

# Eops

## Metformina y Síndrome de Ovario Poliquístico

### Escenario clínico

Un médico de familia atiende a una mujer de 30 años con diagnóstico de poliquistosis ovárica (síndrome de ovario poliquístico) (SOP). Presenta largos períodos de amenorrea e hirsutismo. Tiene sobrepeso. No tiene pareja estable y no planea tener hijos en el corto plazo. La paciente es seguida conjuntamente por un médico endocrinólogo quien le ha indicado metformina. El médico de atención primaria se pregunta acerca de la utilidad de la droga en una paciente con SOP.

### Preguntas que generó el caso

En las pacientes con poliquistosis ovárica (población), la metformina (intervención) comparada contra placebo ¿contribuye a la reducción de peso? ¿a la mejora del hirsutismo? ¿al restablecimiento de los ciclos menstruales? ¿mejora la fertilidad? (resultados)

### Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en PubMed limitando a revisiones sistemáticas o metaanálisis con las palabras "metformin", "ovary polycystosis". Las citas que arrojó la búsqueda eran difíciles de conseguir. Se repitió la búsqueda en Cochrane Database of Systematic Reviews. Aquí se encontró un protocolo que estará listo este año y que aborda el tema. Se realizó búsqueda en Google con igual estrategia y se encontró una revisión de The Lancet sólo publicada on-line.

### Algunas consideraciones acerca del Síndrome de Ovario Poliquístico

El SOP es un desorden común en el cual se encuentra afectada crónicamente la función ovárica, y cursa con hiperandrogenismo. Afecta al 5-10% de las mujeres en edad reproductiva. La etiología permanece poco clara. Un Consenso de 1990 definió tres condiciones que deben estar presentes para realizar el diagnóstico: oligomenorrea, hiperandrogenismo y ausencia de otras enfermedades endocrinológicas<sup>1</sup>. La presencia de ovarios poliquísticos no ha sido incluida en la definición.

Las mujeres con SOP consultan por infertilidad, desórdenes menstruales e hirsutismo con o sin acné.

Existen muchos estudios que han demostrado la relación entre el SOP y resistencia insulínica. La hiperinsulinemia sería responsable de la producción de andrógenos en el ovario y la consecuente disfunción gonadal.

Existen anomalías metabólicas vinculadas al SOP: dislipemia y aumento del factor activador de plasminógeno. La evidencia emergente vincula al SOP con un mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y diabetes muchos años después.

Todas estas consideraciones son las que han hecho surgir un creciente interés por la metformina con la idea de actuar en un nivel fundamental de la fisiopatología de la entidad.

### Resumen de la evidencia

Harborne L, Fleming R, Lyall H, et al. Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. THE LANCET. Publicado online el 8 de abril de 2003 (<http://image.thelancet.com/extras/02art6157web.pdf>)

Los autores realizaron una revisión de los trabajos que intentaron establecer la eficacia de la metformina en el SOP para diferentes resultados evaluados. Efectuaron una búsqueda en MEDLINE empleando como palabras clave "polycystic ovary syndrome", metformin, "oligomenorrhoea", "insulin" publicados entre 1980 y 2002. Eligieron estudios que incluyeran algún tipo de control y seguimiento longitudinal, que evaluaran función ovárica y medidas metabólicas. Para otros resultados, y en ausencia de ensayos aleatorizados, se seleccionaron experimentos no aleatorizados o no controlados.

Los autores resumieron los hallazgos de los ensayos más robustos y señalan que una revisión sistemática no es posible en este momento debido a la pobre calidad de muchos trabajos.

#### Estudios no aleatorizados con metformina:

Los primeros estudios de 1994-1997 con metformina fueron, en su mayoría, cohortes\*. Los mismos mostraron una mejoría en el metabolismo de la insulina y una reducción en los andrógenos circulantes. En la mayoría de los casos se observó una discreta reducción del Índice de Masa Corporal (IMC) y del índice cintura/cadera así como una restauración del ciclo menstrual y, presumiblemente, de la ovulación. Sólo uno de estos trabajos evaluó el efecto sobre el hirsutismo y no hubo reportes sobre el acné. Los resultados eran prometedores, pero todos los estudios incluyeron pocas pacientes y sus diseños fueron limitados para sacar conclusiones sólidas. Ninguno evaluó el resultado "ovulación" de manera objetiva.

Estudios no controlados más recientes confirmaron los hallazgos sobre la concentración de andrógenos e insulina y sobre la restauración de la ovulación. El rango del beneficio en estos estudios no controlados fue muy amplio con un 16% de mujeres que recibieron ciclos normales (4 de 24 casos) en un estudio y un 90% (39 de 43 casos) en otro.

#### Resultados de estudios controlados\*

Hubo siete trabajos con metformina que contemplaron alguna manera de aleatorización (grupo control con o sin placebo). Cinco de ellos eran doble ciego. El IMC disminuyó levemente en seis de los siete estudios y la acción de la insulina y los andrógenos mejoraron en cinco de siete estudios.

Los experimentos incluyeron una gama heterogénea de pacientes con relación a la concentración de insulina en ayunas e IMC. Los hallazgos más consistentes fueron una disminución del 20% en concentración de andrógenos y del 4% en el IMC en la rama metformina. Los datos de mejoría de la insulinemia y de los andrógenos circulantes fueron menos convincentes. Todos los estudios pueden estar influidos por variables de confusión inadecuadamente tratadas en el análisis y algunos de ellos no estuvieron controlados con placebo.

#### - Ovulación

Para este resultado, la observación más importante fue que el intervalo desde el inicio del tratamiento hasta la primera ovulación fue significativamente más corto con metformina que con placebo y que la droga fue capaz de restaurar los ciclos normales. Ambos resultados fueron muy variables entre los estudios y modestos en su magnitud.

