

Uso de la metformina en el tratamiento de pacientes infértiles con síndrome de ovarios poliquísticos

Drs. Belvian Giustiniano, Sheila Rodríguez, Enrique Abache, Félix Hurtado.

Maternidad "Concepción Palacios", Caracas.

RESUMEN

Objetivo: Determinar el efecto de la terapia con metformina en pacientes infértiles con síndrome de ovarios poliquísticos.

Método: Estudio clínico, prospectivo y descriptivo. Incluyó pacientes con diagnóstico de síndrome de ovarios poliquísticos, infertilidad y resistencia a la insulina, a las que se les administró tratamiento con metformina por 3 meses. Las pacientes que no se embarazaron en ese período recibieron tratamiento con citrato de clomifeno, hasta un máximo de 6 meses.

Ambiente: Servicio de Fertilidad Maternidad "Concepción Palacios". Caracas.

Resultados: Se completó un total de 62 pacientes. La tasa de embarazo de 25,8 % (19 pacientes). Un 57,9 % de las pacientes lograron embarazo con 3 meses de tratamiento, con una $P=0,492$ lo cual no fue estadísticamente significativa. La tasa de embarazos con citrato de clomifeno fue de 23,5 % (8 pacientes), $P=0,684$. El 63,2 % (12) tuvo un embarazo a término. La tasa de aborto fue de 26,3 % (5).

Conclusión: La metformina induce ovulación espontánea en pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos. No existe diferencia estadística entre la tasa de embarazos con la terapia con metformina sola y metformina con citrato de clomifeno. La metformina mejora la evolución de embarazo.

Palabras clave: Metformina. Citrato de clomifeno. Síndrome de ovarios poliquísticos. Resistencia a la insulina.

SUMMARY

Objective: To determine the effect of treatment with metformin in infertile patients with polycystic ovary syndrome.

Methods: Clinical, prospective and descriptive study. Infertile anovulatory patients with polycystic ovary syndrome and insulin resistant were included, and all of them, were treated with metformin for 3 months. Patients who did not ovulate in this time, received clomiphene citrate for 6 months.

Setting: Fertility Service of Maternidad "Concepcion Palacios".

Results: 62 infertile patients were included in this study. The pregnancy rate was 25.8 % (19 patients). The 57.9 % of women became pregnant with metformin administration for 3 months, with $P=0,492$, it was not statistical significance. The pregnancy rate with clomiphene citrate was 23.5 % (8 patients), $P=0,684$. The abortion rate was 26.3 % (5).

Conclusion: The metformin induce ovulation in anovulatory polycystic ovary syndrome women, whereas the pregnancy rate resulted similar in both treatment groups: metformin alone and metformin and clomiphene citrate.

Key words: Metformin. Clomiphene citrate. Polycystic ovary syndrome. Insulin resistant.

INTRODUCCIÓN

La infertilidad ha sido atribuida a varios factores, pero la anovulación representa el 40 % de las causas de este problema (1). El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) es la endocrinopatía más frecuente en mujeres en edad reproductiva, se observa entre el 5 % 7 % de ellas. Un consenso internacional (Rotterdam 2003)

propone que el SOP puede ser diagnosticado después de la exclusión de otras condiciones médicas que causen ciclos menstruales irregulares y excesos de andrógenos como por ejemplo: hiperplasia adrenal congénita; síndrome de Cushing y tumores secretantes de andrógenos (2). Este consenso establece que deben estar presentes dos de los siguientes criterios: oligo o anovulación; hiperandrogenismo; volumen ovárico mayor de 10 mL y presencia de 12 o más folículos

Médicos ginecoobstetras del Servicio de Fertilidad. Maternidad "Concepción Palacios".

de 2 a 9 mm de diámetro por ecografía transvaginal.

En las pacientes con SOP se aprecia un patrón característico: índice cintura/cadera elevado, relación LH/ FSH elevado, testosterona elevada y cambios en el perfil lipídico con aumento de triglicéridos y disminución de HDL. Las mujeres tienen 7,4 veces mayor riesgo relativo para el desarrollo de infarto al miocardio por prevalencia de intolerancia a la glucosa, hipertensión arterial, obesidad central y dislipidemia (3,4).

El SOP se ha visto asociado a resistencia a la insulina, si bien esta condición no está presente en todas las mujeres con el síndrome, más del 50 % pueden presentarla tanto en pacientes obesas como no obesas, y hay fuertes evidencias que las elevadas concentraciones de insulina impiden la ovulación (3).

