

Endocrinología

Metformina es eficaz como tratamiento de primera línea del Síndrome de Ovario Poliquístico

Metformin is efficient as first line treatment in polycystic ovarian syndrome

Gallego E, Mielgo M*, Fernández-Shaw S, Mayoral M, Rodríguez L, Grande C, Pons I, Linares C, Martínez V, García del Real E.

URH-García del Real, Instituto de Ginecología EGR. Aravaca. Madrid. *Servicio de Endocrinología del Hospital de la Zarzuela. Madrid

Resumen

El objetivo del estudio es valorar la eficacia de metformina como tratamiento de primera línea en mujeres estériles con SOP y analizar su efecto sobre los parámetros clínicos, hormonales y bioquímicos. Estudiamos 42 mujeres con deseos de gestación diagnosticadas de SOP (presentaban 2 de las siguientes características: oligoanovulación, hiperandrogenismo, ecografía de ovario poliquístico). Realizamos estudio de fertilidad: exploración general y ginecológica, determinación de gonadotropinas y andrógenos en fase folicular, histerosalpingografía y seminograma de la pareja así como determinación de marcadores de resistencia a la insulina: glucemia basal, insulina basal, índice Homeostasis Model Assesment (HOMA). Administramos metformina a dosis creciente hasta 850mg/12 horas. Valoramos calendario menstrual, índice de masa corporal (IMC) y analítica 6 semanas después. Cuando hubo respuesta (recuperación del ritmo menstrual) intentamos gestación; cuando no, aumentamos la dosis; si no hubo gestación continuamos con metformina asociada a la técnica de reproducción asistida indicada. La media de edad fue de 30.98 años (D.S. 3,15) y de IMC de 24,46 Kg/m² (D.S. 5,66). Se perdieron 4 pacientes (9,52%); de las restantes, 6 (15,79%) abandonaron por intolerancia; 4 pacientes continuaban con tratamiento y, 28 lo completaron. La tasa de respuesta fue de 85,71%, y de embarazo de 58,33%. En 20 pacientes tenemos datos clínicos y analíticos antes y después del tratamiento: la incidencia de oligomenorrea, hiperandrogenismo (nivel de alguno de los andrógenos elevado) y Δ_4 androstendiona elevada se redujo significativamente con metformina ($p < 0,0001$, $p = 0,001$, $p = 0,002$); también disminuyeron de forma significativa los niveles medios de Δ_4 androstendiona ($p = 0,001$), glucosa ($p = 0,0388$), insulina ($p = 0,0149$), péptido C ($p = 0,0037$), índice HOMA ($p = 0,0167$) y hemoglobina glicosilada ($p = 0,0375$). Concluimos que metformina es eficaz como tratamiento de primera línea en mujeres con SOP, que es bien tolerado, que disminuye significativamente la incidencia de oligomenorrea y de hiperandrogenismo y que mejora la sensibilidad a la insulina.

Palabras clave: SOP. Metformina. Ovulación. Resistencia a insulina. Esterilidad

Correspondencia: Dra. Encarnación Gallego Pastor.
URH-García del Real, Instituto de Ginecología EGR
C/ Ana Teresa 30
28023 Aravaca, Madrid. España.
E-mail: egallego@urhmadrid.com

Summary

The object of the study was to evaluate the efficacy of metformin as first line treatment in infertile women with polycystic ovarian syndrome, and to analyse its effect on clinical, hormonal and biochemical parameters. We studied 42 women looking for a pregnancy who had been diagnosed of polycystic ovarian syndrome (having two of the following characteristics: oligomenorrhoea, hyperandrogenism, and ultrasound image of polycystic ovaries). We performed a basic fertility study: gynaecological exploration, gonadotrophins and androgen serum levels in early follicular phase, hysterosalpingogram and spermogram as well as blood tests for insulin resistance markers: basal glucose, basal insulin levels, and Homeostasis Model Assessment index (HOMA). We treated patients with metformin in a increasing dose to a maximum of 850 mg/bd. We analysed menstrual cycles, body mass index and blood tests six weeks later. If there was a positive response to the treatment (regular menses) pregnancy was aimed; if there was no response, metformin dosis was increased; if there was no pregnancy, metformin treatment was continued associated to an assisted reproduction technique. Patients' mean age was 30.98 (sd 3.15) and BMI 24.46 Kg/m² (sd 5.66). Four patients were lost to treatment (9.52%), six abandoned due to intolerance to metformin (15.79%), four are still ongoing with treatment, and 28 completed it. Response to the treatment was positive in 85.71% of the patients and pregnancy obtained in 58.33%. Clinical and analytical data from before and after the treatment was obtained from 20 patients. The incidence of oligomenorrhoea, hyperandrogenism and high delta 4-androstenedione was significantly reduced after treatment ($p < 0.0001$, $p = 0.001$, $p = 0.002$). Significant reductions were also observed in mean values of delta 4-androstenedione ($p = 0.001$), basal glucose ($p = 0.0388$), basal insulin ($p = 0.0149$), C-peptide ($p = 0.0037$), HOMA index ($p = 0.0167$) and glycosylated haemoglobin ($p = 0.0375$). We conclude that metformin is efficient as first line treatment in women with polycystic ovarian syndrome, it is well tolerated, diminishes the incidence of oligomenorrhoea and hyperandrogenism and improves insulin sensitivity.

