. METFORMINA + ACO VS. ACO

Estudio	Elter 2002
Métodos	<p>Ensayo clínico aleatorizado Estambul (Turquía)</p> <p><u>Método de aleatorización</u>: la aleatorización se produjo a partir de una lista de números aleatorios generada por un ordenador donde los números pares e impares fueron asignados a tratamiento con ACO y MET+ACO respectivamente.</p> <p><u>Enmascaramiento</u>: el evaluador fue cegado al tipo de tratamiento para los parámetros clínicos</p> <p><u>Número de pacientes aleatorizadas</u>: 40 (20 a cada grupo)</p>
Participantes	<p>Mujeres con SOP no obesas</p> <p><u>Criterios de inclusión</u>: no obesas (IMC \leq a 26 kg/m²). SOP: 1) ovarios poliquísticos según ecografía (múltiples >10, pequeños 2-8 mm en un plano e incremento del estroma ecogénico); 2) amenorrea o oligomenorrea crónica (< 6 menstruaciones en el año previo); y manifestaciones de hiperandrogenismo y/o hiperandrogenemia tales como puntuación de hirsutismo >8 (FG), acné, elevación de niveles de testosterona total y/o androstendiona y/o testosterona libre.</p> <p><u>Criterios de exclusión</u>: disfunción tiroidea, hiperprolactinemia, niveles de testosterona \geq 7 nmol/l, DHEA \geq 19μmol/l, hiperplasia adrenal congénita de inicio tardío, nivel de cortisol sérico después de test de supresión con dexametasona > 140nmol/l, masa anexial por ecografía, diabetes, trastorno endocrino conocido y toma de fármacos que pudiera altera el metabolismo de lípidos, carbohidratos o los resultados del test de tolerancia oral a glucosa en los 6 meses previos al estudio.</p> <p><u>Características basales de cada grupo</u>:</p> <p>Media Edad (\pmDS): MET+ACO 24.9(6.62), ACO 23.45 (6.07)</p> <p>Media IMC (\pmDS): MET+ACO 20.74 (2.66), ACO 21.83 (1.4)</p> <p>Media Glucosa en ayunas (\pmDS): MET+ACO 4.82 (0.89), ACO 5.09 (0.68)</p> <p>Media Insulina en ayunas (\pmDS): MET+ACO 122.1 (58.65), ACO 159.7 (108.1)</p> <p>Media Testosterona Total (\pmDS): MET+ACO 2.72 (1.21), ACO 2.76 (1.61)</p> <p>Media Testosterona libre (\pmDS): MET+ACO 13.1 (3.11), ACO 13 (4.62)</p> <p>Media puntuación Hirsutismo (FG) (\pmDS): MET+ACO 9.47 (5.48), ACO 12.06 (5.25)</p> <p><u>Retiradas</u>: ninguna</p>
Intervenciones	<p>Grupo tratamiento (MET+ACO): METFORMINA 500 mg tres veces al día (excepto los primeros 15 días que fue 500 mg dos veces al día para adecuar cumplimiento) en combinación con ACO [EE 35 μg, Acetato de Ciproterona (AC) 2 mg] en toma única diaria durante 21 días seguidos de 7 días de descanso.</p> <p><u>Grupo control (ACO)</u>: únicamente toma ACO citado anteriormente.</p> <p><u>Duración del tratamiento</u>: 4 meses. Los análisis de laboratorio y las ecos se hicieron en fase folicular temprana (3-5 día) de sangrado espontáneo o inducido (con medroxiprogesterona o con ACO)</p>

