

**Control del ciclo menstrual con el uso de anticonceptivos orales en  
pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP), resultados en el  
servicio Endocrinología- Ginecológica del Hospital Militar Central en un  
periodo de ocho años (2013-2020)**

Carla Usta Stavoli MD<sup>1</sup>; Luis Miguel Ávila Suarez MD<sup>1</sup>; Ivonne Diaz Yamal MD<sup>2</sup>

- 1. Residente de Ginecología y Obstetricia de la universidad militar**
- 2. Docente de Ginecología y Obstetricia de la universidad militar**

**Resumen:**

**Introducción:** El Síndrome de ovario poliquístico (SOP), es una patología con un espectro clínico dinámico que afecta alrededor del 15% de las mujeres en edad reproductiva (1); así mismo la presentación de irregularidades del ciclo menstrual constituye el principal motivo de consulta de las pacientes. De igual forma, muchas de estas pacientes asisten por presentación de trastornos cutáneos como el acné, signos de hiperandrogenismo como el hirsutismo, aumento de peso y en menor grado, aquellas con deseo de fertilidad (2). Por esta razón consideramos importante determinar el control del ciclo menstrual en las pacientes pertenecientes al régimen especial de las fuerzas militares valoradas en el Hospital Militar Central en los servicios de Ginecología, Endocrinología y dermatología.

**Metodología:** Se realizó un estudio observacional descriptivo de corte transversal, en el cual se tomó como población a aquellas pacientes atendidas en el Hospital Militar Central, en el periodo comprendido entre junio de 2013 y diciembre de 2020, con registros consignados en sistema Dinámica Gerencial Hospitalaria, las cuales se sometieron a criterios de inclusión y exclusión. Se consignó la información en REDCap 11.3.4 - © 2021, con posterior traslado de los datos a Excel para el pertinente análisis estadístico.

**Resultados:** Aquellas pacientes con uso de terapia hormonal con base en progestinas obtuvieron una alta tasa de control del ciclo menstrual, con resultados levemente superiores respecto al uso de terapia dual con Metformina, de igual forma los trastornos cutáneos presentaron mejoría con dichas terapias en razones considerables. La fertilidad en el grupo de estudio se pudo evaluar con la presentación de embarazos inesperados.

**Conclusiones:** En nuestra población, el motivo de consulta más común fue la irregularidad del ciclo menstrual con repercusiones en la calidad de vida de las pacientes. Es fundamental conocer de esta patología, su prevalencia, manifestaciones clínicas, las diferentes formas de presentación, para ofrecer una derivación temprana y un tratamiento oportuno.

**Palabras claves:** Hirsutismo, Obesidad, Anovulación, ciclo menstrual, ovarios Poliquísticos e Infertilidad

### **Abstrac**

Polycystic ovary syndrome is a pathology with a dynamic spectrum that affects around 15% of women of reproductive age (1), likewise the presentation of irregularities of menstrual pattern is one of the main, if not the main reason of consultation of the patients of suffer this disease.

Similarly, many of these patients attend due to the presentation of clinical symptoms such as hirsutism and acne, and to a lesser degree, those with a desire for fertility or improvement of anthropometric parameters (2). For this reason, we consider it is important to determine the control of the menstrual cycle in patients belonging to the special regime of the Military Forces assessed at the Central Military Hospital.

**Design:** An observational descriptive cross-sectional study was carried out, in which patients treated at the Central Military Hospital were taken as the population, in the period of 2013 and December 2020, with records consigned in the Dinamica Gerencial Hospitalaria System ® , they were subjected to criteria of inclusion and exclusion eliminating selection biases, subsequently the information was recorded

Using REDCap 11.3.4 - © 2021.

**Results:** Those patients with the use of progestin-based hormonal therapy had a high rate of control of menstrual pattern, with was slightly better results than the use of dual therapy with Metformin. In the same way, skin symptoms improved with these therapies for considerable reasons. Fertility in the study group could be assessed with the presentation of unexpected pregnancies.

