



Ciencia Latina
Internacional

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), noviembre-diciembre 2024,
Volumen 8, Número 6.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i6

**EFFECTS COADYUVANTES DE LA TERAPIA
CON METFORMINA EN EL SÍNDROME DE
OVARIO POLIQUÍSTICO. REVISIÓN
BIBLIOGRÁFICA.**

**ADJUVANT EFFECTS OF METFORMIN THERAPY IN
POLYCYSTIC OVARY SYNDROME. A LITERATURE REVIEW.**

Naommy Rashell Capelo López
Universidad Técnica de Machala. Ecuador

Kerly Isamary Encalada Cedillo
Universidad Técnica de Machala. Ecuador

Carla Madeline Alvaro Guerrero
Universidad Técnica de Machala. Ecuador

Mishelle Katherine Gadvay Requelme
Universidad Técnica de Machala. Ecuador

Victor Euclides Briones Morales
Universidad Técnica de Machala. Ecuador

Efectos coadyuvantes de la terapia con metformina en el síndrome de ovario poliquístico. Revisión bibliográfica.

Naommy Rashell Capelo López¹

ncapelo1@utmachala.edu.ec

<https://orcid.org/0009-0005-1264-430X>

Universidad Técnica de Machala. Ecuador

Kerly Isamary Encalada Cedillo

kencalada4@utmachala.edu.ec

<https://orcid.org/0009-0000-1425-6910>

Universidad Técnica de Machala. Ecuador

Carla Madeline Alvaro Guerrero

calvaro1@utmachala.edu.ec

<https://orcid.org/0009-0006-8380-2894>

Universidad Técnica de Machala. Ecuador

Mishelle Katherine Gadway Requelme

mgadway1@utmachala.edu.ec

<https://orcid.org/0009-0006-8876-4823>

Universidad Técnica de Machala. Ecuador

Victor Euclides Briones Morales

vbriones@utmachala.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0002-2394-4624>

Universidad Técnica de Machala. Ecuador

RESUMEN

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una condición compleja y multifactorial que afecta a un gran porcentaje de mujeres en edad fértil, presentándose comúnmente con hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y disfunción ovárica. A pesar de las inconsistencias en los criterios de diagnóstico, la prevalencia es significativa. Se realizó una revisión de la literatura para analizar los efectos adicionales de la metformina, un tratamiento frecuente en SOP debido a su impacto positivo en la resistencia a la insulina. Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva en bases de datos científicas empleando términos específicos sobre SOP y metformina, incluyendo estudios actuales de alta calidad. La revisión mostró que la metformina no solo mejora la sensibilidad a la insulina, sino que también ayuda a reducir la hiperandrogenemia, favorece la fertilidad y reduce el riesgo de comorbilidades como enfermedades cardiovasculares y ciertos tipos de cáncer. Además, estudios recientes sugieren beneficios en problemas reproductivos y gestacionales. La metformina es una terapia valiosa para el manejo del SOP, impactando positivamente en síntomas y riesgos asociados, aunque su efecto a largo plazo requiere más investigación.

Palabras claves: síndrome del ovario poliquístico; resistencia a la insulina; salud femenina; metformina; ginecología.

¹ Autor principal.

Correspondencia: ncapelo1@utmachala.edu.ec

Adjuvant effects of metformin therapy in polycystic ovary syndrome. A literature review.

ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a complex and multifactorial condition that affects a large percentage of women of reproductive age, commonly presenting with hyperandrogenism, insulin resistance, and ovarian dysfunction. Despite inconsistencies in diagnostic criteria, its prevalence is significant. A literature review was conducted to analyze the additional effects of metformin, a frequent treatment in PCOS due to its positive impact on insulin resistance. An exhaustive search was performed in scientific databases using specific terms related to PCOS and metformin, including high-quality recent studies. The review showed that metformin not only improves insulin sensitivity but also helps reduce hyperandrogenemia, promotes fertility, and lowers the risk of comorbidities such as cardiovascular disease and certain types of cancer. Additionally, recent studies suggest benefits for reproductive and gestational issues. Metformin is a valuable therapy for managing PCOS, positively impacting symptoms and associated risks, though further research is needed on its long-term effects.

Key words: polycystic ovary syndrome; insulin resistance; women's health; metformin; gynecology

Artículo recibido 09 octubre 2024

Aceptado para publicación: 13 noviembre 2024



INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un trastorno intrincado y heterogéneo compuesto de alteraciones en patrones metabólicos, genéticos e incluso ginecológicos con una presencia predominante en mujeres en edad fértil (Martínez et al., 2023). La definición de un caso de SOP constituye un reto diagnóstico debido a la gran variabilidad de criterios y clasificaciones empleadas para su delimitación patológica. De forma clásica tres rasgos constituyen la esencia de esta entidad: aumento de andrógenos, resistencia a la insulina, disfunción ovárica y morfología poliquística en ovarios. No en todas las clasificaciones será requerido cumplir estos criterios para definir un cuadro de SOP, lo que ha llevado actualmente a su sobrediagnóstico (Kumariya et al., 2021).