Estudio	Elter 2002
Resultados	<p><u>Parámetros clínicos:</u> IMC (kg/m²), cociente cintura cadera-CCC, puntuación hirsutismo (FG), efectos adversos (leves y graves)</p> <p><u>Parámetros hormonales:</u> testosterona total (nmol/l), globulina ligadora de hormonas sexuales-SHBG (nmol/l), testosterona libre (pg/ml)</p> <p><u>Parámetros metabólicos:</u> insulina en ayunas (pmol/l), glucosa en ayunas (mmol/l), colesterol total (mmol/l), HDL (mmol/l), LDL (mmol/l) y triglicéridos (mmol/l), Índice G/I</p>
Notas	<p>Un tamaño de n=20 en cada grupo tiene una potencia del 80% para detectar una diferencia de 0.56 kg/m² en el IMC y 0.03 en el CCC durante el tratamiento con un nivel de significación del 5% entre grupos</p> <p>4 pacientes en el grupo MET+ACO reportaron trastornos gastrointestinales que no les obligaron a discontinuar el tratamiento</p>

Estudio	Cibula 2005
Métodos	<p>Ensayo clínico aleatorizado Praga (República checa)</p> <p><u>Método de aleatorización</u>: todas las pacientes fueron asignadas aleatoriamente a dos grupos utilizando un generador de valores aleatorios con una distribución uniforme dentro del intervalo 0-1. Los valores obtenidos fueron transformados a valores de rango. Las pacientes con rangos 1-15 fueron asignadas al grupo de ACO y las 15 restantes fueron asignadas al grupo de MET+ACO.</p> <p><u>Enmascaramiento</u>: no consta</p> <p><u>Número de pacientes aleatorizadas</u>: 30 (15 a cada rama)</p>
Participantes	<p>Mujeres con SOP</p> <p><u>Criterios de inclusión</u>: SOP: 1) oligomenorrea desde menarquía (ciclo menstrual > 35 días); 2) una concentración aumentada de al menos un andrógeno por encima del límite superior de referencia [testosterona (0.5-2.63nmol/l), androstendiona (1.57-5-4nmol/l), dehidroepiandrosterona (DHEA) (0.8-10.5nmol/l)]; y manifestaciones clínicas de hiperandrogenismo (acné, hirsutismo o ambos).</p> <p><u>Criterios de exclusión</u>: desorden endocrino secundario como hiperprolactinemia, disfunción tiroidea o una forma no clásica de hiperplasia adrenal congénita, deseos de concebir en los 6 meses siguientes o mujeres con contraindicación para usar anticonceptivos orales.</p> <p><u>Características basales de cada grupo</u>:</p> <p>Media Edad (\pmDS): MET+ACO 23.8 (5.4), ACO 23.2 (4.6)</p> <p>Media IMC (\pmDS): MET+ACO 24.7 (4.9), ACO 22.1 (3.1)</p> <p>Media Glucosa en ayunas (\pmDS): MET+ACO 4.68 (0.5), ACO 4.60 (0.45)</p> <p>Media Insulina en ayunas (\pmDS): ACO+MET 11.2 (4.9), ACO 9.4 (6.7)</p> <p>Media Testosterona Total (\pmDS): MET+ACO 4.84 (1.16), ACO 3.94 (1.49)</p> <p>Media índice Andrógenos libres (FAI) (\pmDS): MET+ACO 19.2 (6.9), ACO 11.8 (7.9)</p> <p><u>Retiradas</u>: 2 pacientes en el grupo MET+ACO (por un problema gastrointestinal en un caso y por no conformidad con el protocolo de estudio en el otro).</p>
Intervenciones	<p><u>Grupo tratamiento (MET+ACO)</u>: METFORMINA (1500 mg/diariamente) en combinación con ACO [Ethinilestradiol (EE) 35 μg, Norgestinato (NGM) 250 μg] en toma única diaria durante 21 días seguidos de 7 días de descanso.</p> <p><u>Grupo control (ACO)</u>: únicamente toma ACO citado anteriormente.</p> <p><u>Duración del tratamiento</u>: 6 meses. Los análisis fueron realizados antes del tratamiento y después del sexto ciclo del mismo.</p>
Resultados	<p><u>Parámetros clínicos</u>: índice de masa corporal-IMC (kg/m²), efectos adversos (leves y graves)</p> <p><u>Parámetros hormonales</u>: testosterona total (nmol/l), globulina ligadora de hormonas sexuales-SHBG (nmol/l), índice de andrógenos libres (%)</p> <p><u>Parámetros metabólicos</u>: insulina en ayunas (mIU/l), glucosa en ayunas (mmol/l), colesterol total (mmol/l), HDL (mmol/l), LDL (mmol/l) y triglicéridos (mmol/l)</p>