Key Words: PCOS. Metformin. Ovulation. Insulin resistance. Sterility

INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un síndrome de disfunción ovárica que se caracteriza por el hiperandrogenismo, la imagen ecográfica típica y la oligomenorrea. Desde que fue descrito por primera vez, los criterios diagnósticos del SOP han ido variando según se ha ido conociendo mejor su fisiopatología. Actualmente, según los criterios de la reunión de consenso de Rotterdam en 2003 (1), el diagnóstico de SOP se establece si se cumplen 2 de las siguientes características: oligo o anovulación, hiperandrogenismo clínico o bioquímico y ovario poliquístico en ecografía, cuando se han excluido otras etiologías (hiperplasia adrenal congénita, tumores productores de andrógenos, síndrome de Cushing)

El síndrome de ovario poliquístico es una causa frecuente de esterilidad que afecta al 5-10% de las mujeres en edad fértil (2). Las mujeres afectas de SOP presentan un aumento de la resistencia a la insulina con hiperinsulinemia reactiva que se observa tanto a mujeres obesas como no obesas (1-5). La hiperinsulinemia juega un importante papel en la

fisiopatología del síndrome ya que aumenta la actividad androgénica por aumento de la síntesis ovárica de andrógenos tanto in vivo como in vitro, por reducción de la síntesis hepática de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) (6-8) y posiblemente porque actúa a nivel central produciendo un aumento de LH que a su vez estimula la síntesis de andrógenos (9). El aumento de andrógenos a nivel local produce atresia folicular y anovulación (10).

Las mujeres con SOP y deseos de gestación han sido tratadas tradicionalmente con citrato de clomifeno (11) o con gonadotropinas, obteniendo una respuesta lenta y con aumento del riesgo de hiperestimulación y embarazo múltiple (12).

Debido a la importancia que la resistencia a la insulina tiene en la fisiopatología del síndrome, se han utilizado fármacos sensibilizadores a la insulina que normalicen el entorno endocrino del síndrome. El fármaco más usado ha sido la metformina que es una biguanida oral, que disminuye los niveles de glucosa porque mejora la sensibilidad de los tejidos a la insulina e inhibe la síntesis hepática de glucosa. Al aumentar la sensibilidad a la insulina, disminuye la hiperinsulinemia (13).

Diversos estudios analizan el efecto de metformina en mujeres con SOP y encuentran que mejora el ritmo menstrual y la frecuencia de la ovulación (16-23); que cuando se administra junto a CC mejora los resultados en cuanto a tasa de ovulación (17, 24, 25, 26) y de gestación (24-26); que mejora los resultados en inducción de la ovulación con gonadotropinas (27, 28) y en ciclos de FIV (29). Haas en un metaanálisis (30) encuentra que el tratamiento con metformina mejora el ritmo menstrual en un 40% de media y disminuye el índice de masa corporal (IMC) aunque de forma variable según los estudios analizados. Otro metaanálisis (31) concluye que las tasas de ovulación con metformina sola y con metformina y clomifeno son del 46% y 76% frente a 24% y 42% respectivamente con placebo. Algunos de estos estudios analizan además el efecto que la metformina tiene sobre las alteraciones hormonales o bioquímicas propias del ovario poliquístico, concluyen que en pacientes con SOP la metformina disminuye los niveles de LH y de andrógenos ováricos y corrige la resistencia a la insulina (14-16, 18, 19, 21-23, 30, 31).

No existe consenso actualmente sobre el momento en que se debe indicar el uso de metformina en mujeres con SOP. Nestler (32) aconseja iniciar el tratamiento con citrato de clomifeno y en aquellas pacientes resistentes añadir metformina ofreciendo como alternativa iniciar el tratamiento con metformina, Lord en su metaanálisis aconseja utilizar metformina como primera línea de tratamiento y añadir clomifeno si no hay ovulación (31). Pero el SOP además de una causa de esterilidad debe considerarse un trastorno de salud general en el que la resistencia a la insulina juega un papel fundamental y que podría conllevar un mayor riesgo de sufrir complicaciones tardías como diabetes tipo II, hipertensión, dislipemia o enfermedad cardíaca (1). Se plantea, por ello el uso de metformina en mujeres con SOP con independencia de sus deseos reproductivos además de los tratamientos clásicos con anticonceptivos orales ya que su efecto sobre la resistencia a la insulina podría prevenir la aparición de estas complicaciones a largo plazo. (33-36).

El objetivo del presente estudio es valorar la eficacia de metformina como tratamiento de primera línea en mujeres estériles con SOP estudiando la respuesta al fármaco y la tasa de gestación obtenida así como la tolerancia. Analizamos además el efecto que el fármaco produce en las alteraciones clínicas, hormonales y bioquímicas que habitualmente presentan estas pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudiamos las mujeres con deseos de gestación y diagnosticadas de SOP tratadas en URH-García del Real entre Junio de 2001 y Septiembre de 2004.