A pesar de la controversia en torno a su diagnóstico, se estima que esta condición se presenta hasta en un 45% de la población femenina entre los 20 y 30 años. La cifra general de mujeres afectadas, de forma independiente a su edad, es del 10%. Su verdadera prevalencia es desconocida (Giménez-Osorio et al., 2020). Se han realizado diversos análisis regionales de la prevalencia de SOP. Un estudio basado en criterios ecográficos realizado en Perú determinó una prevalencia del 56.3% y correlacionó esta cifra de forma directa como un factor de riesgo para obesidad, condiciones cardiovasculares y cáncer (Ordinola Ramírez et al., 2022). Un estudio de características similares realizado en Paraguay evidenció en su muestra una tendencia a padecer SOP en mujeres en edad fértil, solteras, que habitan en zonas urbanas; esta tendencia podría estar sesgada debido a características sociodemográficas. Los principales motivos de consulta se relacionan con la oligomenorrea, infertilidad, amenorrea y en menor medida hipermenorrea (Giménez-Osorio et al., 2020). En Cuenca, Ecuador, un análisis realizado en el año 2017 estimó una cifra del 13% para la prevalencia de SOP y su asociación con el exceso de estrógeno (Cordero et al., 2018).

La ubicuidad de esta condición constituye parte de su misterio, los laxos criterios para su definición se corresponden con el desconocimiento sobre su etiopatogenia. El componente genético es un factor evidenciable en miembros de la misma familia y sustenta la concepción del SOP como una entidad prenatal, sin embargo, esta susceptibilidad se ve condicionada por la alimentación y la exposición a andrógenos (Monteagudo Peña, 2022). La obesidad es capaz de agravar todos los eventos fisiopatológicos del SOP. Las anomalías endocrinas, especialmente aquellas que se relacionan con las



gonadotropinas, esteroidogénesis y resistencia a la insulina se ven directamente enlazadas con el origen de esta enfermedad. En torno al 75% de pacientes con SOP presentan resistencia a la insulina (Lorenzo et al., 2023).

Clásicamente se subdivide al SOP en cuatro posibles fenotipos. El fenotipo A conformado por la triada de hiperandrogenismo, pérdida de la función ovárica y ovario con morfología poliquística. El B que consta únicamente de hiperandrogenismo y disfunción ovárica. El fenotipo C caracterizado por hiperandrogenismo y la presencia ovárica de quistes. Y, un cuarto fenotipo, el D que consiste en disfunción ovárica añadida a la morfología quística ovárica (Guzmán López et al., 2020). Los fenotipos clásicos de SOP, A y B, se caracterizan por una sintomatología más evidente mientras que los fenotipos no tradicionales, C y D, suelen ir acompañados de manifestaciones menos floridas a excepción de una mayor irregularidad en el patrón menstrual (Cabrera Gámez et al., 2022). Aproximadamente dos tercios de casos de SOP diagnosticados corresponden a los fenotipos clásicos, sin embargo, los datos en poblaciones medicamenten heterogéneas son escasos. Las características sintomáticas de esta patología pueden sesgar su delimitación epidemiológica (Mills et al., 2023).

Existe inexactitud en cuanto a la fisiopatología del SOP, aunque son evidentes las reiteradas alteraciones en las hormonas luteinizante, folículoestimulante y gonadotropina. Las complicaciones derivadas de este proceso suelen retroalimentar el propio padecimiento, de tal forma que entidades como la diabetes mellitus tipo 2, la obesidad, el síndrome metabólico y problemas psicoafectivos, derivan de esta enfermedad y a la vez la agravan (Sadeghi et al., 2022). Debido a su complejidad fisiopatológica se ha relacionado al SOP con un mayor riesgo de presentar infertilidad, problemas cardiacos y ciertos tipos de cáncer, en especial los que afectan al endometrio y a los ovarios. Las alteraciones en la condición de vida de las pacientes con SOP, son profundas y abarcan distintos niveles. Al presentar una dificultosa caracterización epidemiológica, en las personas con acceso limitado a servicios de salud suele ser subdiagnosticada y al ser una condición con un componente endocrino, paulatinamente el riesgo de enfermedades subyacentes se potencia, además de las alteraciones menstruales y concepcionales que generan malestar, vulnerando la salud ginecológica de las mujeres. Los índices de ansiedad y depresión son también mayores en este grupo (Monteagudo Peña, 2022).



Las tendencias en el manejo del SOP se declinan a un enfoque fenotípico. El tratamiento en pacientes donde predominan las alteraciones metabólicas se centra en disminuir la obesidad y evaluar la resistencia a la insulina central y periférica, solventar estas alteraciones suele restaurar la fertilidad e incluso la función ovárica en las mujeres afectadas, un medicamento común en estos casos es la metformina. En los fenotipos con marcado hiperandrogenismo se busca modificar el estilo de vida con la finalidad de minimizar manifestaciones como el hirsutismo, el tratamiento con anticonceptivos orales suele ser beneficioso en este grupo. Cuando las principales manifestaciones son de tipo reproductivo el manejo se centra en la regulación de la menstruación y la infertilidad (Bajares & Pizzi, 2016).