Estudio	Lv L/2005
Métodos	<p>Ensayo clínico aleatorizado</p> <p>Wuhan (China)</p> <p><u>Método de aleatorización</u>: desconocido</p> <p><u>Enmascaramiento</u>: no consta</p> <p><u>Número de pacientes aleatorizadas</u>: 50 (25 a cada grupo)</p>
Participantes	<p>Mujeres con SOP no obesas</p> <p><u>Criterios de inclusión</u>: no obesas (IMC \leq a 25 kg/m²). SOP: 1) 10 o más folículos (de 2-8 mm de diámetro) en uno o ambos ovarios por eco vaginal; 2) enfermedad anovulatoria crónica (oligomenorrea, ciclos anovulatorios o amenorrea secundaria); cociente LH/FSH >2 y/o niveles de testosterona total en plasma > 2.6nmol/l.</p> <p><u>Criterios de exclusión</u>: disfunción tiroidea, hiperprolactinemia u otra enfermedad endocrina conocida y toma de fármacos que pudiera alterar el metabolismo de lípidos, carbohidratos o los resultados del test de tolerancia oral a glucosa en los 6 meses previos al estudio.</p> <p><u>Características basales de cada grupo</u>:</p> <p>Media Edad (\pmDS): MET+ACO 24.5(5.6), ACO 24.35 (5.11)</p> <p>Media IMC (\pmDS): MET+ACO 22.1 (2.46), ACO 21.81 (1.37)</p> <p>Media Glucosa en ayunas (\pmDS): MET+ACO 4.98 (0.85), ACO 5.13 (0.64)</p> <p>Media Insulina en ayunas (\pmDS): MET+ACO 16.06 (6.05), ACO 15.94 (8.12)</p> <p>Media Testosterona Total (\pmDS): MET+ACO 2.79 (1.22), ACO 2.85 (1.54)</p> <p><u>Retiradas</u>: no constan</p>
Intervenciones	<p><u>Grupo tratamiento (MET+ACO)</u>: METFORMINA 500 mg al día (tratamiento continuado) en combinación con ACO: Diane 35 [EE 35 μg, Acetato de Ciproterona (AC) 2 mg] en toma única diaria en ciclos de 21 días cada mes (desde el quinto día de la menstruación o tras inducción con progesterona en amenorreicas durante 6 ciclos).</p> <p><u>Grupo control (ACO)</u>: únicamente toma ACO citado anteriormente.</p> <p><u>Duración del tratamiento</u>: 6 meses. Los análisis de laboratorio y las ecos se hicieron en fase folicular temprana (3-5 día) de sangrado espontáneo o inducido (con medroxiprogesterona)</p>
Resultados	<p><u>Parámetros clínicos</u>: IMC (kg/m²), cociente cintura cadera-CCC</p> <p><u>Parámetros hormonales</u>: testosterona total (nmol/l), globulina ligadora de hormonas sexuales-SHBG (nmol/l)</p> <p><u>Parámetros metabólicos</u>: insulina en ayunas (mIU/l), glucosa en ayunas (mmol/l), colesterol total (mmol/l), HDL (mmol/l), LDL (mmol/l) y triglicéridos (mmol/l)</p>