El estudio de fertilidad incluyó exploración general: talla, peso, índice de masa corporal (IMC) y ginecológica: citología y ecografía; analítica hormonal entre los días 3º y 5º del ciclo menstrual: gonadotropinas, estradiol, función tiroidea, prolactina y andrógenos; histerosalpingografía y seminograma de la pareja. Se realizó además analítica general y determinación de los parámetros metabólicos que podrían ser marcadores de resistencia a la insulina: glucemia basal, insulina basal, y el índice HOMA.

$HOMA = \text{glucemia basal (mmol/L)} * \text{insulina basal (UI/ml)} / 22.5.$

Consideramos que existe resistencia a la insulina cuando dicho índice es superior a $3.5 \mu\text{UI/mL} * \text{mmol/L}.$

Se determinaron también los niveles de péptido C y hemoglobina glicosilada (HbA1c)

El diagnóstico se estableció según los criterios de la reunión de consenso de Rotterdam 2003 (1). Consideramos que la paciente presentó oligoanovulación si los ciclos menstruales tenían duración superior a 45 días. El hiperandrogenismo se definió como nivel por encima del límite de la normalidad de alguno de los andrógenos: testosterona, Δ_4 androstendiona o sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHEA). Se consideró ovario poliquístico en ecografía si alguno de los ovarios presentaba la imagen típica de aumento de tamaño con múltiples folículos dispuestos o no en corona.

Protocolo de tratamiento:

Se inició la administración de metformina (Dianben®; Roche Farma S.A. España) a dosis de 850mg/día durante 1 semana y 850 mg/12 horas posteriormente.

A las 6 semanas de tratamiento se revisó de nuevo a las pacientes para valorar el calendario menstrual, el IMC y repetir la analítica hormonal, de parámetros bioquímicos, así como general para descartar los posibles efectos adversos del fármaco sobre la función hepática. Si la medicación no fue bien tolerada desde el punto de vista clínico o analítico se suspendió. Se consideró que la paciente respondía a la metformina si se conseguía la recuperación del ritmo menstrual; cuando hubo respuesta, se continuó con la misma dosis para buscar gestación espontánea durante 4 meses. En las pacientes en que no se consiguió respuesta, se

aumentó la dosis hasta 850mg/8horas. En las pacientes con otro factor de esterilidad que impidiera el embarazo espontáneo y en las que no se consiguió gestación tras 4 meses de tratamiento se continuó la administración de metformina y al mismo tiempo se inició la técnica de reproducción asistida indicada en cada caso.

Metodología estadística:

Para las variables continuas y con suposición de normalidad, la comparación entre los controles se efectuó mediante la prueba de la t de student para datos apareados.

En las variables cualitativas dicotómicas, se utilizó la prueba de Mc Nemar para datos binarios apareados.

Se consideraron significativos aquellos contrastes con p-valores menores o iguales a 0,05 (Nivel de significación utilizado = 5 %).

Para la realización de los diversos cálculos se utilizó el paquete estadístico SPSS v11.0.

Símbolo Significado:

*** p<0,001

** p<0,01

* p<0,05

n.s. No significativo

RESULTADOS

Fueron incluidas en el estudio 42 pacientes que cumplieron los criterios de SOP: todas ellas presentaban oligomenorrea; 40 (95,23%) ecografía de ovario poliquístico y 32 (76,19%) hiperandrogenismo.

La media de edad de las pacientes incluidas en el estudio fue de 30,98 años (D.S. 3,15) y el IMC medio fue de 24,46 Kg/m² (D.S. 5,66). De las 42 pacientes, 35 no presentaban otro factor de esterilidad añadido, 5 tenían además un factor masculino, una paciente un factor tubárico bilateral y por último una paciente presentó un útero septo al que se realizó una septoplastia antes de comenzar el tratamiento con metformina.

Los niveles hormonales de las pacientes en el día 3º del ciclo se reflejan en la Tabla 1 y las características metabólicas en la Tabla 2.

El Gráfico 1 representa de forma esquemática la evolución de las pacientes incluidas en el estudio: de las 42 pacientes iniciaron el tratamiento con metformina 4 (9,52%) se perdieron durante el estudio. De las 38 pacientes restantes, 6 (15,79%) abandonaron el tratamiento: 5 (13,16%) por mala tolerancia al fármaco,

Tabla 1
Media de los niveles hormonales (día 3 del ciclo)

	MEDIA	D.S.
FSH (mUI/mL)	6	1,95
LH (mUI/mL)	11,92	7,20
LH/FSH	2,07	1,15
TESTOSTERONA (ng/mL)	0,87	0,66
Δ ₄ ANDROSTENDIONA (ng/dL)	322,93	112,63
SDHEA (μg/dL)	187,88	98,86