Actualmente no existe una terapia estandarizada para curar el SOP, sin embargo, distintos manejos son empleados en el control de sus síntomas. El enfoque no farmacológico radica en cambios en el estilo de vida, principalmente en la modulación del peso, alimentación y ejercicio de forma constante. Los fármacos inhibidores de la producción y acción de andrógenos ováricos junto con los sensibilizadores a la insulina serán la piedra angular de la terapia medicamentosa del SOP (Lorenzo et al., 2023).

Uno de los enfoques habituales en la etiopatogenia y manejo del SOP es la respuesta celular insuficiente a la insulina, este aspecto dependerá de factores intrínsecos a cada individuo y no suele evidenciarse en tejidos como los ovarios y las glándulas suprarrenales (Li & Li, 2023). La hiperinsulinemia resultante de este proceso estimula la esteroidogénesis y la producción de androstenediona y testosterona. Otros efectos secuenciales de este fenómeno incluyen la inhibición de la foliculogénesis, proceso al que se le atribuye los ciclos menstruales irregulares; y la adipogénesis, además de la inhibición de la lipólisis, lo que genera la acumulación de ácidos grasos resultando en desbalances metabólicos (Sadeghi et al., 2022). Debido al protagonismo de la resistencia a la insulina en el desarrollo del SOP se ha considerado este proceso como una diana terapéutica. Dentro de las opciones farmacológicas para este fin, destaca la metformina. Su mecanismo de acción es incierto pero se conoce su efecto inhibitor de la gluconeogénesis, en modelos experimentales se ha observado además una actividad regulatoria de la producción de andrógenos y diversos beneficios a largo plazo derivados de su uso (Notaro & Neto, 2022).

Aunque el SOP es la condición endocrina más frecuente entre las mujeres, con una elevada tasa de multimorbilidad que afecta directamente a la calidad de vida, no existe una clara noción de los procesos



patológicos que subyacen esta condición ni un tratamiento unánimemente aprobado. Los resultados en el manejo del SOP pueden ser insatisfactorios si no se posee recursos óptimos para su manejo, en este contexto surgen opciones de primera línea como la metformina, La evidencia respalda su uso, aunque persiste la incertidumbre hacer de sus limitaciones, el uso no aprobado de este fármaco en el SOP junto a las diversas publicaciones en torno a sus efectos positivos en un contexto más amplio, han llevado a formular la siguiente interrogante de investigación: ¿Cuáles son los posibles efectos coadyuvantes de la terapia con metformina en el síndrome de ovario poliquístico?

Más allá de su uso en el manejo de la resistencia a la insulina, la metformina ha demostrado diversos beneficios no esperados que podrían posicionar a este fármaco como la opción predilecta para el control de manifestaciones y complicaciones derivadas del SOP que no son abarcadas por otras medidas terapéuticas, mismas que relegan su función a la sintomatología base de este trastorno. En base a esta premisa se ha planteado el objetivo de describir los efectos coadyuvantes de la terapia con metformina en el síndrome de ovario poliquístico, a través de una revisión documental de la literatura actualmente disponible respaldando su uso en la práctica clínica.