Estudio	Wu 2008
Métodos	<p>Ensayo clínico aleatorizado</p> <p>Nanjing (China)</p> <p><u>Método de aleatorización</u>: mediante un sistema de números aleatorios generados por un ordenador.</p> <p><u>Enmascaramiento</u>: simple ciego</p> <p><u>Número de pacientes aleatorizadas</u>: 40 (20 a cada rama del estudio)</p>
Participantes	<p>Mujeres con SOP</p> <p><u>Criterios de inclusión</u>: SOP: 1) presencia de ovarios por ecografía (10 o más folículos de 2 a 8 mm de diámetro en un plano en un ovario e incremento del estroma) , oligomenorrea (más de 6 ciclos > 36 días en el año previo) o amenorrea (ausencia de menstruación 3 meses consecutivos) y /o hirsutismo (según escala FG modificada) 3) elevación de los niveles de testosterona ≥ 2.5 nmol/l) y /o ratio LH/FSH ≥ 2).</p> <p><u>Criterios de exclusión</u>: disfunción tiroidea, hiperprolactinemia, DM , tabaquismo, toma de alcohol, síndrome de Cushing e hiperplasia adrenal congénita y toma de medicación en los últimos 3 meses</p> <p><u>Características basales de cada grupo</u>:</p> <p>Las pacientes fueron divididas en cada grupo en obesas (IMC>25) y no obesas</p> <p>Media Edad (\pmDS) obesas : MET+ACO 24.5 (2.4), ACO 25 (4.3)</p> <p>Media Edad (\pmDS) no obesas : MET+ACO 25.8 (4), ACO 26.1 (4.6)</p> <p>Media IMC (\pmDS) obesas: MET+ACO 25.2 (1), ACO 25.3 (0.8)</p> <p>Media IMC (\pmDS) no obesas: MET+ACO 21.6 (1.4), ACO 21.4 (1.6)</p> <p>Media Insulina en ayunas (\pmDS) obesas: MET+ACO 19.2 (5.6), ACO 19.7 (4.2)</p> <p>Media Insulina en ayunas (\pmDS) no obesas: MET+ACO 13.8 (5.1), ACO 14.1 (4.8)</p> <p>Media Testosterona total (\pmDS) obesas: MET+ACO 3.4 (0.7), ACO 3.4 (0.6)</p> <p>Media Testosterona total (\pmDS) no obesas: MET+ACO 2.6 (0.7), ACO 2.8 (0.5)</p> <p>Media puntuación Hirsutismo (FG) (\pmDS) obesas: MET +ACO 8.2 (1.4), ACO 8.3 (1)</p> <p>Media puntuación Hirsutismo (FG) (\pmDS) no obesas: MET+ ACO 7.8 (2.1), ACO 7.8 (1.3)</p> <p><u>Retiradas</u>: 5 [4 en grupo MET+ACO (20%) por efectos secundarios gastrointestinales y 1 en grupo ACO (5%) por aumento de peso]]</p>
intervenciones	<p><u>Grupo tratamiento (MET+ACO)</u>: METFORMINA 500 mg tres veces al día en combinación con ACO: Diane 35 [EE 35 μg, Acetato de Ciproterona (AC) 2 mg] en toma única diaria en ciclos de 21 días comenzando el primer día de menstruación.</p> <p><u>Grupo control ACO</u>: Diane 35 en la misma pauta que en el grupo tratamiento.</p> <p><u>Duración del tratamiento</u>: 3 meses. Los análisis de laboratorio se hicieron en fase folicular temprana (3-5 día) de sangrado espontáneo o inducido (con medroxiprogesterona) y se repitieron a los 3 meses.</p>

Estudio	Wu 2008
Resultados	<p><u>Parámetros clínicos:</u> IMC (kg/m²), cociente cintura cadera-CCC, puntuación hirsutismo (FG), mejoría del ciclo menstrual (recuperación de menstruaciones), efectos adversos (leves o graves).</p> <p><u>Parámetros hormonales:</u> testosterona total (nmol/l)</p> <p><u>Parámetros metabólicos:</u> insulina en ayunas (mIU/l), Índice G/I</p>
Notas	Los pacientes en este estudio se aleatorizaron a 3 ramas (20 individuos a cada rama). Nosotros decidimos dividir el análisis en 2 partes (MET+ACO versus ACO y MET versus ACO)