Tabla 2
Media de los niveles de los parámetros metabólicos

	MEDIA	D.S.
Glucosa basal (mg/dL)	83,43	10,59
Insulina basal (μUI/mL)	8,20	5,95
Peptido c basal (ng/mL)	2,16	1,18
HOMA (μUI/mL*mmol/L)	1,68	1,62
HbA1c (%)	4,88	0,55

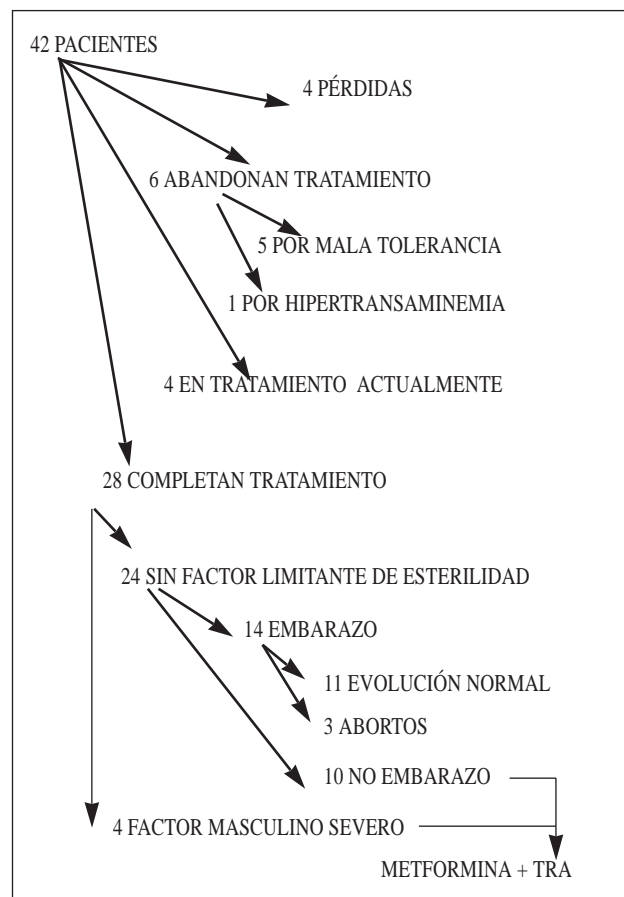


Gráfico 1
Evolución de las pacientes tratadas

co (síntomas gastrointestinales: diarrea, anorexia, dolor abdominal) y 1 paciente (2,63%) por hipertransaminemia que cedió con la suspensión del fármaco; 4 pacientes continúan actualmente con tratamiento; por tanto completaron el tratamiento 28 pacientes de las que 24 (85,71%) respondieron a metformina regularizando sus ciclos y las 4 restantes continuaron con oligomenorrea a pesar de aumentar la dosis. De las 28 pacientes que completaron el tratamiento, 24 no presentaban ningún otro factor de esterilidad limitante mientras que otras 4 pacientes presentaban además un factor masculino severo que impedía la concepción espontánea. Consiguieron gestación de forma espontánea 14 pacientes (58,33% de las pacientes sin otro factor de esterilidad limitante y 50% de todas las pacientes que completaron el tratamiento). Sólo una gestación (7,14%) fue gemelar, el resto fueron únicas. De estas gestaciones, 3 (21,42%) terminaron en aborto, 3 están en curso actualmente y 8 han terminado favorablemente con recién nacido vivo. Se indicó realizar la técnica de reproducción asistida indicada asociada al tratamiento con metformina en las parejas con factor masculino severo y en las 10 que no consiguieron embarazo con metformina sola (6 que habían respondido y 4 que no habían obtenido respuesta).

La Tabla 3 muestra la tolerancia y respuesta al tratamiento con metformina.

Recogimos los niveles hormonales y los parámetros bioquímicos de las pacientes antes de iniciar el tratamiento y 6 semanas después de su inicio. Tenemos estos datos en 20 pacientes ya que las demás que completaron el tratamiento quedaron gestantes antes de completar las 6 semanas de tratamiento y no tenemos los datos del segundo control. Estudiamos la incidencia de oligomenorrea e hiperandrogenismo (definido como nivel por encima del límite de la normalidad de alguno de los andrógenos estudiados) antes y después del tratamiento en estas pacientes que completan tratamiento (Tabla 4): las diferencias son significativas para ambos parámetros

Tabla 3

Tolerancia y resultados del tratamiento con metformina

	N	Porcentaje
Tolerancia	32/38	84,21%
Intolerancia clínica	5/38	13,16%
Analítica	1/38	2,63%
Respuesta:		
Regularización del ciclo	24/28	85,71%
Embarazo	14/24	58,33%
Aborto	3/14	21,42%

($p < 0,0001$, $p = 0,0010$). Analizando la incidencia de niveles elevados para cada uno de los andrógenos valorados: testosterona, Δ_4 androstendiona y SDHEA observamos que el tratamiento disminuye el número de pacientes en las que está alterada la testosterona y la Δ_4 androstendiona aunque sólo significativamente para ésta ($p = 0,0020$), no hubo ninguna paciente con SDHEA, alterado antes ni después del tratamiento.