La resistencia a la insulina es definida como una disminución de la capacidad de esta, para llevar la glucosa al tejido adiposo y otros tejidos blancos. Numerosos estudios han documentado que tanto mujeres flacas como obesas con SOP pueden tener resistencia a la insulina (4). Las mujeres delgadas parecen tener una resistencia intrínseca a la insulina que ha sido poco estudiada (5,6), mientras que las mujeres obesas con SOP, no solo poseen esta resistencia intrínseca, sino, que además el sobrepeso exagera el problema por el exceso del tejido adiposo. En las mujeres con SOP, algunos estudios prospectivos clínicos realizados en Estados Unidos, han reportado una prevalencia de tolerancia a la glucosa alterada en 31 %-35 % y de diabetes mellitus tipo 2 del 7,5 %-10 % (7). La pérdida de peso, los cambios en los estilos de vida con dieta y ejercicio han demostrado mejorar la ovulación en estas pacientes (4).

Por otra parte, existen drogas como metformina, troglitazona, diazóxido, capaces de mejorar la resistencia a la insulina, por tanto, se reduce a nivel ovárico la producción de andrógenos y testosterona libre (8). La metformina es una biguanida que fue introducida inicialmente como una droga hipoglicémica oral en el tratamiento de pacientes con diabetes no insulino requirientes.

Los agentes sensibilizantes a la insulina, particularmente la metformina han sido considerados en algunos países tratamiento de primera línea en mujeres con SOP, obteniendo importantes beneficios como normalización de la hiperandrogenemia, inducción de ciclos ovulatorios y pérdida de gestación (9,10). La metformina mejora la sensibilidad de la insulina tanto a nivel periférico, como a nivel hepático, reduce la producción basal de glucosa hepática, reduce los niveles de insulina LH y testosterona

libre y aumenta los niveles de globulinas ligadoras de hormonas esteroideas. Una cifra importante de estas mujeres anovulatorias, ovulan y consiguen quedar embarazadas.

La terapia con metformina en pacientes con SOP ha mejorado la tasa de embarazo en ciclos estimulados con clomifeno. Algunos estudios sugieren una disminución del riesgo de aborto con el uso de metformina en el primer trimestre de embarazo (11,12).

Durante el embarazo la droga no ha mostrado efectos teratogénicos, ni alteraciones durante los primeros 6 meses de vida. En la clasificación de la FDA la metformina se ubica en la categoría B y el paso a la leche humana durante la lactancia es baja (13,14).

El objetivo fue determinar el efecto de la terapia con metformina en pacientes infértiles con SOP.

MÉTODOS

Se realizó un estudio clínico prospectivo y descriptivo entre junio de 2003 y junio 2007, en el servicio de fertilidad de la Maternidad "Concepción Palacios". El estudio incluyó 62 pacientes con SOP e infertilidad, con resistencia a la insulina comprobada. A todas las pacientes se les aplicó el protocolo de estudio por infertilidad que incluye: historia clínica, laboratorio, ecosonograma transvaginal, perfil lipídico, histerosalpingografía, biopsia de endometrio, curva de insulina-glicemia y espermograma a su pareja. Para evaluar la función ovárica en un ciclo menstrual se midieron niveles séricos de FSH, LH, estradiol, prolactina, en fase folicular. También se determinaron niveles de testosterona basales (día 3 a 5) del ciclo y progesterona en fase luteal media. Se les realizó curva de insulina / glicemia basal y posprandial con 75 g de glucosa (2 horas). Consideramos anovulación crónica, cuando las cifras de progesterona, medidas en fase lútea (día 21 a 23 del ciclo) se encontraban por debajo de 6 g/mL, asociados a trastornos tipo oligomenorrea y biopsia de endometrio del día 21 a 23 del ciclo con patrón de tipo proliferativo. Se consideró insulino resistencia en aquellas pacientes no diabéticas que cumplieran al menos 2 criterios de insulinemia: relación glicemia basal/insulina basal menor de 4,5. Insulina basal mayor a 10 UI. Relación insulina/glicemia menor a 0,3. Para la evaluación nutricional se determinó índice de masa corporal (IMC= peso/talla²) y el índice cintura/cadera, valores por encima de 0,8 se consideraron patológicos (15).

Se incluyeron todas las pacientes con SOP

e hiperinsulinemia y con al menos una trompa permeable. Se excluyeron las pacientes con hiperprolactinemia, trastornos endocrinos, sospecha de falla ovárica, factor tubárico bilateral y que su pareja tuviera alteración espermática.