Estudio	Bilgir 2009
Métodos	<p>Ensayo clínico aleatorizado Izmir (Turquía) <u>Método de aleatorización</u>: no consta. <u>Enmascaramiento</u>: no consta <u>Número de pacientes aleatorizadas</u>: 40 (20 a cada rama del estudio)</p>
Participantes	<p>Mujeres con SOP <u>Criterios de inclusión</u>: SOP: basados en los criterios de Rotterdam. Todas las pacientes cumplían al menos dos de los tres criterios (ovarios poliquísticos por ecografía, hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico y oligo y/o anovulación). <u>Criterios de exclusión</u>: disfunción tiroidea, hepática o renal; toma de medicación en los últimos 3 meses (aco, antidiabéticos orales, anticoagulantes, antiandrógenos, aspirina, estatinas, corticoides, antidepresivos y agonistas y antagonistas de GnRH); HTA y alteraciones electrocardiográficas sugestivas de enfermedad coronaria, historia de angina o infarto de miocardio, enfermedad vascular, DM, anormalidades en la coagulación, hiperprolactinemia, aborto espontáneo, bulimia o anorexia; enfermedad sistémica, infecciosa o inflamatoria; tabaquismo y consumo de alcohol. Se descartó la hiperplasia adrenal congénita de inicio tardío mediante determinación de 17-OH progesterona y todas las pacientes presentaron glucemias en ayunas < 100 mg/dl. <u>Características basales de cada grupo</u>: Media Edad (±DS): MET+ACO 25.2 (4.6), ACO 24.3 (5.7) Media IMC (±DS): MET+ACO 28.2 (4.3), ACO 28.2 (6.0) Media Insulina en ayunas (±DS): MET+ACO 20.1 (4.3), ACO 21 (5.3) Media Testosterona libre (±DS): MET+ACO 4.5 (0.6), ACO 4.4 (1.1) <u>Retiradas</u>: ninguna</p>
Intervenciones	<p><u>Grupo tratamiento (MET+ACO)</u>: METFORMINA 850 mg dos veces al día en combinación con ACO: Diane 35 [EE 35 µg, Acetato de Ciproterona (AC) 2 mg] en toma única diaria en ciclos de 21 días cada mes seguidos de 7 días libres de píldora. <u>Grupo control ACO</u>: Diane 35 en la misma pauta que en el grupo tratamiento. <u>Duración del tratamiento</u>: 3 meses. Los análisis de laboratorio se hicieron en fase folicular temprana (2-5 día) de sangrado espontáneo o inducido (con progesterona) y se repitieron a los 3 meses. Se aconsejó a las pacientes que limitasen el consumo de grasas aunque no se suministró una dieta explícita.</p>
Resultados	<p><u>Parámetros clínicos</u>: IMC (kg/m²), <u>Parámetros hormonales</u>: testosterona libre (pg/ml) <u>Parámetros metabólicos</u>: insulina en ayunas (IU/ml), colesterol total (mg/dl), HDL (mg/dl), LDL (mg/dl) y triglicéridos (mg/dl), HOMA</p>
Notas	<p>No se reportaron efectos secundarios. El objetivo del estudio fue determinar si la intervención asignada tenía algún efecto sobre las moléculas de adhesión endotelial ICAM y VCAM en las pacientes con SOP pero estos datos no se incluyeron en nuestro trabajo.</p>