La incidencia de marcadores de resistencia a insulina alterados antes del tratamiento fue muy baja: sólo 1 paciente tuvo glucosa e insulina basal alteradas y 2 pacientes presentaron un índice HOMA, péptido C y hemoglobina glicosilada alterados antes del inicio. Todos estos parámetros se normalizaron con el tratamiento salvo 1 paciente en la que el índice HOMA continuó elevado.

La tabla 5 refleja la media de todos los parámetros analizados antes y después del tratamiento en las 20 pacientes que lo completaron. En cuanto a los niveles hormonales, sólo encontramos diferencias significativas entre la media antes y después del tratamiento de Δ_4 androstendiona ($p = 0,0010$); sin embargo todos los parámetros analizados relativos al metabolismo de los hidratos de carbono mejoraron significativamente con la metformina (glucosa, insulina, péptido C, índice HOMA y HbA1c).

DISCUSIÓN

Las mujeres con SOP presentan oligoanovulación (1) que les impide conseguir embarazo sin tratamiento. La utilidad de la metformina para regular el ciclo menstrual y mejorar la ovulación en estas pacientes ha sido establecida por diversos autores (16-23, 30, 31, 33-36). Por ello, hemos querido comprobar si la metformina podría ser utilizada como fármaco de primera elección para conseguir gestación en mujeres estériles con SOP.

En nuestro estudio, en que consideramos que la paciente responde si recupera el ritmo menstrual, la tasa de respuesta a metformina fue del 85,71%, similar a la publicada en los estudios más recientes (22, 33). La mayor parte de los estudios previos no se han realizado en mujeres estériles, por lo que la tasa de gestación no ha sido un parámetro muy estudiado, Heard que sí estudia mujeres estériles, obtiene una tasa de gestación del 42% con metformina sola o asociada a citrato de clomifeno, independientemente de la existencia de otros factores de esterilidad en las parejas y del 48,38% en pacientes cuya pareja tiene parámetros seminales normales (24); esta tasa de gesta-

Tabla 4

Incidencia de parámetros clínicos y hormonales alterados antes y después del tratamiento en las pacientes que lo completaron (N=20)

Parámetro	INICIO N (%)	6 SEMANAS N (%)	p
Oligomenorrea	20 (100%)	4 (20%)	<0.0001***
Hiperandrogenismo(nivel elevado de alguno de los andrógenos)	16 (80%)	4 (20%)	0.0010***
Testosterona (>0.8ng/mL)8 (40%)	4 (20%)	0.3750	
Δ_4 Androstendiona (>270ng/dL)	14 (70%)	4 (20%)	0.0020**
SDHEA (>430 μ g/dL)	0 (0%)	0 (0%)	1 (n.s.)

Tabla 5

Media de parámetros clínicos, hormonales y bioquímicos antes y después del tratamiento en las pacientes que lo completaron (N=20)

Parámetro	INICIO	6 SEMANAS	p
IMC (Kg/m ²)	24,87	24,44	0,0577
LH/FSH	2,09	1,72	0,2012
Testosterona (ng/mL)	0,78	0,67	0,3735
Δ_4 androstendiona (ng/dL)	313,77	225,01	0,0010**
SDHEA (μ g/dL)	157,15	168,82	0,7899
Glucosa (mg/dL)	85,50	80,95	0,0388*
Insulina (μ UI/mL)	9,55	6,79	0,0149*
Péptido C (ng/mL)	2,41	1,58	0,0037**
HOMA (_UI/mL*mmol/L)	2,13	1,41	0,0167*
HbA1c (%)	4,81	4,55	0,0375*

ción es similar a la obtenida en nuestro grupo en las pacientes sin factor de esterilidad añadido, que consiguieron gestación durante en tratamiento con metformina en el 58,33% de los casos. Clásicamente el fármaco utilizado como primera línea para tratar la esterilidad en mujeres con SOP ha sido el citrato de clomifeno, con él se consiguen tasas de ovulación del 42% (31). Pero el uso del citrato de clomifeno conlleva un cierto riesgo de hiperestimulación y embarazo múltiple, por lo que son necesarios controles ecográficos para comprobar el número de folículos que crecen en cada ciclo, que en ocasiones han de repetirse debido a la respuesta lenta que con frecuencia tienen estas pacientes. Por tanto, según nuestros datos, la metformina es tan eficaz como el citrato de clomifeno para tratar la esterilidad en estas pacientes y su uso es más cómodo ya que no presenta riesgo de hiperestimulación ni de embarazo múltiple por lo que no precisa estos controles. En nuestras pacientes sólo una gestación (7,14%) fue gemelar, el resto fueron únicas.

En nuestro centro, cuando comprobamos con ecografía la presencia de latido cardíaco fetal, suspendimos la administración de metformina ya que clásica-

mente es considerada teratógena; sin embargo estudios más recientes avalan su seguridad en el embarazo; Diversos autores (33, 35) aconsejan la realización de estudios multicéntricos para valorar el uso de metformina durante la gestación, ya que podría reducir la tasa de aborto y de diabetes gestacional que están aumentadas en estas pacientes (37, 38). En nuestro grupo de pacientes, la tasa de aborto fue del 21,42% algo menor que la referida en la literatura en mujeres con SOP que llega hasta el 50% (37).