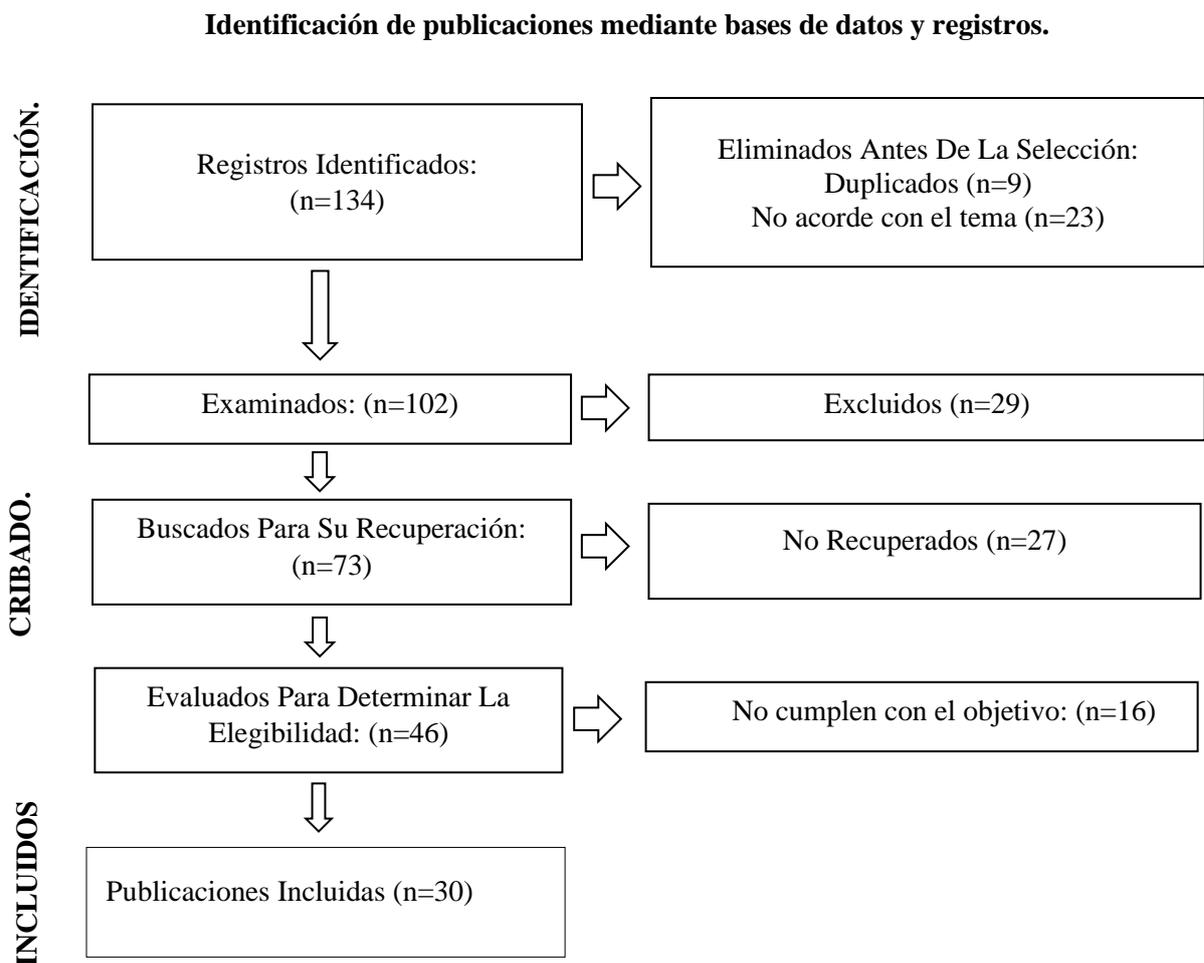
MÉTODOS

Dada la relevancia del SOP en la población femenina y la incertidumbre en cuanto al manejo de las comorbilidades derivadas de esta enfermedad, se efectuó una revisión literaria de carácter teórico con un enfoque positivista. Para delimitar la recopilación de información se usaron términos descriptores de la salud DeCS/MeSH en asociación con palabras claves y operadores booleanos originando distintos patrones en base al buscador de información secundaria empleado, en este se usaron únicamente fuentes indexadas de alto impacto para garantizar la información obtenida. Los términos empleados fueron: “Síndrome del Ovario Poliquístico”; “Resistencia a la Insulina”; “Metformina”; junto a otras palabras clave. Los algoritmos de búsqueda formulados fueron: ("Metformina") AND ("Síndrome de ovario poliquístico" OR "SOP") para Scielo y Google Scholar; ("Effects") AND ("Metformin") AND ("Polycystic Ovary Syndrome"[Mesh]) para PubMed y Science Direct. Se generaron además búsquedas individualizadas en base a los patrones temáticos de las búsquedas primarias para presentar una mayor especificidad en cuanto a los posibles efectos coadyuvantes de la terapia con metformina.



Los resultados obtenidos fueron filtrados mediante herramientas propias de cada sitio consultado en base a criterios para la inclusión y la exclusión de publicaciones. Entre los criterios para la inclusión, se consideran únicamente artículos publicados entre el año 2020 y 2024, haciendo excepciones para aquellos que debido a su originalidad o gran relevancia hayan citados, las referencias seleccionadas debían enfocarse en la metformina y sus efectos sobre el SOP y morbilidades secundarias a este padecimiento, de tal forma que se acoplaron también publicaciones que de forma indirecta muestren un beneficio potencial. Para esto se realizó una búsqueda primaria con la finalidad de delimitar temáticas clave, como la enfermedad metabólica, el aumento del riesgo de cáncer, enfermedades cardiacas y el hiperandrogenismo como dianas terapéuticas poco conocidas de la metformina, más allá del manejo de la resistencia a la insulina. Se consideraron publicaciones objetivas y se descartaron aquellas con componentes cualitativos como editoriales o artículos de opinión. Se buscaron publicaciones disponibles a texto completo y de libre acceso (Figura 1).

Figura 1. Diagrama de flujo de la búsqueda y selección de publicaciones.