**Conclusions:** In our population, the most common reason for consultation was the irregularity of the menstrual cycle with repercussions on the quality of life of the patients. It is essential to know about this pathology, its prevalence, clinical manifestations, the different forms of presentation, to offer an early referral and timely treatment.

**Key words:** Hirsutism, Obesity, Anovulation, polycystic ovaries and Infertility

## **Introducción**

El SOP representa la forma más común de anovulación crónica asociado al exceso de andrógenos en mujeres en edad reproductiva (3); fue descrito por Stein and Leventhal en 1935, quienes además describieron una resolución de la patología tras resección en cuña bilateral ovárica y consiguieron altos índices de embarazo (4). En general, su prevalencia es alrededor del 5 al 10%; sin embargo, depende del criterio diagnóstico que se utilice. Según un estudio realizado en los departamentos de medicina reproductiva del Centro Médico Universitario de Utrecht (ciudad de los

Países Bajos), utilizando los criterios del Instituto Nacional de Salud (NIH), de 827 mujeres 456 (55%) presentaron SOP, mientras que, cuando se utilizaron los criterios de Rotterdam del 2003, se consideró que 754 mujeres (91%) presentaron SOP(3) .Es importante constatar, que su diagnóstico se establece por exclusión de otras patologías asociadas al hiperandrogenismo, como lo son hiperplasia suprarrenal no clásica, tumores secretores de andrógenos e hiperprolactinemia (4).

Durante los años reproductivos de la mujer, el SOP se ha asociado con altos índices de morbimortalidad en lo que respecta a la reproducción, dado por infertilidad, irregularidades en el ciclo menstrual y aumento de abortos espontáneos (5).

El SOP se considera de causa multifactorial, el riesgo de presentarlo aumenta significativamente con antecedente familiar de primer grado, anovulación crónica y exceso de andrógenos, y se considera que sigue un patrón poligénico (6).

El objetivo de este artículo fue determinar la eficacia de la terapia dual de anticonceptivos orales combinados y Metformina en mujeres con diagnóstico de SOP tratadas en el Hospital Militar Central durante los años 2013-2020 por el servicio de Ginecología Endocrinológica.

## **Metodología**

Se realizó un estudio observacional descriptivo de corte transversal, en el cual se tomó como población a aquellas pacientes atendidas en el Hospital Militar Central, en el periodo de junio de 2013 y diciembre de 2020, con registros consignados en sistema Dinámica Gerencial Hospitalaria, las cuales se sometieron a criterios de inclusión y exclusión eliminando los sesgos de selección. Se eliminaron las historias clínicas que presentaban errores en las digitación o historias con información incompleta. El cálculo de la muestra se realizó mediante regresión logística con variable de distribución normal, con una confianza del 90% y potencia de 85% p 0,098, resultando en una muestra mínima de 255 pacientes. Posteriormente, se consignó la información Utilizando REDCap 11.3.4 - © 2021 por planilla configurada en congruencia a los objetivos del estudio y se obtuvieron 280 historias cumplían los criterios de inclusión y exclusión con la información clínica completa para el estudio.

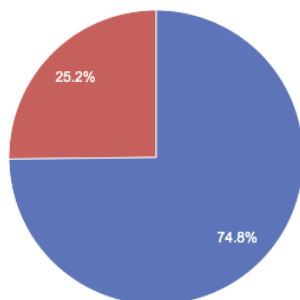
Para el análisis estadístico se exportaron a archivo Excel plano con la tabulación y clasificación respectiva, procesamiento y análisis estadístico con RealStatistics V7.9 2021. El Análisis exploratorio de datos se llevo a cabo con las variables cualitativas y/o discretas, se presentaron, mediante tamaño muestral y proporciones. Las variables continuas, se analizaron mediante tamaño muestral, promedio, error típico, mediana, máximo, mínimo, rango intercuartílico y prueba de Shapiro Wilk,

para determinar si provenían o no de poblaciones con distribución normal. El análisis confirmatorio se realizó con la prueba exacta de Fischer y el OR para tablas 2x2; y chi-sq para determinar la asociación o independencia entre variables de estudio y la presencia o no del tratamiento farmacológico. Con la existencia de asociación se aplicó la prueba chi-sq fraccionada y el análisis factorial de correspondencia para determinar dónde estaba la asociación entre variables y tratamiento.