La mayor parte de nuestras pacientes toleró bien la metformina (84,21%). Según estudios previos (24, 32) entre el 10-25% de las pacientes presentan efectos secundarios que consisten generalmente en síntomas gastrointestinales y que en muchas ocasiones revierten aumentando la dosis más lentamente. En nuestro grupo, 5 pacientes (13,16%) presentaron diarrea, anorexia o dolor abdominal que les obligó a suspender el tratamiento. Otra paciente (2,63%) asintomática tuvo que suspender el tratamiento porque presentó hipertransaminemia en el control analítico que realizábamos tras 6 semanas tomando el fármaco y que se normalizó al suspenderlo.

Algunas pacientes incluidas en nuestro estudio precisaron realizar técnica de reproducción asistida porque tenían algún otro factor de esterilidad, porque no respondieron a metformina o porque no se consiguió gestación a pesar de que respondieran a la misma. Estas pacientes, que serán objeto de análisis posteriores, continuaron el tratamiento con metformina mientras realizaban sus ciclos de estimulación con citrato de clomifeno o con gonadotropinas para inseminación artificial o fecundación in vitro. Diversos autores revisan el uso de metformina añadida a los fármacos estimuladores de la ovulación y consideran que mejora la respuesta a citrato de clomifeno y que, aunque son pocos los estudios publicados sobre su uso en el tratamiento con gonadotropinas, éste parece prometedor ya que podría modular la respuesta a las mismas (33-35).

En 20 pacientes de nuestro grupo tenemos datos clínicos, hormonales y bioquímicos antes y tras 6 semanas de iniciar el tratamiento con metformina, analizamos el efecto de la metformina en el ritmo menstrual, hiperandrogenismo, peso y niveles hormonales y metabólicos en estas pacientes que completaron al menos 6 semanas de tratamiento.

De estas 20 pacientes, todas presentaron oligomenorrea antes del tratamiento y 16 recuperaron el ritmo menstrual, por lo que la tasa de respuesta es del 80% (similar a la del grupo completo). La diferencia en la incidencia de oligomenorrea antes y después del tratamiento fue estadísticamente significativa ($p < 0,0001$).

El hiperandrogenismo disminuyó de forma muy significativa en nuestras pacientes ($p = 0,0010$). Antes del tratamiento, el 80% de las pacientes presentaron alguno de los andrógenos elevado, mientras que después sólo en el 20% persistió el hiperandrogenismo. Se han publicado revisiones del efecto de metformina en mujeres con SOP (30, 33, 35) que concluyen que mejora la hiperandrogenemia, sin embargo, un estudio de 2001 (25) no encontró diferencias entre los niveles de andrógenos antes y después del tratamiento probablemente porque la respuesta a metformina sea mayor en mujeres con hiperandrogenismo más marcado antes de iniciar el tratamiento (15) y este estudio se realizó en pacientes sin hiperandrogenismo previo.

La mayoría de los estudios publicados encuentran una disminución de la testosterona, que podría deberse a una reducción de la producción además de que su actividad estaría disminuida por un aumento en los niveles de SHBG (14-16, 19, 22, 23, 30, 35). En nuestro grupo, al analizar por separado esta hormona, observamos que la incidencia de testosterona elevada presentó una tendencia a disminuir (de 8 pacientes con niveles elevados al inicio, sólo en 4 continuaron elevados tras el tratamiento), sin embargo la diferen-

cia entre la incidencia o entre las medias de los niveles de testosterona antes y después del tratamiento no fue significativa ($p = 0,3750$, $p = 0,3735$). Sí encontramos, al igual que otros grupos (14, 23), diferencias significativas entre las medias de los niveles de Δ_4 androstendiona y en la incidencia de niveles elevados de la misma, que pasó del 70% antes del tratamiento al 20% después, ($p = 0,0010$, $p = 0,0020$).

Ninguna de las pacientes presentó niveles elevados de SDHEA antes ni después del tratamiento. El SDHEA es un andrógeno de origen principalmente suprarrenal, por lo que es frecuente que se encuentre dentro de los límites normales en mujeres con SOP y que no se modifique con el tratamiento con metformina. En nuestras pacientes la media de los niveles de SDHEA se incrementó muy ligeramente con metformina en consonancia con Kolodziejczyk que encuentra incluso, en mujeres con SDHEA normal al inicio, que aumenta de forma significativa tras el tratamiento (15).