Para la búsqueda se realizó un sondeo en base a los títulos y resúmenes de cada publicación de forma independiente por dos revisores, posteriormente se determinó por consenso aquellos que formarían parte de la revisión en base a su relevancia. Después de discutir los ejes temáticos se procedió a una segunda búsqueda bibliográfica con la finalidad de consolidar la narrativa, se usaron además fuentes de las referencias consultadas para no descartar posibles resultados. Los hallazgos se presentan de forma narrativa. Para el procesamiento de referencias se empleó el software Zotero.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El Síndrome de Ovario Poliquístico es una entidad multifactorial de etiología desconocida y alta complejidad. Un porcentaje relevante de pacientes afectadas presentan, ya sea por predisposición genética o interacción ambiental, alteraciones metabólicas en especial susceptibilidad a la resistencia a la insulina. La correlación entre ambos eventos se sustenta en patrones hereditarios y fenotípicos con características añadidas como el hiperandrogenismo, se ha replicado este mecanismo en estudios *in vitro* (Notaro & Neto, 2022). La evidencia de anomalías asociadas a la insulina no es suficiente para explicar los matices del SOP, por lo que se han propuesto asociaciones patogénicas adicionales. A nivel genético se han determinado polimorfismos y alteraciones en el gen del receptor de insulina y de la calpaina. Otro hecho esclarecedor es la subexpresión de genes implicados en las vías inflamatorias del tejido lipídico que predisponen a desarrollar resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2 (Monteagudo Peña, Ovies Carballo, et al., 2022).

La variabilidad descrita en la literatura es amplia, se han propuesto mecanismos como la sobreexpresión del gen RAB5B que conlleva afectación de las vías foliculares, lo que explicaría la morfología ovárica poliquística, y su posible efecto sobre los transportadores de glucosa *glut4* generando resistencia a la insulina. De forma independiente a este tipo de anomalías, se ha evidenciado que el hiperandrogenismo en mujeres, de forma independiente a su IMC, desencadena alteraciones en la arquitectura del tejido adiposo y la funcionalidad de las adipocinas (Zhao et al., 2023). Esto se refleja en la potenciación de la lipólisis lo que condiciona un incremento sérico de ácidos grasos libres con el respectivo aumento de la resistencia a la insulina. Algunos factores ambientales a destacar en este proceso son la obesidad, el contacto con andrógenos de forma intrauterina, la macrosomía, el déficit de vitamina D e incluso las



características de la microbiota como precursor de eventos metabólicos e inflamatorios crónicos (Parker et al., 2022).

La insulina es una hormona arraigada en varios procesos más allá de la regulación de la glucosa. Presenta un efecto anabólico en moléculas proteicas y lipídicas, recientemente se ha reconocido su repercusión a nivel mitocondrial fomentando la diferenciación y desarrollo celular. Su acción sobre el tejido lipídico, muscular y hepático permiten regular la captación celular de glucosa. De forma clásica la alteración de la insulina en el SOP se concibe como el incremento de la inhibición de la fosforilación del receptor IRS-1. Esto genera un bloqueo en la transducción de la señalización hormonal del músculo, ovario y piel, aunque de forma paradójica no altera la sensibilidad del hígado (Tong et al., 2022).

A pesar de la fuerte asociación patogénica entre el SOP y la resistencia a la insulina no siempre se presentarán de forma simultánea. Las complicaciones metabólicas del síndrome de ovario poliquístico son explicables y tratables de forma oportuna mediante la regularización las alteraciones en el procesamiento de la insulina, el riesgo de diabetes, las anomalías lipídicas, enfermedades inflamatorias, obesidad secundaria y aumento de riesgo cardiovascular y hepático pueden ser prevenidos (Herman et al., 2023). El componente reproductivo dependiente a la insulina se relaciona de forma predominante con la esteroidogénesis y el aumento de la respuesta ovárica a la adrenocorticotropina, modulando de forma auto sugestiva el desarrollo ovárico y favoreciendo el hiperandrogenismo. La alteración en las gonadotropinas afecta la respuesta neuroendocrina y altera la foliculogénesis desencadenando infertilidad, aborto, inestabilidad gestacional y sangrado anormal. De forma general se conoce que la disminución de los niveles de insulina o el aumento de su sensibilidad estabiliza el riesgo metabólico junto a los niveles de andrógenos y reduce las alteraciones en el ciclo ovárico (Xu & Qiao, 2022).

De forma tradicional se recomienda medidas no farmacológicas a todas las pacientes con SOP de forma independiente al fenotipo, aun así, el manejo farmacológico complementario es común en esta patología. La metformina es un fármaco clave debido a su actividad estimulante de la sensibilidad a la insulina, este efecto se logra gracias a la inhibición de la glucogénesis y la lipogénesis. Además, presenta un considerable potencial anihiperandrogénico y entre sus efectos sistémicos destaca la regulación del apetito y la mejoría de la anovulación. Distintos estudios han demostrado la superioridad terapéutica de



la metformina en contraste con otros recursos, especialmente desde un enfoque metabólico (Triggle et al., 2022).

Precisamente son las alteraciones metabólicas aquellas que logran instaurarse a largo plazo como comorbilidades derivadas del síndrome de ovario poliquístico. Enfermedades como diabetes, dislipidemia, hipertensión, apnea del sueño, alteraciones cardiovasculares e incluso cáncer de endometrio y ovario derivado de procesos inflamatorios crónicos, son secuelas probables que, bajo un protocolo clínico adecuado, pueden ser minimizadas. Este tipo de complicaciones han sido estudiadas principalmente en pacientes jóvenes, los efectos del SOP en la población adulta han no son del todo conocidos (Cooney & Dokras, 2018).