## Resultados

La muestra corresponde a mujeres con un promedio de edad de 20.8 años, con rango entre 13 y 32 años. En la gran mayoría, el nivel educativo fue la secundaria con 110 pacientes que corresponden al 40.4%, seguido de las universitarias que correspondió al 21.7%. Adicionalmente, la ocupación de las pacientes fue así: estudiantes en el 54.4%, seguido de empleadas 31.4% y amas de casa 10.2%. El principal motivo de consulta de nuestra población fue irregularidad en el ciclo menstrual en un 74.8%. (**Gráfico 1**).

**Gráfico 1:** Principal motivo de consulta



**Fuente:** Desarrollada por investigadores

Al evaluar el control del ciclo menstrual de la muestra, bajo alguna modalidad del tratamiento el 54.6% [154] presentaron regularidad del ciclo menstrual frente a un 45.4% [127] que no lo presentaron ( $p < 0.001$ ). El porcentaje de pacientes que lograron control del ciclo menstrual frente cada una de las terapias fue: dieta 17.9%, monoterapias con clormadinona 69,4%, didrogesterona 80%, metformina 30,8% y ciproterona 66.7%, terapia dual, metformina + clormadinona 85.7% y didrogesterona + metformina 65,2% ( $p < 0.001$ ) que se presenta en la **tabla 1**:

**Tabla: 1** Regulación del ciclo menstrual con diferentes terapias

		Tratamiento														Total	
		Dieta		Clormadinona		Didrogesterona		Metformina		Clormadinona+ Metformina		Didrogesterona+ Metformina		Ciproterona		N	%
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
Regularización	No	55	82,1%	33	30,6%	4	20,0%	18	69,2%	2	14,3%	3	37,5%	5	33,3%	127	45,4%
	Si	12	17,9%	75	69,4%	16	80,0%	8	30,8%	12	85,7%	5	62,5%	10	66,7%	153	54,6%
Total		67	100,0%	108	100,0%	20	100,0%	26	100,0%	14	100,0%	8	100,0%	15	100,0%	280	100,0%

Fuente: Desarrollada por investigadores

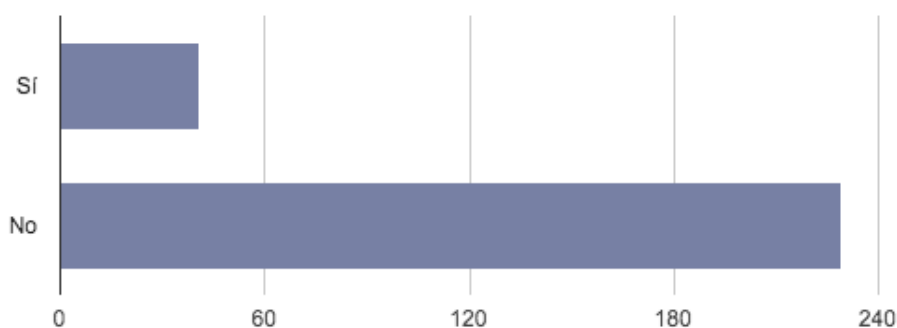
Respecto a la asociación con enfermedades metabólicas, se analizó la resistencia a la insulina; de los cuales se encontró que al 21.6% [60] de las pacientes se le documentó dicho trastorno; así mismo, dentro de las enfermedades metabólicas, se



documentó hiperandrogenemia en 30.1% [83], evidenciado en las historias clínicas con niveles altos de testosterona.