No encontramos que la metformina redujera significativamente el peso en nuestras pacientes, la media del IMC antes y después del tratamiento no descendió significativamente ($p = 0,0577$). Algunos autores encuentran que la metformina disminuye significativamente el peso (15, 22), sabemos que la reducción del IMC en pacientes con SOP produce una mejoría en su entorno metabólico, por lo que se ha planteado (30) que esta reducción del IMC explicaría la mejora del ritmo menstrual y de la resistencia a la insulina. Sin embargo, hemos de tener en cuenta que, los grupos en los que el IMC disminuye de forma más significativa, están formados fundamentalmente por pacientes obesas (15, 22), que en otros trabajos no se encuentra una disminución significativa del peso (14, 31) como ocurrió en nuestro grupo de pacientes (que presentaron un IMC medio antes del tratamiento de 24,46 Kg/m²) y que otros autores observan que aunque reduzca el IMC el efecto beneficioso de la metformina en el ovario poliquístico es independiente de esta reducción (15, 16, 18, 19) por todo ello se considera actualmente, que sólo parte de la acción de metformina es debida a la disminución del peso, y que su efecto va más allá de ésta (33)

El cociente LH/FSH está generalmente aumentado en las mujeres con SOP (1), las conclusiones de los trabajos publicados son discordantes en cuanto a la evolución de este parámetro tras el tratamiento con metformina: en algunos hay una disminución (16, 23, 29) mientras que en otros no se observan cambios (15, 22, 25). En nuestras pacientes, la diferencia en LH/FSH antes y tras tratamiento no fue significativa.

Ha sido ampliamente reconocida la presencia de resistencia a insulina en mujeres con SOP (1-5, 33-

36). El patrón oro para medir resistencia a insulina es el clamp euglicémico hiperinsulinémico, de muy poca utilidad en clínica debido a su coste y complejidad. Se han utilizado otros marcadores más sencillos (insulina basal, cociente glucosa/insulina, área bajo la curva durante la realización de un test de tolerancia a glucosa...) nosotros analizamos las mediciones basales de glucosa, insulina, péptido C y hemoglobina glicosilada y calculamos el índice HOMA que concuerda bien con el método de referencia (39).

La metformina ha demostrado disminuir los niveles de insulina y la resistencia a la misma (14-16, 18, 19, 21-23, 29, 30, 31). Nosotros observamos que nuestras pacientes no presentaron en general resistencia a la insulina: sólo 2 pacientes presentaron índice HOMA elevado y, en una de ellas se normalizó tras el tratamiento. Sin embargo, tras 6 semanas de administración de metformina, disminuyeron significativamente la diferencia de los niveles medios de glucosa ($p=0,0388$), insulina ($p=0,0149$), péptido C ($p=0,0037$), HOMA ($p=0,0167$) y hemoglobina glicosilada ($p=0,0375$). Coincidimos por tanto con Baillargeon, que afirma que la metformina mejora la sensibilidad a la insulina incluso en mujeres que tendrían una tendencia a la resistencia a la insulina aunque todavía no se manifieste de forma clara en las pruebas diagnósticas (21).

Concluimos que la metformina es eficaz en mujeres con SOP y deseos de gestación; en nuestro grupo obtuvimos tasas de respuesta de 85,71% y de embarazo de 58,33%, comparables a las del citrato de clomifeno utilizado clásicamente para tratar la esterilidad en este tipo de pacientes, sin riesgo de hiperestimulación ni de embarazo múltiple y que, además, fue bien tolerada (84,21%). En pacientes en que pudimos comparar datos antes y después del tratamiento observamos que disminuyó significativamente la incidencia de oligomenorrea y de hiperandrogenismo así como la resistencia a la insulina. Aunque son necesarios estudios con mayor número de pacientes, la metformina podría ser el fármaco de primera elección en mujeres con deseos de gestación que presentan SOP debido a la buena tasa de embarazo que ofrece y, posiblemente, también en aquellas sin deseos reproductivos por su acción beneficiosa sobre la función ovárica, el hiperandrogenismo y la resistencia a la insulina.

BIBLIOGRAFÍA

1. **The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group:** Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risk related

- to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum. Reprod.* 2004; 19: 41-47.
2. **Frank S.:** Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 853-861.
3. **Dunaif A, Futterweit W, Segal KR, Dobrjansky A.:** Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38: 1165-1174.
4. **Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, Karrison T, Rosenfield RL, Polonsky KS.:** Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1995; 96: 520-527.
5. **Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T.:** Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1992; 41: 1257-1266.
6. **Adashi EY, Resnick CE, D'Ercole AJ, Svoboda ME, Van Wyk JJ.:** Insuline-like growth factor as intraovarian regulators of granulosa cell growth and function. *Endocr rev* 1985; 6: 400-420.
7. **Barbieri RL, Makris A, Randall RW, Daniels G, Kistner RW, Ryan KJ.:** Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 904-910.
8. **Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, et al.:** A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 83-89.
9. **Franks S, Gilling-Smith C, Watson H, Willis D.:** Insulin action in the normal and polycystic ovary. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 361-378.
10. **Utiger R.:** Insulin and the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335: 657-658.
11. **The ESHRE Capri Workshop.:** Female infertility: treatment options for complicated cases. *Hum Reprod* 1997; 12: 1191-1196.
12. **Tulandi T, Mcinnes RA, Aronnet GH.:** Ovarian hyperstimulation syndrome following ovulation induction with HMG. *Int J Fertil* 1984; 29: 113-119
13. **Dunn CJ, Peters DH.:** Metformin: a review of its pharmacological properties and therapeutic uses in non-insulin dependent diabetes. *Drugs* 1995; 49: 721-749
14. **Diamanti-Kandarakis E, Kouli C, Tsianateli T, Bergiele A.:** Therapeutic effects of metformin on insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol Metab* 1998; 138: 269-274.
15. **Kolodziejczyk B, Duleba AJ, Spaczynski R, Pawelczyk L.:** Metformin therapy decreases hyperandrogenism and hyperinsulinemia in women with