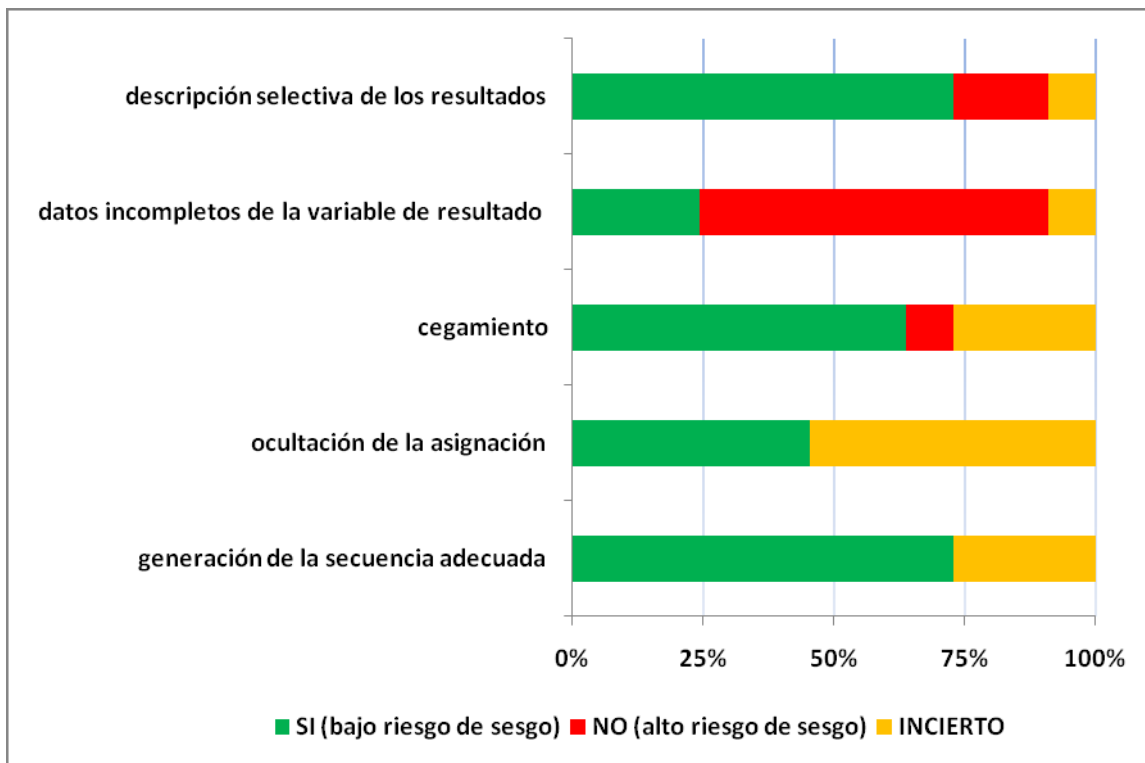
ANEXO IV. VALORACIÓN DEL RIESGO DE SESGO

1. RIESGO DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS SEGÚN EL JUICIO DE LOS REVISORES

ESTUDIOS	generación de la secuencia	ocultación de la asignación	cegamiento	datos de la variable de resultado	descripción selectiva de los resultados
Moguetti 2000	■	■	■	■	■
Pasquali 2000	■	■	■	□	■
Ng 2001	■	■	■	□	■
Chou 2002	■	■	■	□	■
Fleming 2002	■	■	■	□	□
Maciel 2004	■	■	■	□	■
Baillargeon 2004	■	■	■	■	■
Hoeger 2004	■	■	■	□	□
Önalán 2005	■	■	□	□	■
Eisenhardt 2006	■	■	■	■	■
Bridger 2006	■	■	■	■	■
Lord 2006	■	■	■	□	■
Tang 2006	■	■	■	□	■
Karimzadeh 2007	■	■	■	□	□
Palomba 2007	■	■	■	□	□
Hoeger 2008a	■	■	■	□	■
Fux Otta 2009	■	■	■	■	■
MorinPapunen 2000	■	■	■	□	■
MorinPapunen 2003	■	■	■	□	■
Harborne 2003	■	■	■	□	□
Rautio 2005	■	■	■	□	■
Allen 2005	■	■	□	□	■
Luque Ramirez 2007	■	■	□	■	■
Hoeger 2008b	■	■	■	□	■
Ozgurtas 2008	■	■	■	□	■
Hutchison 2008	■	■	□	■	■
Wu 2008b	■	■	■	□	■
Cetinkalp 2009	■	■	■	■	■
Elter 2002	■	■	■	■	■
Cibula 2005	■	■	■	□	□
Lv 2005	■	■	■	■	■
Wu 2008a	■	■	■	□	■
Bilgir 2009	■	■	■	■	■

■ SI (adecuado) ■ INCIERTO □ NO (inadecuado)

