

La administración de metformina en el síndrome de ovario poliquístico

Henry Aristóteles Mateo Sáñez,* Emilio Mateo Sáñez,** Lysandra Hernández Arroyo,*** Elia Lilia Salazar Ricarte***

RESUMEN

Las estadísticas demuestran que el síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) es un síndrome frecuente que afecta aproximadamente a 5-10% de las mujeres. El síndrome de ovarios poliquísticos suele desgastar emocional y físicamente a las mujeres que lo padecen. El deseo de bajar de peso y esforzarse para lograrlo y no alcanzarlo al final crean frustración y decepción. Además, hay que considerar el aspecto estético, que tanto preocupa a muchas mujeres por el crecimiento excesivo de vello y el acné. En última instancia, cabe mencionar la repercusión que tiene en la fertilidad, que es una de las causas principales de consulta médica por SOP. Tratar el síndrome no es imposible, aunque sí tiene sus complicaciones debido a los múltiples factores que lo producen. Los estudios demuestran que la hiperinsulinemia es la causante de la mayor parte de las alteraciones bioquímicas producidas, por lo que al tratar a ésta se obtiene un resultado benéfico en cadena. La metformina es el antihiper glucemiante más utilizado y estudiado en el mercado. Su efecto en la fisiopatología de la enfermedad es contundente, ya que mejora la biosíntesis patológica de andrógenos y, por ende, mejora la función ovárica, lo que favorece la fertilidad.

Palabras clave: síndrome de ovario poliquístico, síndrome de Stein-Leventhal, metformina, hiperandrogenismo, hiperinsulinemia.

ABSTRACT

Statistics shows that polycystic ovary syndrome is a common syndrome affecting approximately 5-10% of women. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is usually emotionally and physically exhausting for the women suffering it. Their desire to lose weight, continually making an effort, and finally not achieving it produce frustration and deception; on the other hand, the esthetic aspect worries women frequently, due to the excessive hair growth and acne. Ultimately, it is important to mention the fertility impact, which is one of the main medical consultation causes by PCOS. Treating the syndrome is not impossible, but it does have its complications due to the multiple factors that produce it. Studies show that hyperinsulinemia is the leading cause of most of biochemical alterations, so if they are treated a benefic effect is obtained. Metformin is the most used and studied antihyperglucemic drug in the market. Its impact on the physiopathology of the disease is overwhelming, improving androgen pathological biosynthesis, and therefore, improving ovarian functioning, which favors fertility.

Key words: polycystic ovary syndrome, Stein-Leventhal syndrome, metformin, hyperandrogenism, hyperinsulinemia.

* Director, ginecólogo-obstetra y biólogo de la reproducción humana.

** Subdirector, médico ginecólogo-obstetra y colposcopista.

*** Médico general adscrito a Consulta Externa.
Hospital Santa Rosa de Lima, Ensenada, Baja California, México.

Correspondencia: Dr. Henry Aristóteles Mateo Sáñez. Hospital Santa Rosa de Lima. Av. Iturbide 399, esq. Calle Cuarta, colonia Obrera, CP 22830, Ensenada, Baja California, México. Correo electrónico: hmferil@hotmail.com

Recibido: octubre, 2011. Aceptado: febrero, 2012.

Este artículo debe citarse como: Mateo-Sáñez HA, Mateo-Sáñez E, Hernández-Arroyo L, Salazar-Ricarte EL. La administración de metformina en el síndrome de ovario poliquístico. Rev Mex Reprod 2012;4(4):141-146.

www.nietoeditores.com.mx

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) se distingue por la existencia de anovulación crónica asociada con hiperandrogenismo, que se manifiesta con exceso de andrógenos ováricos suprarrenales circulantes, hirsutismo y acné.¹ En el consenso de 2003 se expandió la definición de SOP, en la que se incluyó a mujeres que experimentan dos de las tres características siguientes:¹ anovulación crónica,² hiperandrogenismo crónico³ y ovarios poliquísticos (detectados mediante ultrasonido).² Las estadísticas demuestran que es un síndrome frecuente que afecta aproximadamente a 5-10% de las mujeres.¹

El SOP suele desgastar emocional y físicamente a las mujeres que lo padecen. El deseo de bajar de peso y esforzarse para lograrlo y no alcanzarlo al final crean frustración y decepción. Además, hay que considerar el aspecto estético, que tanto preocupa a muchas mujeres por el crecimiento excesivo de vello y la presencia de acné. En última instancia, cabe mencionar la repercusión que tiene en la fertilidad, que es una de las causas principales de consulta médica por SOP.