Durante el seguimiento se tuvo en cuenta el peso inicial de las pacientes y la disminución del mismo con las diferentes terapias. Se encontró que las pacientes que perdieron peso asociado al tratamiento correspondió al 15,2% [41] (p 0.077) ver **(Gráfica 2)**. Comparando cada una de las terapias, las pacientes que presentaron mayor disminución de peso fueron las que recibieron terapias duales, didrogesterona + metformina 37,5% [3/5], metformina + clormadinona 28,6% [4/10], y monoterapias con dinogest 37.5% [3/5], ciproterona 26,7% [4/11], didrogesterona 25% [5/15], clormadinona 16,7 [18/90], las restantes manejadas con drospeirnona con evidencia de pérdida de peso sin muestra representativa de control (p 0.007).

**Gráfica 2:** Pérdida de peso durante la terapia



Fuente: Desarrollada por investigadores

Es importante mencionar la asociación del síndrome de ovario poliquístico con la infertilidad. Por dicha razón, en este estudio se evaluó la variable embarazo inesperado durante la terapia y se encontró que del total de las pacientes, el 15,8% [44] presentaron embarazo con las diferentes terapias ( $p < 0.001$ ). Las que se trataron con dieta sola se encontró el mayor porcentaje de embarazo 28.8% [19], seguido de la metformina 26.9 [7] didrogesterona 20% [4], clormadinona 10.2% [11], las restantes cuatro pacientes están repartidas en los otros tratamientos (espironolactona, etinilestradiol, metformina + didrogesterona), como se muestra en la **tabla 2**.

**Tabla 2.** Embarazo inesperado

		Tratamiento														Total	
		Dieta		Clormadinona		Didrogesterona		Metformina		Metformina + Didrogesterona		Ciproterona + Etinilestradiol		Drosperinona		N	%
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
Embarazo Inesperado	NO	47	71,2%	97	89,8%	16	80,0%	19	73,1%	7	87,5%	14	100,0%	2	100,0%	234	84,2%
	SI	19	28,8%	11	10,2%	4	20,0%	7	26,9%	1	12,5%	0	0,0%	0	0,0%	44	15,8%
Total		66	100,0%	108	100,0%	20	100,0%	26	100,0%	8	100,0%	14	100,0%	2	100,0%	278	100,0%

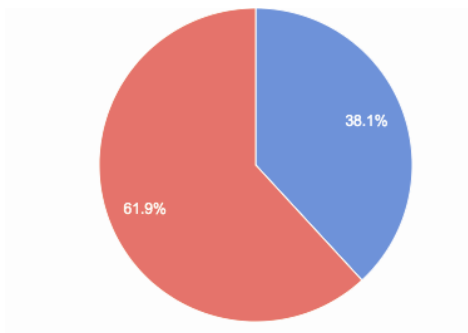
Fuente: Desarrollada por investigadores

Del total de la muestra, se encontró que el 54.3% [152] presentó acné, de las cuales en el 49% [100] se evidenció mejoría con el uso de las diferentes terapias ( $p < 0.001$ );

clormadinona 49.1% [53], metformina 42.3, [11] metformina + clormadinona 64.3% [9] solo con dieta el 10.4% [7] que se presenta en la tabla 3.

Adicionalmente se evaluó el hirsutismo, con una presentación en la muestra del 38.1% (106) (**gráfico 3**), de los cuales presentaron el 45.1% (92) mejoría del mismo, la mayor representación la obtuvo la ciproterona + Etililestradio (EE) con 86.7 [13], seguido de metformina + dehidrogesterona 75% (6), llama la atención el caso de la clormadinona con un total de 108 paciente tratados de los cuales el 39.8% [43] tuvieron mejoría del hirsutismo, la dieta por su parte represento el 20.9% [14], dentro de las terapias duales, metoformina + clormadinona 42.9%[6].