2. GRÁFICO DEL RIESGO DE SESGO INCLUYENDO TODOS LOS ESTUDIOS



ANEXO V. META-ANÁLISIS

1. RESUMEN METFORMINA VS. PLACEBO

Resultado	Estudios	Participantes	Estadístico	Tamaño del efecto (IC 95%)
Parámetros Clínicos				
IMC (kg/m ²)	12	522	DPM	-0.08 [-0.33, 0.17]
<u>IMC>25</u>	10	437	DPM	-0.93 [-1.83, -0.03]
<u>IMC<25</u>	2	85	DPM	-0.01[-0.27, 0.25]
Diagnóstico DM II	1	13	OR	8.33 [0.32, 215.6]
Diagnóstico de SM	0	0	-----	No estimable
Perímetro Abd (cm)	4	187	DPM	0.08 [-3.74, 3.90]
CCC	5	252	DPM	-0.01 [-0.03, 0.01]
PAS (mmHg)	7	278	DPM	-3.28 [-6.87, 0.32]
PAD (mmHg)	8	308	DPM	-0.13 [-1.84, 1.58]
Enfermedad CV	0	0	-----	No estimable
Hirsutismo (FG)	6	119	DPM	-2.60 [-5.06, -0.14]
Ciclo menstrual	4	197	OR	4.74 [0.93, 24.24]
Pérdidas por EA	2	237	OR	2.59 [1.20, 5.60]
EA GI	6	291	OR	10.43 [3.60, 30.24]
Parámetros Metabólicos				
Insulina (mUI/l)	7	146	DPM	-5.10 [-8.76, -1.43]
Glucosa (mmol/l)	9	189	DPM	-0.18 [-0.36, 0.01]
I. Glucosa/Insulina	4	205	DPM	0.97 [0.06, 1.87]
HOMA	2	60	DPM	-0.46 [-2.10, 1.19]
Colesterol (mmol/l)	9	429	DPM	-0.19 [-0.54, 0.16]
HDL (mmol/l)	8	306	DPM	0.05 [-0.08, 0.17]
LDL colest (mmol/l)	9	333	DPM	-0.27 [-0.50, -0.03]
TG (mmol/l)	8	398	DPM	0.01 [-0.17, 0.19]
Parámetros hormonales				
TT (nmol/l)	11	373	DPM	-1.06 [-1.95, -0.16]
<u>IMC>25</u>	9	288		-0.37 [-0.76, 0.02]
<u>IMC<25</u>	2	85		-2.90 [-3.31, -2.48]
TL (pmol/l)	3	52	DPM	-6.00 [-7.70, -4.31]
SHBG (nmol/l)	9	215	DEM	0.06 [-0.51, 0.62]
<u>IMC>25</u>	7	130		-0.16 [-0.59, 0.27]
<u>IMC<25</u>	2	85		0.96 [-1.49, 3.42]
FAI (%)	4	87	DPM	-8.17 [-19.37, 3.04]