Una vez realizado el diagnóstico de hiperinsulinismo se indicó la metformina a dosis de 850 mg (diario) durante la primera semana, con la finalidad de disminuir los efectos secundarios y según la tolerancia se incrementó 850 mg BID, por 3 meses. Si en ese período no se lograba el embarazo, se inició tratamiento con citrato de clomifeno a dosis crecientes (50 a 250 mg), del 5° al 9° día del ciclo menstrual, hasta un máximo de seis ciclos de tratamiento.

El análisis estadístico se realizó con el sistema SPSS para Windows. Se calculó media y desviación estándar, para las variables de edad, IMC e índice cintura/cadera. Para evaluar la probabilidad de obtener un resultado favorable con el tratamiento, se usó la prueba de Chi-cuadrado, siendo significativa una $P < 0,05$.

RESULTADOS

Se completó un total de 62 pacientes infértiles con SOP e hiperinsulinismo, en edades comprendidas entre 18 y 36 años, el IMC estuvo comprendido entre 19,50 % y 49 % con una desviación estándar de 5,4 %. La tasa de embarazo fue 25,8 % (19 pacientes). Del grupo que recibió solo metformina se observó que la mayor tasa de embarazo se logró con 3 meses de tratamiento que representa el 57,9 % (11 pacientes) con una $P = 0,492$ lo cual no resultó estadísticamente significativo. No hubo mejoría en dicha tasa a pesar de prolongar el tratamiento con metformina por 12 meses (Figura 1). Las pacientes a las cuales se les agregó citrato de clomifeno, (n=35) la tasa de embarazo fue de 23,5 % (8 pacientes) con una $P = 0,684$ (Figura 2). La mayoría (5 pacientes) lograron embarazo con dosis de 150 mg lo que representa el 22,7 % (Figura 3). Al observar los niveles de andrógenos, el 74,19 % tuvo valores de testosterona mayor a 0,6 ng/dL. Cuando se analizan los datos referentes a lípidos y su relación con el índice de masa corporal se encontró que el 56,45 % (35 pacientes) tenía cifras de HDL menor a los 50 mg/dL y de estas 24 tenían un IMC entre 25 %-30 % y 11 cumplían con criterios de obesidad con IMC superior a 30 %. Se encontró que 62,90 % eran anovulatorias documentado por presentar cifras de progesterona menores a 6 ng/dL y biopsias de endometrio de tipo proliferativo. En cuanto a la culminación del embarazo, el 63,2 % (12)

llegó al término. La tasa de aborto fue de 26,3 % (5) y dos pacientes se encontraban embarazadas al culminar el estudio, que representan el 10,5 % lo que resultó estadísticamente significativo $P = 0,000$.

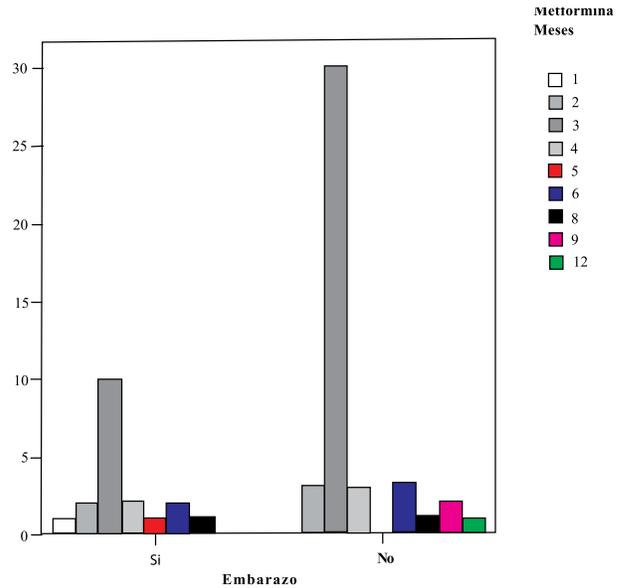


Figura 1. Tratamiento con metformina (meses) y embarazo.