**Grafica 3:** Presentación de hirsutismo



Fuente: Desarrollada por investigadores

**Tabla 3.** Mejoría del acné

		Tratamiento																	
		Dieta		Clormadinona		Dienogest		Didrogesterona		Metformina		Metfor + Clormadinona		Metfor + Didrogesterona		Ciproterona+ EE		Total	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Mejoria</b>	Si	7	10,4%	53	49,1%	3	37,5%	6	30,0%	11	42,3%	9	64,3%	3	37,5%	10	66,7%	107	38,2%
<b>Del</b>																			
<b>Acne</b>	total	67	100,0%	108	100,0%	8	100,0%	20	100,0%	26	100,0%	14	100,0%	8	100,0%	15	100,0%	280	100,0%

Fuente: Desarrollada por investigadores

En relación a los cambios en el estilo de vida, que abarca cambios dietarios únicamente o junto al tratamiento, se evidenciaron los siguientes resultados: en las pacientes con dieta, como único manejo, presentaron una máxima de pérdida de 10 kg correspondiente a 41 paciente ( $p < 0.001$ ), las que fueron manejadas con metformina + dieta presentaron una disminución máxima promedio de 12 kg ( $p < 0.001$ ), también las que fueron manejadas con didrogesterona más dieta tuvieron una pérdida máxima de 16 kg correspondientes a 18 paciente ( $p < 0.001$ ). Cabe resaltar que de estas pacientes, 43.3% de pacientes tuvieron valoración por nutrición institucional.

## **DISCUSIÓN**

El SOP se considera una patología poligenica de etiología multifactorial. Fue descrito por primera vez por Stein Leventhal hace más de 60 años, considerado de importancia clínica por ser causa de anovulación en la mujer, lo que repercute en temas relacionados con irregularidades menstruales, obesidad, hiperandrogenismo e incluso infertilidad futura (7,8).

En este estudio se encontró que la edad de presentación del SOP corresponde en su mayoría a mujeres en edad reproductiva entre rangos de 13 a 32 años y que el principal motivo de consulta fue la irregularidad en el ciclo menstrual en un 74.8%. Al comparar con la literatura, la edad de presentación se encuentra en rangos de 14 a 29 años (9), y el motivo de consulta principal es la irregularidad del ciclo menstrual, comparada con otros estudios que está en un 84.7% (10), acorde a nuestros resultados.

Uno de los aspectos más importantes al evaluar el SOP es el control del ciclo menstrual; en este estudio se encontró que hubo regularidad del ciclo menstrual con el uso de las diferentes terapias en un 54.6% con una mayor proporción en pacientes que utilizaron anticonceptivos orales; se destaca el papel de la

clormadinona, dado que fue el más utilizado en este estudio, con mayor adherencia de las pacientes y con mejores resultados en el control del ciclo menstrual del 69.4%. De similar modo, en el estudio de Barriga P P, encontraron una mejoría de la irregularidad y la dismenorrea del 95% (11). Sumado a esto cabe resaltar que el Acetato de Clormadinona fue la progestina con mayor espectro de seguridad en el Hospital Militar Central posiblemente explicado por los hallazgos en la literatura con menor asociación a eventos tromboticos en comparación con Ciproterona y drospirinona (12).

El papel de la terapia dual (metformina + clormadinona 85.7%) en este estudio demostró superioridad en relación con la monoterapia y la terapia únicamente con dieta. Sin embargo, una revisión sistemática de la literatura reciente en Fraison et al 2020, menciona que la evidencia es controversial con respecto al uso de monoterapia y terapia dual y se requieren más estudios para definir la superioridad de cualquiera de las dos (13). Por otro lado, también se encontró que el uso de hipoglucemiantes, como la metformina, también ayudó al control del ciclo menstrual más no fue superior como se evidencia en la literatura donde se encontró que el uso de la metformina como monoterapia no fue superior que los anticonceptivos (OR) 0.08, 95% CI 0.01 to 0.45) (14).

En relación con la resistencia a la insulina cabe mencionar que se encontró en el 21.6%, con mayor proporción en la literatura encontrada entre un 50 y 70%; sin embargo, una muestra menor de 137 pacientes (15). La disminución de la resistencia a la insulina en paciente con SOP no fue valorado en el estudio dado que para esta patología no se realizan pruebas de laboratorio para comprobar la disminución de la resistencia sino para el inicio de la terapia con metformina, se toma de forma indirecta la disminución de peso y de signos de hiperandrogenismo, como el acné que se mencionará más adelante.

