

Acceso abierto

Artículo original

Citación

Mejía-Montilla, J, et al. (2017)
Metformina en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos resistentes al citrato de clomifeno. Revista científica INSPILIP V. (1), Número 2, Guayaquil, Ecuador.

Correspondencia**Eduardo Reyna**Mail: sippnbauch@gmail.com**Recibido:** 07/08/2017**Aceptado:** 29/10/2017**Publicado:** 30/10/2017

El autor declara estar libre de cualquier asociación personal o comercial que pueda suponer un conflicto de intereses en conexión con el artículo, así como el haber respetado los principios éticos de investigación, como por ejemplo haber solicitado permiso para publicar imágenes de la o las personas que aparecen en el reporte. Por ello la revista no se responsabiliza por cualquier afectación a terceros.

Metformina en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos resistentes al citrato de clomifeno.*Metformin in women with polycystic ovary syndrome resistant to clomiphene citrate.*

Jorly Mejía-Montilla ^{A,1}, Eduardo Reyna-Villasmil ^{B,1}, Duly Torres-Cepeda ^{C,1}, Nadia Reyna-Villasmil ^{D,1}, Marta Rondón-Tapia ^{E,1}, Andreina Fernández-Ramírez ^{F,1}.

A) Docente. Doctora en Medicina Clínica. **B)** Especialista en Ginecología y Obstetricia. Doctor en Ciencia Médicas. **C)** Especialista en Ginecología y Obstetricia. Doctor en Ciencia Médicas. **D)** Docente. Doctor en Ciencia Médicas. **E)** Médica cirujana. Residente del Posgrado de Ginecología y Obstetricia. **F)** Docente. Doctora en Ciencia Médicas. **1)** Servicio de Obstetricia y Ginecología - Maternidad Dr. Nerio Belloso Hospital Central Dr. Urquinaona. Maracaibo, estado Zulia. Venezuela.

Resumen

El objetivo de la investigación fue determinar la utilidad del uso de metformina en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos resistentes al citrato de clomifeno. Esta investigación se realizó en el Hospital Central Dr. Urquinaona, Maracaibo, Venezuela, en el periodo de junio del 2012 a julio del 2017. Se incluyeron mujeres con infertilidad primaria por anovulación debido a síndrome de ovarios poliquísticos resistente a citrato de clomifeno. Las pacientes fueron elegidas al azar para ser asignadas al grupo A (casos – metformina) o grupo B (controles – placebo). Se analizaron las características generales, tasa de ovulación y de embarazo en las pacientes de cada uno de los grupos. Se seleccionaron 90 pacientes, las cuales fueron asignadas al grupo A (n = 45) o aquellas pacientes asignadas al grupo B (n = 45).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con respecto a edad, índice de masa corporal, duración de la infertilidad y concentraciones de hormonales ($p = ns$). En el grupo A se observó que 62,2 % de las pacientes presentó ovulación comparado con 35,5 % en el grupo B ($p = 0,0199$). Por otra parte, 46,6 % de las pacientes del grupo A quedó embarazada comparado con 20,0 % en las pacientes del grupo B ($p = 0,0132$). Se concluye que el uso de metformina es útil en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos resistentes al citrato de clomifeno, ya que aumenta la tasa de ovulación y embarazo en este grupo de pacientes.

Palabras claves: Síndrome de ovarios poliquísticos; metformina; clomifeno; infertilidad.

Abstract

The aim of the research was to determine the usefulness of metformin in women with polycystic ovary syndrome resistant to clomiphene citrate. This research was conducted at the Hospital Central Dr. Urquinaona, Maracaibo, Venezuela, from June 2012 to July 2017. Women with primary infertility due to anovulation by polycystic ovary syndrome resistant to clomiphene citrate were included. Patients were randomized to be assigned with group A (cases - metformin) or group B (controls - placebo). General characteristics, ovulation rate and pregnancy in the patients of each of the groups were analyzed. A total of 90 patients were assigned to group A ($n = 45$) or patients assigned to group B ($n = 45$). There were no statistically significant differences between groups with respect to age, body mass index, duration of infertility and

hormonal concentrations ($p = ns$). In group A, 62,2 % of the patients presented ovulation compared to 35,5 % in group B ($p = 0.0199$). On the other hand, 46,6 % of patients in group A became pregnant compared to 20.0% in patients in group B ($p = 0.0132$). It is concluded that treatment with metformin is useful in women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome since it increases the rate of ovulation and pregnancy in this group of patients.