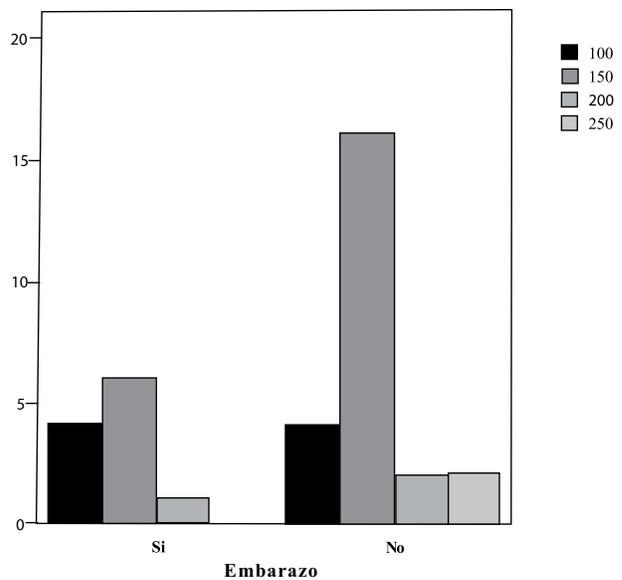


Figura 2. Dosis de citrato de clomifeno y embarazo.

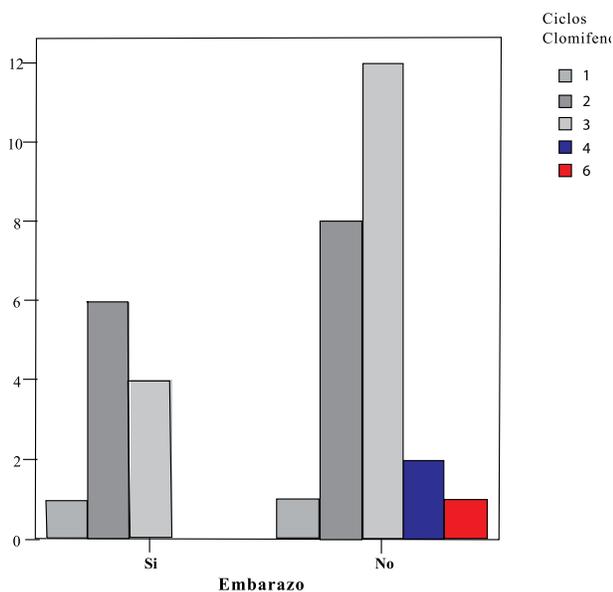


Figura 3. Número de ciclos de tratamiento con citrato de clomifeno y embarazo.

DISCUSIÓN

Existen múltiples estudios que han demostrado que la metformina a dosis de 1 500 mg día mejora los ciclos menstruales, induce la ovulación espontánea y por tanto mejora la fertilidad (15,16). Dentro de la gama de agentes sensibilizantes de la insulina, este es el de elección en pacientes con ovarios poliquísticos e infertilidad, ya que es el que ha mostrado mayor seguridad para su uso durante la gestación (4,13). Otros estudios demuestran la eficacia y seguridad de la metformina en la inducción de ovulación con menor riesgo de embarazos múltiples, comparado con el uso de citrato de clomifeno en pacientes infértiles con ovarios poliquísticos (17). Aún existen pocas evidencias de la efectividad de la metformina sobre la tasa de embarazo; algunos trabajos demuestran que tanto el citrato de clomifeno como el metformin son medicamentos altamente efectivos en la inducción de la ovulación (19,20).

Moll y col. (17) estudiaron 228 pacientes y las dividieron aleatoriamente en 2 grupos: el primero recibió metformina y citrato de clomifeno, el segundo recibió citrato de clomifeno y placebo, con una tasa de ovulación de 64 % y 72 %, respectivamente, por 6 ciclos, evidenciando que no hubo diferencias significativas en la tasa de ovulación y de embarazo entre las pacientes que recibían monoterapia con

metformina, o combinada con citrato de clomifeno, datos que coinciden con nuestros resultados.

En nuestro estudio evidenciamos que de las pacientes que recibieron solo metformina, el 57,9 % logró embarazo durante los primeros 3 meses de tratamiento, y al añadir citrato de clomifeno no hubo beneficio adicional para la inducción de ovulación y tasa de embarazo en comparación con el uso de la metformina solamente.

Nuestros resultados difieren de estudios previos aleatorizados llevados a cabo por Palomba y col. (18), quienes incluyeron 100 pacientes usando un diseño similar al nuestro, en el cual se evidenció un incremento en la tasa de embarazo de 52 % luego de 6 meses con metformina y de 18 % al agregar clomifeno.