Aunque está muy bien definido el tratamiento de este síndrome, podemos observar que, como es una afección de origen multifactorial, su abordaje es complejo, por lo que el tratamiento debe ser integral para obtener mejores resultados. Actualmente, el manejo con anticonceptivos permanece como el tratamiento de primera elección, por lo que la administración de otros medicamentos coadyuvantes se cuestiona.

El propósito de este artículo es mostrar la repercusión benéfica que tiene la administración de metformina en pacientes con síndrome de ovario poliquístico, ya que disminuye el hiperandrogenismo y la resistencia a la insulina y, por ende, mejora los factores físicos estéticos.

FISIOPATOLOGÍA

Hoy día se sabe que el ovario poliquístico aparece cuando el estado oligo-anovulatorio persiste a lo largo del tiempo. Diversas son las causas de la anovulación.¹ Empezaremos por mencionar que el síndrome de ovario poliquístico se relaciona con una disfuncionalidad intrínseca del ovario, la cual es originada por varios factores externos, ya sea por alteraciones en el sistema nervioso central o en el eje hipotálamo-hipófisis, o principalmente por resistencia a la insulina, que consecuentemente produce hiperinsulinemia (Figura 1).

Estudios *in vivo* de la acción de la insulina en mujeres adultas con SOP han demostrado la correlación entre el metabolismo de la insulina y el hiperandrogenismo que ocurre en dicha enfermedad.³ Las mujeres adultas, obesas o de peso normal, tienen cierta resistencia a la insulina. Varios investigadores han demostrado que la hiperinsulinemia, la resistencia a la insulina y la secreción de insulina son trazos hereditarios en miembros de familia de primer grado de mujeres con SOP. La pregunta de si la hiperinsulinemia causa hiperandrogenismo o viceversa

se ha respondido basándose en observaciones en las que la corrección o supresión de la hiperinsulinemia, mediante dieta y medicamentos sensibilizadores de insulina, disminuye las concentraciones de andrógenos y mejora la función ovulatoria, lo que produce fertilidad.³

Se ha demostrado que la resistencia a la insulina contribuye al hiperandrogenismo por varios factores.³

1. El receptor de insulina o *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) aumenta los andrógenos en la teca interna ovárica al sinergizar con la hormona luteinizante (LH).
2. En el hígado aumenta los andrógenos libres al inhibir la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG).
3. En el hipotálamo ocurre una desregulación a favor de la secreción de LH. Hay una alteración en la secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH).
4. En las glándulas suprarrenales aumenta la esteroidogénesis y aumenta la producción de andrógenos libres.
5. Estimula el citocromo P450-c17 α , lo cual aumenta los andrógenos ováricos.

Después de realizar estudios cuidadosos acerca de la evolución natural de esta enfermedad y de reconocer el efecto importante que tiene la resistencia a la insulina, la pregunta obvia sería, ¿podemos tratar la hiperinsulinemia y obtener resultados favorables en el síndrome de ovario poliquístico? De acuerdo con las revisiones bibliográficas, la respuesta es sí, se puede tratar la enfermedad con agentes sensibilizadores de la insulina y obtener un efecto positivo en el hiperandrogenismo, la función ovárica y la fertilidad. El mejor agente sensibilizador hasta el momento es la metformina.⁴

METFORMINA

Actualmente está bien establecido que las biguanidas son fármacos seguros y eficaces si se administran de manera adecuada. La metformina se introdujo como medicamento antihiper glucémico a principios de 1960; sin embargo, empezó a prescribirse a partir de 1993 (Figura 2).⁵

La metformina es bien tolerada (ya que en su núcleo tiene dos grupos metilos [CH₃] unidos a un nitrógeno [N]), no se liga a proteínas, no requiere ser metabolizada