Keywords: Polycystic ovary syndrome; Metformin; Clomiphene; Infertility.

Introducción

La anovulación es la causa del 40 % de los casos de infertilidad femenina. El síndrome de ovarios poliquísticos es el trastorno hormonal más común de las mujeres en edad reproductiva y alrededor del 80 % de los casos de anovulación se observa en este grupo de mujeres. El

síndrome se caracteriza por alteraciones o ausencia de menstruaciones, obesidad, hirsutismo e infertilidad (1).

Cuando las mujeres presentan anovulación, la primera línea de tratamiento es el uso de inductores de la ovulación. El citrato de clomifeno sigue siendo la opción inicial, ya que aproximadamente 75 % de las mujeres ovula en respuesta al tratamiento y 70 % responde a dosis de 50-100 mg / día (2). Aunque la dosis máxima es de 250 mg / día, la experiencia indica que aquellas mujeres que no ovulan mientras con dosis de 150 mg son resistentes al fármaco. Una técnica de inducción alternativa es la inyección de gonadotropinas (3). Sin embargo, las gonadotropinas tienen el riesgo potencial de producir hiperestimulación ovárica y embarazo múltiple comparado con el citrato de clomifeno. En este sentido, una opción no invasiva debe estar disponible para estas mujeres (4).

La insulinoresistencia, acompañada de hiperinsulinemia compensadora, es una alteración observada frecuentemente en las mujeres en el síndrome de ovarios poliquísticos (4). La hiperinsulinemia parece contribuir tanto a la anovulación crónica (5-10) como al hiperandrogenismo (9,10). Diferentes estudios sugieren que la elevación de las concentraciones de insulina local estimula directamente el ovario para producir andrógenos en exceso (11). Las pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos pueden beneficiarse de la insulina sensibilizante, como la metformina, ya que reduce la resistencia a la insulina por diversos mecanismos y aumenta la ciclicidad menstrual, mejora la ovulación espontánea y promueve la fertilidad (10-13).

El propósito de este estudio fue determinar la utilidad del uso de metformina en mujeres con síndrome de

ovarios poliquísticos resistentes al citrato de clomifeno.

Materiales y métodos

Esta investigación se realizó en la consulta de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central Dr. Urquinaona, Maracaibo, Venezuela, en el periodo de junio del 2012 a julio del 2017. Se incluyeron mujeres de entre 18-35 años de edad con infertilidad primaria por anovulación debido a síndrome de ovarios poliquísticos, que no desarrollaron folículos maduros en respuesta a 150 mg de citrato de clomifeno por día por 5 días, en al menos durante tres ciclos consecutivos de tratamiento. Estas mujeres fueron consideradas como resistentes al clomifeno. La histerosalpingografía solo se realizó en los casos de infertilidad secundaria y a las mujeres con antecedentes de enfermedad inflamatoria y/o cirugía pélvica.

El síndrome de ovarios

poliquísticos se diagnosticó por: oligomenorrea (intervalo mayor o igual a 35 días) o amenorrea (ausencia de sangrado vaginal por 6 meses), hirsutismo, aumento de la relación hormona luteinizante / hormona foliculoestimulante, concentraciones séricas elevadas de testosterona, presencia de múltiples quistes ováricos (más de 10 quistes pequeños de 2-8 milímetros de diámetro) dispuestos en forma periférica y dispersos a lo largo del núcleo denso de estroma (aparición de collar de quistes foliculares) en la ecografía transvaginal, que fue realizada por dos médicos del Departamento de Diagnóstico por Imágenes del hospital e independientes a la investigación. Además, de estos hallazgos también se excluyeron otros síndromes similares como: disfunción suprarrenal, síndrome de Cushing, hiperplasia adrenal congénita, tumores productores de andrógenos, hiperprolactinemia e hipotiroidismo no

tratado o patología tiroidea.