El uso a largo plazo de metformina presenta elevados niveles de seguridad exceptuando a pacientes con antecedentes hepáticos o renales severos. Los efectos secundarios suelen ser mínimos y limitarse a malestares gastrointestinales, deficiencia de vitamina B12 y, en caso de exposición gestacional, con el desarrollo posnatal (Triggle et al., 2022). Evidencia reciente establece que los efectos hipoglucemiantes de la metformina son extrahepáticos acumulándose principalmente de forma intestinal lo que explicaría sus síntomas intestinales. Estas manifestaciones son de las principales causas de falta de adherencia terapéutica, seguidos de la normalización de la glicemia (Foretz et al., 2023).

Bajo estos conceptos se puede asociar la terapia con metformina como un factor coadyuvante en la prevención y manejo de enfermedades secundarias al SOP. La resistencia a la insulina se considera un factor clave en la patogénesis de diversos tipos de cánceres ginecológicos, la insulina de forma independiente es capaz de promover la formación de tumores mediante las vías asociadas a estados proinflamatorios epiteliales. De forma indirecta las alteraciones metabólicas predicen la agresividad y respuesta terapéutica a este tipo de neoplasias (Ma et al., 2020).

La reducción de la glucogénesis, con un incremento del consumo periférico regula las moléculas oncogénicas, por lo tanto la disminución de la resistencia a la insulina derivada del uso de metformina puede esclarecer su uso antitumoral (Lv & Guo, 2020). Se ha evidenciado el efecto de este fármaco sobre las células inmunosupresoras, su acción antiinflamatoria y efecto regulador de la formación de estrógenos. En conjunto estos elementos predicen un elevado potencial para el manejo de cánceres de tipo ginecológicos. En estudios in vitro con células de cáncer de mama, se han demostrado posibles vías

de inducción de letalidad celular específica con metformina añadida a medios hipoglucémicos (Cejuela et al., 2022).

Las dificultades gestacionales producidas por el SOP pueden verse favorecidas por el consumo de metformina. Este fármaco es capaz de cruzar la barrera placentaria. Evidencia reciente propone que su uso durante la gestación disminuye el riesgo de aborto, preeclampsia, necesidad de cesárea y macrosomía. Su perfil a corto plazo es seguro sin afectación al peso ni a la tensión arterial y ha demostrado ventajas sobre el uso de insulina para el control glucémico durante el embarazo (Romero et al., 2017). No se han reportado eventos teratogénicos secundarios a su uso, ni afectación posnatal considerable. A pesar de esto la incertidumbre en torno a su efecto a largo plazo no ha podido ser dilucidada. Se ha descrito sobrepeso y obesidad infantil secundaria al uso de metformina durante el embarazo y en modelos animales se ha evidenciado alteraciones en las estructuras reproductivas. De forma aislada se detectó un leve incremento en los casos de estenosis de válvula pulmonar en hijos de mujeres que consumieron metformina durante su embarazo (Monteagudo Peña, Cruz Hernández, et al., 2022).

La hiperglucemia es un evento predictor de riesgo cardiovascular, la intervención profiláctica en pacientes con resistencia a la insulina puede ser beneficiosa si es mediada de forma secundaria. El uso clínico de metformina presenta un efecto positivo sobre las manifestaciones de lesión cardiovascular, principalmente debido a la activación de AMPK, su efecto inhibitorio de la inflamación y su efecto modulador del estrés oxidativo (Goldberg et al., 2022). Otro aparente efecto benéfico se centra en los brotes y secuelas de acné vulgar, su potencial para regular la formación de vasos, regular el nivel de andrógenos y su capacidad antifibrótica, hacen de este fármaco una herramienta novedosa en el manejo de enfermedades dermatológicas (Cho et al., 2023).

CONCLUSIÓN

El SOP es una patología con una elevada carga epidemiológica asociada a una elevada multimorbilidad. La metformina constituye actualmente una opción asequible y relativamente segura empleada a largo plazo. La evidencia científica respalda su uso en distintas patologías cuya base etiopatogénica es la resistencia a la insulina. La diabetes, enfermedades cardiovasculares, e incluso en cáncer pueden verse beneficiados con un manejo precoz en base al riesgo de cada paciente de desarrollar estas patologías de



forma secundaria al SOP. La priorización de tratamientos multifocales ha cobrado relevancia en este ámbito.