Al valorar el peso en este estudio se encontró una disminución del 19,6% de peso en las pacientes, con valores similares entre monoterapia y terapia dual; al revisar la bibliografía existente se encuentra que terapia dual vs monoterapia no es superior en el control del peso (16).

Previamente se ha identificado que la reducción del 5% del peso, junto con estilo de vida saludable aumenta las tasas de fertilidad en pacientes con trastornos metabólicos, incluyendo el SOP (17). En el presente estudio se corrobora dicho enunciado obteniendo la tasa más alta de embarazo con dieta, adicionalmente se

observa que el manejo con metformina como monoterapia se asocia a mayor presentación de embarazo entre las pacientes tratadas, siendo esta superior en relación con otras terapias. En la literatura revisada se encontró que uso de metformina representa la terapia de elección en pacientes con deseo de fertilidad que cursen con SOP, al igual que en el presente estudio (18).

Según la revisión sistémica 2020 de Cochrane, el control del hirsutismo-acné respecto a los manejos con anticonceptivos, metformina o ambos arroja resultados levemente superiores a favor de anticonceptivos más metformina respecto hirsutismo; en relación con el acné indica valores de incertidumbre acerca de la superioridad en los tres grupos (13). En este estudio se evidencia la tendencia de superioridad de la terapia dual con respecto a los dos parámetros; sin embargo, según dicha revisión sistemática indica, no existe evidencia suficiente.

Finalmente, resaltamos los resultados de las pacientes que solo tuvieron manejo con dieta, contando este como cambios en los estilos de vida , ya sea por abandono de la terapia o presentación de síntomas adversos, con cualquiera de las terapias. En sintonía con los resultados del metanálisis de Mena GP et al 2019, en el que se evidencia mejoría de los resultados reproductivos en las paciente con mejora de los



estilos de vida, así mismo resultado el uso de esta terapia en sinergia con las demás como elementos diferenciador de los desenlaces de aquellas que implementaban terapias farmacológicas en mujeres jóvenes (19,), por lo que incita a realizar las intervenciones de forma precoz para mejorar el pronostico de fertilidad de todas las paciente con SOP.

### **Conclusión**

En nuestra población, el motivo de consulta más común fue la irregularidad del ciclo menstrual con repercusiones en la calidad de vida de las pacientes. Asi mismo encontramos que el control del ciclo menstrual como menstruaciones regulares y/o menos presentacion de dismenorrea en nuestra poblacion de estudio fue de 54,6 en relacion con cualquier terapia, de las cuales los ACOS, especificamente la clormadinona presento la mayor tasa de control , seguida de la terapias duales con el uso de metformina+ progestina .Es fundamental conocer de esta patología asociada al SOP, su prevalencia, manifestaciones clínicas, de igual forma las terapias mas eficaces para el control de los síntomas en contexto de las expectativas de la paciente, fortalecer el cambio en los estilos de vida, para mejorar el pronostico a largo plazo de las mismas que puedan responder a los cambios dinámicos en la planeación de las distintas etapas de la mujer moderna.

## Agradecimientos

Especial agradecimiento para los asesores del proyecto , por los conocimientos otorgados y el acompañamiento en todas las fases del mismo. Al hospital militar por permitir el desarrollo del mismo y la obtencion de la informacion en las historias clinicas para la consecucion de los resultados

## Referencias

1. Balen A, Morley L, Misso M, Franks S, Legro R, Wijeyaratne C et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Human Reproduction Update*. 2018;22(6):687-708. DOI: 10.1093/humupd/dmw025
2. Tang T., Lord J.M., Norman R.J., et al: Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; undefined. DOI: 10.1002/14651858.CD003053.pub6
- 3.
4. Dunaif A. Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome: Mechanism and Implications for Pathogenesis\*. *Endocrine Reviews*. 1997;18(6):774-800. DOI: 10.1210/edrv.18.6.0318
5. Stein I, Leventhal M. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1935;29(2):181-191. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.12.013
6. Broekmans F, Knauff E, Valkenburg O, Laven J, Eijkemans M, Fauser B. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2006;113(10):1210-1217. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2006.01008.x
7. Dorn C, Mouillet J, Yan X, Ou Q, Sadovsky Y. Insulin enhances the transcription of luteinizing hormone- $\beta$  gene. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2004;191(1):132-137. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.01.054
8. Ehrmann D, Liljenquist D, Kasza K, Azziz R, Legro R, Ghazzi M. Prevalence and Predictors of the Metabolic Syndrome in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(1):48-53. DOI: 10.1210/jc.2005-1329