Por otra parte, Legro y col. (19) realizaron un estudio, para informar la características basales y las diferencias raciales en el SOP, doble ciego, aleatorizado, de tres regímenes de tratamiento (metformina de liberación prolongada o citrato de clomifeno), que incluyó 626 pacientes, y concluyó que no hubo diferencias significativas en las variables de referencia entre los grupos de tratamiento. Estudios recientes indican que la metformina disminuye la tasa de pérdida precoz del embarazo en pacientes con SOP, en comparación con las pacientes que no lo recibieron (20), este resultado coincide con nuestra investigación, en la cual encontramos una tasa menor de abortos.

El tiempo óptimo para el uso de metformina como monoterapia de fertilidad aún no está establecido. Sin embargo, la mayoría de los estudios proponen 6 meses, para lograr la ovulación, datos que no coinciden con nuestros hallazgos, ya que no evidenciamos beneficios, luego de 3 meses de tratamiento con metformina, sumado a los efectos secundarios gastrointestinales que se intensifican con la dosis recibida.

CONCLUSIÓN

La metformina induce ovulación espontánea en pacientes con SOP. No existe diferencia estadística entre la tasa de embarazos con la terapia con metformina sola y metformina con citrato de clomifeno. La metformina mejora la evolución de embarazo.

REFERENCIAS

1. Hull MG. Epidemiology of fertility and polycystic ovarian disease. *Gynecol Endocrinol.* 1987;1:235-245.
2. Rotterdam consensus Workshop group. Revised 2003

METFORMINA EN SOP

- consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81(1):19-25.
3. Lakhani K, Seifalian M, Atiomo W, Hardiaman P. Polycystic ovaries. *Br J Radiol.* 2002;75:9-16.
 4. Velazquez E, Bellabarba G, Mendoza S, Sanchez L. Postprandial triglyceride response in patients with polycystic ovary syndrome: Relationship with waist to hip ratio and insulin. *Fertil Steril.* 2000;74(6):1159-1163.
 5. Arthur LS, Mandalam S, Lakshmi S. Hyperinsulinemia in polycystic ovary disease. *Reprod Med.* 1999;44:783-787.
 6. Barbieri RL. Metformin for the treatment of polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol.* 2002;101:785-793.
 7. Brajkovich I, Mendoza A. Complicaciones metabólicas del síndrome de ovario poliquístico. *Rev Venez Endocrinol Metab.* 2007;5(3):41-43.
 8. Espinosa O, Glavic A. Hiperinsulinemia y anovulación. *Rev Chil Obstet Gynecol.* 2001;66(3):229-233.
 9. Glueck CJ, Wang P, Kobayashi. Metformin therapy pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2002;77:520-525.
 10. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 1998;338:1876-1880.
 11. Brock B, Smidt K, Ovesen P, Schmitz O. ¿Es la terapia del metformin para el síndrome de ovarios poliquísticos segura durante el embarazo? *Clin Pharmacol Toxicol.* 2005;96:410-412.
 12. Arturo C. Síndrome de ovario poliquístico, endometrio y riesgo de aborto. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2005;56(4):303-309.
 13. Arias M, Reid I, Acuña M, Muster H. Terapia con metformina y embarazo en pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2004;69(4):290-293.
 14. Neveu N, Granger L, Lavoie H. Comparison of clomiphene citrate, metformin, on the combination of the both for first line ovulation induction and achievement of pregnancy in women with polycystic ovary. *Fertil Steril.* 2007;87:113-120.
 15. Seale FG, Robinson RD, Neal GS. Association of metformin and pregnancy in the polycystic ovary syndrome. *Reprod Med.* 2000;45:507-510.
 16. Vandelmolen DT, Ratts VS, Evans WS, Stovall DW, Kauma SW, Nestler JE. Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from the clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone. *Fertil Steril.* 2001;75:310-315.
 17. Moll E, MM Bossuyts P, Korevaar J, Lambalk C, Van der Veen F. Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: Randomized double blind clinical trial. Disponible en: <http://www.bmj.com/cgi/content/abstract/332/7556/1485>.
 18. Palomba S, Orio F, Nardo I, et al. Metformin administration versus laparoscopic ovarian diathermy in clomiphene citrate resistant women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:39.
 19. Legro RS, Myers ER, Barnhart HX, et al. The pregnancy in polycystic ovary syndrome study. *Fertil Steril.* 2006;86:914-933.
 20. Jakubowicz DJ, Iuorno MG, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:524-529.

Correspondencia: Dra. Belvian Giustiniano.
Av. Roosevelt. Residencias Tiuna. Torre A. Piso
1. Apto. 1. Los Rosales Caracas.
e-mail: belviang@hotmail.com