La tendencia clínica sugiere que abarcar los mecanismos subyacentes de las entidades y no sus manifestaciones sintomatológicas es una medida eficaz para prevenir consecuencias a largo plazo. Estudios in vitro han demostrado otros posibles beneficios asociados al uso de metformina que pueden resultar útiles en el manejo del SOP. Los efectos a largo plazo han sido mínimos, sin embargo, se debe evaluar el uso de dosis distintas a las habituales y los posibles riesgos que esto conllevaría, así como los efectos de su interacción medicamentosa en paciente con distinto fenotipos y distintas características sociodemográficas. Actualmente el uso de metformina representa un aliado útil en el manejo del SOP, y con la investigación suficiente podría además constituir un pilar clave en el manejo de sus comorbilidades.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Bajares, M., & Pizzi, R. (2016). Tratamiento basado en el fenotipo. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*, 76, S93-S96. http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0048-77322016000300016&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Cabrera Gámez, M., Monteagudo Peña, G., Acosta Cedeño, A., Vázquez Niebla, J. C., Ovies Carballo, G., Cabrera Gámez, M., Monteagudo Peña, G., Acosta Cedeño, A., Vázquez Niebla, J. C., & Ovies Carballo, G. (2022). Variabilidad clínica del síndrome de ovario poliquístico. *Revista Cubana de Endocrinología*, 33(2). http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1561-29532022000200011&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Cejuela, M., Martin-Castillo, B., Menendez, J. A., & Pernas, S. (2022). Metformin and Breast Cancer: Where Are We Now? *International Journal of Molecular Sciences*, 23(5), 2705. <https://doi.org/10.3390/ijms23052705>
- Cho, M., Woo, Y. R., Cho, S. H., Lee, J. D., & Kim, H. S. (2023). Metformin: A Potential Treatment for Acne, Hidradenitis Suppurativa and Rosacea. *Acta Dermato-Venereologica*, 103, 18392. <https://doi.org/10.2340/actadv.v103.18392>



- Cooney, L. G., & Dokras, A. (2018). Beyond fertility: Polycystic ovary syndrome and long-term health. *Fertility and Sterility*, 110(5), 794-809. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.08.021>
- Cordero, S. P., Torres, Z. K. S., Heredia, F. R. C., Zamora, S. P. O., Guerrero, K. M. C., & Crespo-Azogues, C. (2018). Prevalencia y factores asociados al Ovario Poliquístico en adultas de las parroquias urbanas de la ciudad de Cuenca-Ecuador, 2017. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 37(3), 184-189.
<https://www.redalyc.org/journal/559/55963208003/html/>
- Foretz, M., Guigas, B., & Viollet, B. (2023). Metformin: Update on mechanisms of action and repurposing potential. *Nature Reviews. Endocrinology*, 1. <https://doi.org/10.1038/s41574-023-00833-4>
- Giménez-Osorio, S. R., Ríos-González, C. M., Giménez-Osorio, S. R., & Ríos-González, C. M. (2020). Características clínicas y epidemiológicas del Síndrome de Ovario Poliquístico en un Hospital de referencia de Paraguay. *Revista científica ciencias de la salud*, 2(1), 18-26.
<https://doi.org/10.53732/rccsalud/02.01.2020.18>
- Goldberg, R. B., Orchard, T. J., Crandall, J. P., Boyko, E. J., Budoff, M., Dabelea, D., Gadde, K. M., Knowler, W. C., Lee, C. G., Nathan, D. M., Watson, K., Temprosa, M., & Group, D. P. P. R. (2022). Effects of Long-term Metformin and Lifestyle Interventions on Cardiovascular Events in the Diabetes Prevention Program and its Outcome Study. *Circulation*, 145(22), 1632.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056756>
- Guzmán López, J. A., Robles Lara, P. D., Rivera Contreras, O. E., Ramírez Velandia, F., Sepúlveda Sanguino, A. J., Sepúlveda Agudelo, J., Guzmán López, J. A., Robles Lara, P. D., Rivera Contreras, O. E., Ramírez Velandia, F., Sepúlveda Sanguino, A. J., & Sepúlveda Agudelo, J. (2020). Revisión de los criterios diagnósticos para el síndrome de ovario poliquístico. *Medicas UIS*, 33(3), 21-28. <https://doi.org/10.18273/revmed.v33n3-2020002>
- Herman, R., Sikonja, J., Jensterle, M., Janez, A., & Dolzan, V. (2023). Insulin Metabolism in Polycystic Ovary Syndrome: Secretion, Signaling, and Clearance. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4), 3140. <https://doi.org/10.3390/ijms24043140>