9. Lawson M.A., Jain S., Sun S., et al: Evidence for insulin suppression of baseline luteinizing hormone in women with polycystic ovarian syndrome and normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: pp. 2089-2096. doi: 10.1210/jc.2007-2656
10. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016 Jul;106(1):6-15. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.05.003. Epub 2016 May 24. PMID: 27233760.
11. Moghetti P, Tosi F, Bonin C, Di Sarra D, Fiers T, Kaufman JM, Giagulli VA, Signori C, Zambotti F, Dall'Alda M, Spiazzi G, Zanolin ME, Bonora E. Divergences in insulin resistance between the different phenotypes of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Apr;98(4):E628-37. doi: 10.1210/jc.2012-3908. Epub 2013 Mar 8. PMID: 23476073
12. Barriga P P, Ambrosi Penazzo N, Franco Finotti M, Celis AA, Cerdas O, Chávez JA, Cuitiño LA, Fernandes CE, Plata MA, Tirán-Saucedo J, Vanhauwaert PS. At 10 years of chlormadinone use in Latin America: a review. *Gynecol Endocrinol*. 2016 Jul;32(7):517-20. doi: 10.3109/09513590.2016.1153059
13. de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Mar 3;(3):CD010813. doi: 10.1002/14651858.CD010813.pub2. PMID: 24590565.
14. Fraison E, Kostova E, Moran LJ, Bilal S, Ee CC, Venetis C, Costello MF. Metformina versus la píldora anticonceptiva oral combinada para el hirsutismo, el acné y el patrón menstrual en el síndrome de ovario poliúístico. *Base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas 2020, número 8*. Art. No .: CD005552. DOI: 10.1002 / 14651858.CD005552.pub3.
15. Costello M, Shrestha B, Eden J, Sjoblom P, Johnson N. Insulin-sensitising drugs versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism, acne and risk of diabetes, cardiovascular disease, and endometrial cancer in polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan 24;(1):CD005552. doi: 10.1002/14651858.CD005552.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Aug 13;8:CD005552. PMID: 17253562
16. Bednarska S, Siejka A. The pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome: What's new? *Adv Clin Exp Med*. 2017 Mar-Apr;26(2):359-367. doi: 10.17219/acem/59380. PMID: 28791858
17. Teede H, Tassone EC, Piltonen T, Malhotra J, Mol BW, Peña A, Witchel SF, Joham A, McAllister V, Romualdi D, Thondan M, Costello M, Misso ML. Effect of the combined oral contraceptive pill and/or metformin in the management of polycystic ovary

syndrome: A systematic review with meta-analyses. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019 Oct;91(4):479-489. doi: 10.1111/cen.14013. Epub 2019 Jun 17. PMID: 31087796.

18. Yang P, Hsu C, Chen M, Lai M, Li Z. the efficacy of 24-month metformin for improving menses, hormone and metabolic profiles in polycystic ovary syndrome. *J clin endocrinol metab*. 2018 ;(JANUARY). DOI: 10.1210/jc.2017-01739

19. Morley LC, Tang T, Yasmin E, Norman RJ, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Nov 29;11(11):CD003053. doi: 10.1002/14651858.CD003053.pub6

20. Mena GP, Mielke GI, Brown WJ. The effect of physical activity on reproductive health outcomes in young women: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019 Sep 11;25(5):541-563. doi: 10.1093/humupd/dmz013. PMID: 31304974