Las participantes se excluyeron del estudio si utilizaron anticonceptivos orales, medicamentos antiandrogénicos, sensibilizadores de insulina o cualquier otro medicamento o suplemento que afectará el peso, la sensibilidad a la insulina o función normal del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal durante los tres meses previos al estudio. También fueron excluidas aquellas pacientes con antecedentes de diabetes mellitus, deficiencia de 21 hidroxilasa, enfermedad renal, hepática y / o gastrointestinal, hábito tabáquico o consumo de más de 2 bebidas alcohólicas por semana, si no cumplían los protocolos del estudio o no podían consumir más del 80 % del tratamiento.

Para la asignación al azar se utilizó una lista de números aleatorios generada por computadora. Los sobres opacos, sellados y numerados que contenían las asignaciones a cada grupo y

que fueron guardados por un médico independiente, que desconocía los objetivos del estudio. Cada sobre numerado contenía un papel blanco de 5 x 5 centímetros con la asignación a cada grupo: grupo A (casos – metformina) o grupo B (controles – placebo). Ninguno de los investigadores conocía cuál grupo de mujeres tomaba el metformina o el placebo hasta después del final del estudio.

La apariencia de las cápsulas y los envases eran similares. Las mujeres del grupo A recibieron 500 mg de metformina tres veces al día. Las participantes del grupo B recibieron 3 tabletas de placebo. En ambos grupos el uso del tratamiento fue programado para una duración de 6 meses. En las primeras 6 semanas se administró para mejorar la sensibilidad ovárica, comprobado por la aparición de menstruación espontánea en las siguientes 6 semanas. En las mujeres que no se logró la aparición de

menstruación espontáneamente fueron tratadas con progesterona natural en busca de sangrado por privación. Cuando se logró la aparición de la menstruación, ya fuera espontáneamente o farmacológica, se inició el tratamiento con 100 mg/día de citrato de clomifeno en el primer ciclo. La dosis se incrementó hasta 150 mg/día si no se observaba respuesta con la dosis previa.

La apariencia de las tabletas y los envases eran similares. Los registros escritos que presentaban los códigos y el grupo de intervención respectivo fueron abiertos solo después que se realizaron todos los análisis. El proceso de ovulación fue evaluado por ecografía transvaginal seriada desde el día 12 al día 16 del ciclo ovárico según fuese necesario. Las variables analizadas fueron número - tamaño de los folículos y signos inminentes de ovulación. Los folículos se consideraron maduros cuando dos de los diámetros internos promedio eran

mayores o iguales a 18 milímetros. La ovulación se logró al inyectar 10.000 UI de gonadotropina coriónica humana intramuscular, cuando por lo menos uno de los folículos alcanzó la madurez y se comprobó con la desaparición o colapso de los folículos por ecografía transvaginal. Todo esto se complementó con la medición de concentraciones séricas al día 21, considerando un valor mayor de 4 ng/mL evidencia de ovulación.

El peso (kg) se midió dos veces hasta el 0,1 kilogramos más cercano, sin zapatos. La talla (m) se midió dos veces hasta 0,5 centímetros más cercano, sin zapatos. El índice de masa corporal fue calculado con la fórmula $\text{peso}/(\text{talla})^2$ en kilogramos por metro cuadrado.

A las participantes se les aconsejó realizar relaciones sexuales programadas después de la administración de la gonadotropina coriónica humana. La

prueba de embarazo se realizó 7 días después del retraso menstrual y si era positiva se realizaba una nueva evaluación ecográfica a los 15 días y se interrumpió inmediatamente el uso de metformina. En las participantes que no lograron embarazos, el protocolo concluyó luego de 6 meses, después de no lograr ovulación con la dosis de 150 mg/día de citrato de clomifeno durante dos ciclos consecutivos o no lograr el embarazo luego de 6 ciclos ovulatorios. El tratamiento se consideró exitoso si se conseguía la aparición de menstruaciones regulares y embarazo espontáneo después de 6 meses de uso de metformina. Aquellas participantes que no lograron el embarazo recibieron otras opciones de tratamiento de fertilidad.