- Kumariya, S., Ubba, V., Jha, R. K., & Gayen, J. R. (2021). Autophagy in ovary and polycystic ovary syndrome: Role, dispute and future perspective. *Autophagy*, 17(10), 2706. <https://doi.org/10.1080/15548627.2021.1938914>
- Li, J. Z., & Li, Y. R. (2023). Cardiovascular Protection by Metformin: Latest Advances in Basic and Clinical Research. *Cardiology*, 148(4), 374-384. <https://doi.org/10.1159/000531432>
- Lorenzo, M. D., Cacciapuoti, N., Lonardo, M. S., Nasti, G., Gautiero, C., Belfiore, A., Guida, B., & Chiurazzi, M. (2023). Pathophysiology and Nutritional Approaches in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Comprehensive Review. *Current Nutrition Reports*, 12(3), 527. <https://doi.org/10.1007/s13668-023-00479-8>
- Lv, Z., & Guo, Y. (2020). Metformin and Its Benefits for Various Diseases. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 191. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00191>
- Ma, R., Yi, B., Riker, A. I., & Xi, Y. (2020). Metformin and cancer immunity. *Acta Pharmacologica Sinica*, 41(11), 1403. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-00508-0>
- Martínez, R. M., Salas, R. G., Vela, A. L. A., Espín, D. S. I., Martínez, R. M., Salas, R. G., Vela, A. L. A., & Espín, D. S. I. (2023). Diagnóstico y tratamiento del síndrome de ovario poliquístico. *MediSur*, 21(6), 1338-1344. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1727-897X2023000601338&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Mills, E. G., Abbara, A., Dhillo, W. S., & Comminos, A. N. (2023). Effects of distinct Polycystic Ovary Syndrome phenotypes on bone health. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1163771. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1163771>
- Monteagudo Peña, G. (2022). Fisiopatología del síndrome de ovario poliquístico. *Revista Cubana de Endocrinología*, 33(2). http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1561-29532022000200007&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Monteagudo Peña, G., Cruz Hernández, J., Ovies Carballo, G., Gómez Alzugaray, M., Cabrera Gámez, M., Monteagudo Peña, G., Cruz Hernández, J., Ovies Carballo, G., Gómez Alzugaray, M., & Cabrera Gámez, M. (2022). La metformina durante el embarazo en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. *Revista Cubana de Endocrinología*, 33(2).



http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1561-29532022000200004&lng=es&nrm=iso&tlng=es

Monteagudo Peña, G., Ovies Carballo, G., Rodríguez Pendás, B., Álvarez Álvarez, A., Gómez Alzugaray, M., Cabrera Gámez, M., Rodríguez Martínez, K., Monteagudo Peña, G., Ovies Carballo, G., Rodríguez Pendás, B., Álvarez Álvarez, A., Gómez Alzugaray, M., Cabrera Gámez, M., & Rodríguez Martínez, K. (2022). Particularidades de la resistencia a la insulina en el síndrome de ovario poliquístico. *Revista Cubana de Endocrinología*, 33(2).
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1561-29532022000200008&lng=es&nrm=iso&tlng=es

Notaro, A. L. G., & Neto, F. T. L. (2022). The use of metformin in women with polycystic ovary syndrome: An updated review. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 39(3), 573.
<https://doi.org/10.1007/s10815-022-02429-9>

Ordinola Ramírez, C. M., Silva Díaz, Y. A., Oc Carrasco, O. J., Salazar, O. P., Ordinola Ramírez, C. M., Silva Díaz, Y. A., Oc Carrasco, O. J., & Salazar, O. P. (2022). Prevalencia del síndrome de ovario poliquístico por ecografía en el hospital Virgen de Fátima—Chachapoyas. *Vive Revista de Salud*, 5(14), 584-591. <https://doi.org/10.33996/revistavive.v5i14.171>

Parker, J., O'Brien, C., Hawrelak, J., & Gersh, F. L. (2022). Polycystic Ovary Syndrome: An Evolutionary Adaptation to Lifestyle and the Environment. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(3), 1336.
<https://doi.org/10.3390/ijerph19031336>

Romero, R., Erez, O., Hüttemann, M., Maymon, E., Panaitescu, B., Conde-Agudelo, A., Pacora, P., Yoon, B. H., & Grossman, L. I. (2017). Metformin, the aspirin of the 21st century: Its role in gestational diabetes, prevention of preeclampsia and cancer, and the promotion of longevity. *American journal of obstetrics and gynecology*, 217(3), 282.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.06.003>

Sadeghi, H. M., Adeli, I., Calina, D., Docea, A. O., Mousavi, T., Daniali, M., Nikfar, S., Tsatsakis, A., & Abdollahi, M. (2022). Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of



- Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(2), 583. <https://doi.org/10.3390/ijms23020583>
- Tong, C., Wu, Y., Zhang, L., & Yu, Y. (2022). Insulin resistance, autophagy and apoptosis in patients with polycystic ovary syndrome: Association with PI3K signaling pathway. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 1091147. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1091147>
- Triggle, C. R., Mohammed, I., Bshesh, K., Marei, I., Ye, K., Ding, H., MacDonald, R., Hollenberg, M. D., & Hill, M. A. (2022). Metformin: Is it a drug for all reasons and diseases? *Metabolism - Clinical and Experimental*, 133. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155223>
- Xu, Y., & Qiao, J. (2022). Association of Insulin Resistance and Elevated Androgen Levels with Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS): A Review of Literature. *Journal of Healthcare Engineering*, 2022, 9240569. <https://doi.org/10.1155/2022/9240569>
- Zhao, H., Zhang, J., Cheng, X., Nie, X., & He, B. (2023). Insulin resistance in polycystic ovary syndrome across various tissues: An updated review of pathogenesis, evaluation, and treatment. *Journal of Ovarian Research*, 16, 9. <https://doi.org/10.1186/s13048-022-01091-0>