2. RESUMEN DEL META-ANÁLISIS METFORMINA VS. ACO

Resultado	Estudios	Participantes	Estadístico	Tamaño del efecto (IC95%)
Parámetros clínicos				
IMC (kg/m ²)	9	232	DPM	-1.52 [-2.85, -0.18]
<u>IMC>25</u>	6	151		-2.07 [-4.45, 0.31]
<u>IMC<25</u>	3	81		-0.93 [-1.53, -0.33]
Diagnóstico de DM II	1	18	OR	3 [0.22, 40.93]
Diagnóstico de SM	0	0	-----	No estimable
Perímetro Abd. (cm)	3	88	DPM	0.20 [-2.15, 10.42]
PAS (mmHg)	1	16	DPM	-1.40 [-12.8, 10.07]
PAD (mmHg)	1	16	DPM	-5.10 [-13.69, 3.49]
Enfermedad CV	0	0	-----	No estimable
Hirsutismo (FG)	6	122	DPM	0.84 [-0.00, 1.67]
Ciclo menstrual	3	53	OR	0.04 [0.01, 0.23]
CCC	7	185	DPM	-0.01 [-0.03, 0.01]
<u>IMC>25</u>	4	104		0.00 [-0.05, 0.06]
<u>IMC<25</u>	3	81		-0.01 [-0.02, -0.00]
Pérdidas por EA	5	178	OR	0.74 [0.27, 2.03]
EA gastrointestinales	5	133	OR	5.54 [1.85, 16.63]
EA. Cefalea	3	69	OR	0.41 [0.11, 1.56]
Parámetros metabólicos				
Insulina (mUI/l)	8	191	DPM	-3.7 [-5.21, -2.14]
Glucosa (mmol/l)	5	123	DPM	-0.01 [-0.26, 0.231]
I. Glucosa/Insulina	3	68	DPM	1.04 [-0.2, 2.28]
HOMA	2	79	DPM	-0.2 [-0.4, 0.00]
Colesterol T(mmol/l)	6	195	DPM	-0.47 [-0.82, -0.12]
HDL colest (mmol/l)	6	195	DPM	-0.12 [-0.2, -0.04]
LDL colest (mmol/l)	6	185	DPM	-0.17 [-0.53, 0.2]
TG (mmol/l)	6	185	DPM	-0.38 [-0.6, -0.16]
Parámetros hormonales				
TT(nmol/l)	8	198	DPM	0.47 [0.17, 0.77]
<u>IMC>25</u>	5	117		0.42 [0.15, 0.70]
<u>IMC<25</u>	3	81		0.58 [-0.14, 1.30]
TL(pmol/l)	3	106	DPM	13.97 [-0.68, 28.62]
<u>IMC>25</u>	2	65		22.51 [10.12, 34.9]
<u>IMC<25</u>	1	41		4.71[3.19, 6.23]
SHBG(nmol/l)	5	130	DPM	-113.6 [-138, -89.1]
<u>IMC>25</u>	3	72		-98.8 [-133.1,-64.2]
<u>IMC<25</u>	2	58		-134.2 [-178.3,-90.]
FAI (%)	4	89	DPM	6.81 [2.8, 10.81]
<u>IMC>25</u>	3	72		8.81[5.78, 11.85]
<u>IMC<25</u>	1	17		3.1[1.91, 4.29]

3. RESUMEN DEL META-ANÁLISIS METFORMINA + ACO VS. ACO

Resultado	Nº estudios	Participantes	Estadístico	Tamaño del efecto (IC95%)
Parámetros clínicos				
IMC (kg/m ²)	6	193	DPM	-0.37 [-1.73, 0.99]
Diagnóstico de DM II	0	0	-----	No estimable
Diagnóstico de SM	0	0	-----	No estimable
Perímetro Abd. (cm)	0	0	-----	No estimable
CCC	4	125	DPM	0.00 [-0.02, 0.02]
PAS (mmHg)	0	0	-----	No estimable
PAD (mmHg)	0	0	-----	No estimable
Enfermedad CV	0	0	-----	No estimable
Hirsutismo (FG)	3	75	DPM	-0.61 [-1.63, 0.41]
Ciclo menstrual	1	35	OR	No estimable
Pérdidas por EA	2	70	OR	4.18 [0.64, 27.3]
EA gastrointestinales	3	103	OR	8.76 [1.47, 52.08]
Parámetros metabólicos				
Insulina (mUI/l)	6	193	DPM	-3.84 [-6.06, -1.62]
Glucosa (mmol/l)	3	118	DPM	-0.25 [-0.48, -0.02]
I. Glucosa/Insulina	3	75	DPM	1.32 [0.62, 2.03]
HOMA	1	40	DPM	-0.6 [-1.16, -0.04]
Colesterol T (mmol/l)	4	158	DPM	0.08 [-0.16, 0.33]
HDL (mmol/l)	4	158	DPM	0.01 [-0.11, 0.12]
LDL (mmol/l)	4	158	DPM	0.07 [-0.14, 0.28]
TG (mmol/l)	4	158	DPM	-0.03 [-0.17, 0.1]
Parámetros hormonales				
TT (nmol/l)	5	153	DPM	-0.17 [-0.47, 0.13]
TL (pmol/l)	2	80	DEM	-0.43 [-2.31, 1.45]
SHBG (nmol/l)	3	118	DPM	29.64 [18.4, 40.88]
FAI (%)	1	28	DPM	0.90 [-4.86, 6.66]