Las variables se presentan como promedio \pm desviación estándar. Después de la confirmación de la distribución normal utilizando la prueba de Kolmogorov-Smirnov, se utilizó la

prueba t para muestras relacionadas para comparar los valores antes y después del tratamiento en ambos grupos de mujeres. Todos los análisis se realizaron utilizando el paquete estadístico para las ciencias sociales SPSS, versión 19.0 (SPSS Inc., EE. UU.). La significancia estadística se estableció en $p < 0,05$.

Resultados

Se seleccionaron 90 pacientes, las cuales fueron asignadas al grupo tratado con metformina (Grupo A, casos, $n = 45$) o aquellas pacientes que no recibieron el tratamiento con metformina (grupo B, controles, $n = 45$). Las pacientes del grupo A tenían una edad promedio de $28,4 \pm 7,1$ años comparado con $29,0 \pm 8,1$ años para las pacientes del grupo B. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p = 0,7095$). Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con

respecto al índice de masa corporal, duración de la infertilidad y concentraciones de hormona foliculoestimulante y luteinizante ($p = ns$).

En la tabla 2 se muestran las variables en estudio en ambos grupos de pacientes. En el grupo de pacientes tratadas con metformina se observó que 28 de las 45 pacientes (62,2 %) de las pacientes presentaron ovulación durante el periodo de estudio comparado con 16 de 45 pacientes (35,5 %) que no recibieron tratamiento. Esta diferencia se consideró estadísticamente significativa ($p = 0,0199$). Por otra parte, 21 de las 45 pacientes (46,6 %) en el grupo A comparado con 9 de 45 pacientes (20,0 %) en las pacientes del grupo B. Esta diferencia también fue considerada estadísticamente significativa ($p = 0,0132$).

Discusión

Los resultados de este estudio demuestran que el uso de metformina mejora la capacidad de respuesta al citrato de clomifeno de las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos resistentes a la acción del fármaco. Se demostró que casi dos terceras partes de las participantes presentaron ovulación en respuesta al clomifeno, y cerca de la mitad ovuló con dosis inferiores o similares a las utilizadas antes del uso de metformina. Por otra parte, entre las pacientes que ovularon más del 70 % logró el embarazo.

En condiciones de insulinoresistencia, la insulina es incapaz de realizar su función en forma eficaz y produce aumento en la producción de andrógenos tanto en ovario como en la glándula suprarrenal (14). Esta condición es una importante alteración metabólica en las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos, por lo que los fármacos que

reverten la insulinoresistencia pueden revertir el hiperandrogenismo, restaurar el ciclo ovulatorio normal y modificar la infertilidad asociada al síndrome. La metformina aumenta la captación de la insulina por el tejido periférico sin producir hipoglucemia (15).

La insulinoresistencia es una característica prominente del síndrome de ovarios poliquísticos y se observa tanto en mujeres obesas como no obesas (4,11). Además, las mujeres obesas desarrollan un mayor grado de insulinoresistencia directamente proporcional al aumento del índice de masa corporal (16). Las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos tienen un mayor riesgo de aborto espontáneo. Esta se calcula entre 30 % - 50 % comparado con 10 % - 15 % en la población normal (6,15). La hiperinsulinemia se considera un factor de riesgo para la pérdida temprana del embarazo. La insulina aumenta las concentraciones del inhibidor del

activador del plasminógeno, causando insuficiencia placentaria y aborto espontáneo. El uso de metformina disminuye la actividad de este inhibidor y, por lo tanto, la tasa de abortos espontáneos (10).

La hiperinsulinemia desempeña un papel clave en el desarrollo del hiperandrogenismo ovárico (17). La insulina estimula la síntesis de andrógenos ováricos e inhibe la síntesis hepática de globulina fijadora de hormonas sexuales. Este aumento de la producción de andrógenos por el ovario conduce a alteración de la secreción de gonadotropinas, produciendo marcada alteración de la foliculogénesis, resultando en la aparición de anovulación e infertilidad (18). La inducción de la ovulación con citrato de clomifeno es el tratamiento de elección, pero alrededor del 20 % de las mujeres no responde al tratamiento. Tanto la obesidad como la hiperinsulinemia están asociadas con la

resistencia a los inductores de la ovulación (19). La disminución de las concentraciones de insulina se asocia con cambios significativos en las concentraciones de testosterona, globulina fijadora de hormonas sexuales e índice de masa corporal (8,13).