- polycystic ovary syndrome. *Fertil-Steril* 2000; 73: 1149-1154.
16. **Velazquez E, Acosta A, Mendoza SG.:** Menstrual cyclicity after metformin therapy in polycystic ovary syndrome. *Obstet. Gynecol* 1997; 90: 392-395.
 17. **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.
 18. **Gleck CJ, Wang P, Fontaine R, Tracy T, Sieve-Smith L.:** Metformin-induced resumption of normal menses in 39 of 43 (91%) previously amenorrheic women with the polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1999; 48: 511-519.
 19. **Moggetti P, Castallo R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M, Zanolin E, Muggeo M.:** Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2000; 85: 139-146
 20. **Batukan C, Baysal B.:** Metformin improves ovulation and pregnancy rates in patients with polycystic ovary syndrome. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2001; 265: 124-127.
 21. **Baillargeon JP, Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Nestler JE.:** Effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, in nonobese women with polycystic ovary syndrome and normal indices of insulin sensitivity. *Fertil Steril.* 2004; 82: 893-902.
 22. **Kriplani A, Agarwal N.:** Effects of metformin on clinical and biochemical parameters in polycystic ovary syndrome. *J Reprod Med.* 2004; 49: 361-367.
 23. **Genazzani AD, Battaglia C, Malavasi B, Strucchi C, Tortolani F, Gamba O.:** Metformin administration modulates and restores luteinizing hormone spontaneous episodic secretion and ovarian function in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004; 81: 114-119
 24. **Heard MJ, Pierce A, Carson SA, Buster JE.:** Pregnancies following use of metformin for ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2002; 77: 669-673
 25. **Vandermolen DT, Ratts VS, Evans WS, Stovall DW, Kauma SW, Nestler JE.:** Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone. *Fertil. Steril.* 2001; 75: 310-315.
 26. **Kocak M, Caliskan E, Simsir C, Haberal A.:** Metformin therapy improves ovulatory rates, cervical scores, and pregnancy rates in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2002; 77: 101-106
 27. **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: 282-285
 28. **Tasdemir S, Ficicioglu C, Yalti S, Gurbuz B, Basaran T, Yildirim G.:** The effect of metformin treatment to ovarian response in cases with PCOS. *Arch Gynecol Obstet.* 2004; 269: 121-124.
 29. **Stadtmauer L A, Toma SK, Riehl RM, Talbert LM.:** Metformin treatment of patients with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization improves outcomes and is associated with modulation of the insulin-like growth factors. *Fertil. Steril.* 2001; 75: 505-509.
 30. **Haas DA, Carr BR, Attia GR.:** Effects of metformin on body mass index, menstrual cyclicity, and ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2003; 79: 469-481.
 31. **Lord JM, Flight IHK, Norman RJ.:** Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. 2003 *BMJ*; 327: 951-964
 32. **Nestler JE, Stovall DW, Akhter N, Iuorno, MJ, Jakubowicz DJ.:** Strategies for the use of insulin-sensitizing drugs to treat infertility in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2002; 77: 209-215.
 33. **Homburg R.:** Should patients with polycystic ovary syndrome be treated with metformin? A note of cautious optimism. *Hum. Reprod.* 2002; 17: 853-856.
 34. **Nestler JE.:** Should patients with polycystic ovary syndrome be treated with metformin? An enthusiastic endorsement. *Hum. Reprod* 2002; 17: 1950-1953.
 35. **Stadtmauer LA, Wong BC, Oehninger S.:** Should patients with polycystic ovary syndrome be treated with metformin? Benefits of insulin sensitizing drugs in polycystic ovary syndrome-beyond ovulation induction. *Hum Reprod.* 2002; 17: 3016-3026
 36. **Cheang KI, Nestler JE.:** Should insulin-sensitizing drugs be used in the treatment of polycystic ovary syndrome? *Reprod Biomed Online.* 2004; 8: 440-447
 37. **Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Sieve-Smith L, Wang P.:** Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril.* 2001; 75: 46-52
 38. **Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, Phillips H, Sieve-Smith L.:** Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002; 77: 520-525
 39. **Skrha J, Haas T, Sindelka G, Prazny M, Widimsky J, Cibula D, Svacina S.:** Comparison of the insulin action parameters from hyperinsulinemic clamps with homeostasis model assessment and QUICKI indexes in subjects with different endocrine disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 135-141.