En promedio se observó una ovulación adicional en un período de 5 meses en la rama metformina. Estos resultados fueron observados en el corto plazo y podrían ser el resultado del descenso de peso que acompañó a la administración del tratamiento. Esta especulación requeriría mayor evaluación.

## - Infertilidad

Cuando se empleó metformina antes del clomifeno, las tasas de ovulación fueron 82% mayores que en la rama placebo y 64% mayores que en la rama clomifeno solo. Pareciera que el pre-tratamiento y co-tratamiento con metformina y clomifeno son exitosos tal vez porque se sensibilizan los folículos a la FSH. La metformina administrada antes y con el clomifeno ha sido propuesta como esquema secuencial en la inducción ovárica previo al empleo de gonadotropinas en mujeres infértiles con SOP.

La metformina también mejora la respuesta a la administración de FSH como inductora de ovulación.

Un estudio aleatorizó mujeres con SOP resistente al clomifeno a dos grupos: placebo por un mes + FSH o metformina por un mes + FSH. El tratamiento combinado comparado con la FSH sola resultó en un menor número de folículos dominantes, menor pico de estradiol y menos ciclos fallidos. Análogamente, el tratamiento con metformina en mujeres con SOP antes de realizar fertilización in vitro mejoró los resultados. Las tasas de fertilización fueron 64% vs 43% a favor de metformina y la tasa de embarazos 70% vs 30%. La evidencia en este sentido es muy alentadora, pero tiene limitaciones. Por lo tanto, estudios prospectivos y definitivos deberían llevarse a cabo.

## - La metformina en el embarazo

Con respecto al embarazo, la metformina es una droga clase B. La práctica actual recomienda suspender la droga tan pronto como el embarazo se confirma. Dos análisis retrospectivos de uso de metformina durante el embarazo, sugieren una menor tasa de pérdida del mismo. Sin embargo, datos más recientes de estudios prospectivos no avalan esta conclusión.

El punto de continuar el tratamiento en el embarazo está mucho más oscuro que los puntos previos, relacionados con la ovulación y los cambios metabólicos.

## - Metformina y ovulación: predicción de éxito

Hay muy poca información sobre este tema. En teoría, uno esperaría mayor beneficio en mujeres con mayor resistencia insulínica. Un trabajo encontró que a mayor IMC y concentración de insulina y a menores trastornos del ciclo, mayor tasa de éxito. Otros estudios fueron incapaces de confirmar estos hallazgos.

## - Metformina en mujeres que quieren regularizar ciclos pero no buscan embarazo

La metformina sola no restaura el ciclo en todas las mujeres. De hecho, menos del 50% de las mujeres que reciben metformina logran este resultado. Por lo tanto, en mujeres que no buscan embarazo, los anticonceptivos orales son una mejor opción.

## - Metformina e hirsutismo

Seis trabajos evaluaron este punto. En uno de ellos fue el resultado primario. Tres de ellos no mostraron resultados beneficiosos y otros tres mostraron una pequeña mejoría. Los estudios fueron cortos en seguimiento y con un bajo número de mujeres. Se incluyeron pacientes con hirsutismo leve. Tal vez en hirsutismos más severos, el efecto podría ser más notable. Hasta el momento, no hay evidencia suficiente para emplear la metformina en el tratamiento del hirsutismo.

## - Metformina y acné

Este tema fue abordado en un estudio no controlado. La mejoría pequeña con metformina tiene dudosa significación clínica.

## Comentario y recomendaciones

Esta revisión ha examinado la literatura que evaluó la eficacia de la metformina para diferentes resultados. Está claro que hubo una enorme variación en el tipo de pacientes así como en los métodos para evaluación de resultados. Dentro de toda esta incertidumbre, parece consistente el efecto de la metformina sobre la ovulación. En promedio, las mujeres presentan una ovulación adicional por cada 5 meses de tratamiento (sin tratamiento ovulan una vez, con tratamiento dos).

En cuanto a la reducción del peso, la misma parece clínicamente poco significativa, y ronda el 4%.

Muchos puntos son poco claros como la dosis de metformina en relación con el IMC y la morbilidad y resultados de embarazos en mujeres obesas.

La evidencia con relación al acné y al hirsutismo no es concluyente y no se puede hacer una recomendación al respecto.

Queda claro que se necesita un gran ensayo multicéntrico de metformina en el SOP. Este estudio está actualmente en marcha y evaluará puntualmente el tema fertilidad y embarazo.

La evidencia actual no es suficiente para proveer licencia a la metformina para su uso en el SOP. Los médicos somos los responsables de aconsejar a las mujeres antes de iniciar tratamiento con metformina en este cuadro.

Hasta la fecha, y con todas las limitaciones de los estudios enumerados en la revisión, la metformina *no debería ser empleada de manera rutinaria* en todas las mujeres con SOP. Debemos entender qué le preocupa a la paciente del síndrome que presenta, alentarla a cambiar hábitos para reducir el peso, indicarle los tratamientos probados si el acné o el hirsutismo son un problema y proteger el endometrio de la exposición a estrógenos por los ciclos monofásicos prescribiendo anticonceptivos orales o progesterona.

En el caso de que la mujer busque embarazo, pareciera que la metformina puede jugar un rol para mejorar las probabilidades de éxito.

\*Ver glosario

**Dra. Karín Kopitowski** [ Unidad de Medicina Familiar y Preventiva. Hospital Italiano de Buenos Aires ]

## Referencias

1. Dunaif A, Thomas A. Current concepts in the polycystic ovary syndrome. *Annu Rev Med.* 2001;52:401-19.