Diferentes estudios al azar y doble ciego demostraron que el uso de metformina junto con citrato de clomifeno aumenta la tasa de ovulación y de embarazo en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos resistentes al citrato de clomifeno (12,14). No obstante, otros informes no lograron demostrar los beneficios de la combinación (15). Otros estudios tampoco lograron demostrar mejorías en la disminución de la hiperinsulinemia y el hiperandrogenismo con el uso de metformina en mujeres con obesidad y sugirieron que el fármaco no es útil en mujeres obesas con síndrome de ovarios poliquísticos (20).

Evidencia previa demuestra luego

de 5 semanas de tratamiento de la metformina, la tasa de ovulación aumentó hasta 90 % junto a la administración de citrato de clomifeno (10). Otros estudios que usaron metformina en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos han demostrado mejoría de los parámetros clínicos y modificaciones en las concentraciones hormonales. Ensayos controlados también han demostrado mejoría de la función menstrual y disminución en las concentraciones de insulina y de la insulinoresistencia (5). En los tratamientos de fertilidad, la metformina aumenta la sensibilidad de los ovarios a los inductores de la ovulación y disminuye la posibilidad del síndrome de hiperestimulación ovárica en las mujeres a las que se le administran ciclos de gonadotropinas para inducir la ovulación (6). Varios ensayos controlados al azar en mujeres resistentes al tratamiento con clomifeno mostraron mejores tasas de ovulación con tratamiento secuencial con

metformina (12). Sin embargo, otro estudio en un grupo similar de mujeres no pudo demostrar mejores tasas de ovulación a pesar de la mejora de los niveles hormonales (15).

La metformina pertenece a la categoría B. Los embriones de ratón expuestos no presentan malformaciones mayores (21). Aunque ha sido utilizada por algunos estudios clínicos para determinar si reduce el desarrollo de diabetes gestacional en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos o para tratamiento de la diabetes durante el embarazo, no se han observado efectos adversos en los neonatos (22) En la actualidad aún no existe suficiente evidencia sobre su uso en embarazadas.

Está claro que las modificaciones en el estilo de vida (restricción calórica y ejercicio) es importante en la primera etapa del tratamiento. Una vez que el paciente cambia su estilo de vida, la ovulación puede producir un embarazo



espontáneo o se puede necesitar intervenciones adicionales. El citrato de clomifeno es una alternativa barata, segura y fácil y debe ser considerada como tratamiento de primera línea para pacientes con anovulación y diagnóstico de síndrome de ovarios poliquísticos.

Conclusión

Los resultados de la investigación demuestran que el uso de metformina es útil en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos resistentes al citrato de clomifeno, ya que aumenta la tasa de ovulación y embarazo en este grupo de pacientes.

Referencias

1. Escobar-Morreale HF, Santacruz E, Luque-Ramírez M, Botella Carretero JI. Prevalence of 'obesity-associated gonadal dysfunction' in severely obese men and women and its resolution after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2017;23:390-408.
2. Palomba S, Falbo A, Zullo F. Management strategies for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome and known clomifene citrate resistance. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009;21:465-73.
3. Satler F, Vieira Rdo A, Firpo C, Spritzer PM. Association between left ventricular mass, androgens, adiposity and insulin resistance in girls with precocious pubarche: a case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;84:394-401.
4. Thulkar J, Singh S. Polycystic ovarian disease and associated factors. *J Health Popul Nutr*. 2016;35:10.
5. Romualdi D, De Cicco S, Tagliaferri V, Proto C, Lanzone A, Guido M. The metabolic status modulates the effect of metformin on the antimullerian hormone-androgens-insulin interplay in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:E821-4.
6. De Leo V, la Marca A, Ditto A, Morgante G, Cianci A. Effects of metformin on gonadotropin-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 1999;72:282-5.
7. Du Q, Wang YJ, Yang S, Wu B, Han P, Zhao YY. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing pioglitazone versus metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Curr Med Res Opin*. 2012;28:723-30.
8. Panidis D, Farmakiotis D, Rousso D, Kourtis A, Katsikis I, Krassas G. Obesity, weight loss, and the polycystic ovary syndrome: effect of treatment with diet and orlistat for 24 weeks on insulin resistance and androgen levels. *Fertil Steril*. 2008;89:899-906.
9. Ben Ayed B, Dammak dit Mlik S, Ben Arab H, Trabelssi H, Chahtour H, Mathlouthi N, Dhuib M, Kassis M, Saiidane D, Trabelssi K, Guermazi M. Metformin effects on clomifene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *Tunis Med*. 2009;87:43-9.
10. 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.
11. Nestler JE, Barlascini CO, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Clore JN, Blackard WG. Suppression of



serum insulin by diazoxide reduces serum testosterone levels in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;68:1027-32.

12. Palomba S, Falbo A, Orio F Jr, Tolino A, Zullo F. Efficacy predictors for metformin and clomiphene citrate treatment in anovulatory infertile patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2009;91:2557-

67.

13. Kazerooni T, Dehghan-Kooshkghazi M. Effects of metformin therapy on hyperandrogenism in women with polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2003;17:51-6.

14. Baran S, Api M, Goksef BP, Cetin A. Comparison of metformin and clomiphene citrate therapy for induction of ovulation in the polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;282:439-43.

15. Li C, Cheng J, Wang J, Xue Y, Huang Z, Zhang S, Lv J. Prognostic value of total testosterone for pregnancy during treatment in patients with clomiphene-citrate-resistant polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;284:757-64.

16. Arslanian SA, Lewy V, Danadian K, Saad R. Metformin therapy in obese adolescents with polycystic ovary syndrome and impaired glucose tolerance: amelioration of exaggerated adrenal response to adrenocorticotropin with reduction of insulinemia/insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1555-

9.

17. Klein J, Craven M, Vuguin PM. Polycystic Ovarian Syndrome. *Adolesc Med State Art Rev.* 2015;26:326-

42.

18. Clemmons DR. Role of IGF Binding Proteins in Regulating Metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2016;27:375-91.

19. Rouzi AA, Ardawi MS. A randomized controlled trial of the efficacy of rosiglitazone and clomiphene citrate versus metformin and clomiphene citrate in women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2006;85:428-35.

20. Maruthini D, Harris SE, Barth JH, Balen AH, Campbell BK, Picton HM. The effect of metformin treatment in vivo on acute and long-term energy metabolism and progesterone production in vitro by granulosa cells from women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2014;29:2302-16.

21. Bando K, Ochiai S, Kunimatsu T, Deguchi J, Kimura J, Funabashi H, Seki T. Comparison of potential risks of lactic acidosis induction by biguanides in rats. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2010;58:155-60.

22. Haas J, Bentov Y. Should metformin be included in fertility treatment of PCOS patients? Med

Hypotheses. 2017;100:54-58.

TABLA 1.

CARACTERÍSTICAS GENERALES.

	GRUPO A Casos (n = 45)	GRUPO B Controles (n = 45)	p
	28,4 +/- 7,1	29,0 +/- 8,1	0,7095
Índice de masa corporal, kg/m ²	28,7 +/- 5,1	28,5 +/- 4,9	0,8638
Duración de la infertilidad, meses	30,1 +/- 10,6	29,1 +/- 11,3	0,6661
Concentraciones de FSH, mUI/mL	5,4 +/- 1,3	5,2 +/- 1,2	0,4503
Concentraciones de LH, mUI/mL	10,6 +/- 4,2	10,7 +/- 4,5	0,9135

TABLA 2.

VARIABLES DE ESTUDIO DE AMBOS GRUPOS

n (%)	GRUPO A Casos (n = 45)	GRUPO B Controles (n = 45)	p
Ovulación	28 (62,2)	16 (35,5)	0,0199
Embarazos	21 (46,6)	9 (20,0)	0,0132