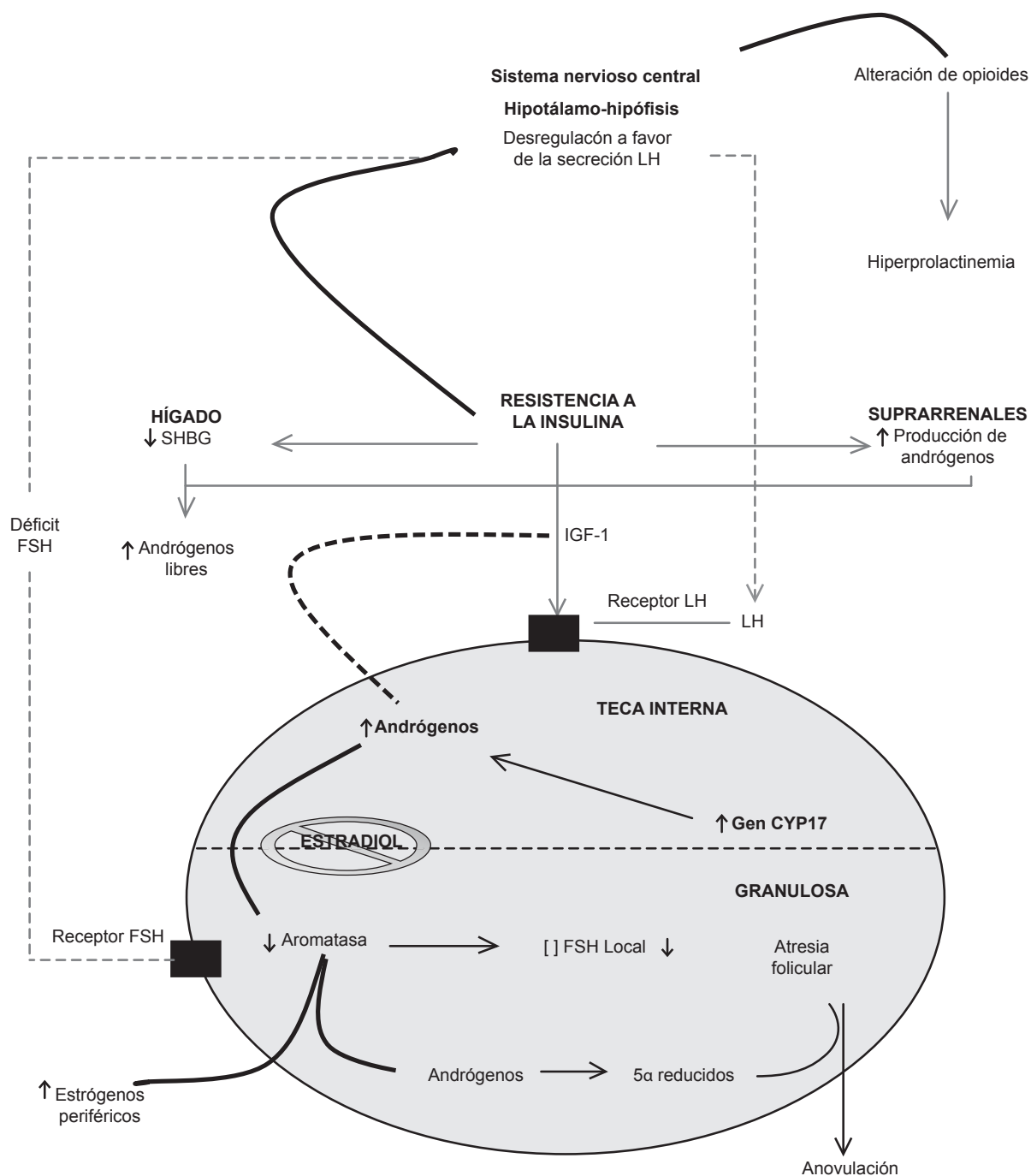


Figura 1. Mecanismo por el que actúa la resistencia a la insulina: LH: hormona luteinizante; SHBG: globulina transportadora de hormonas sexuales; IGF-1: factor de crecimiento insulinoide tipo 1; FSH: hormona foliculo-estimulante.

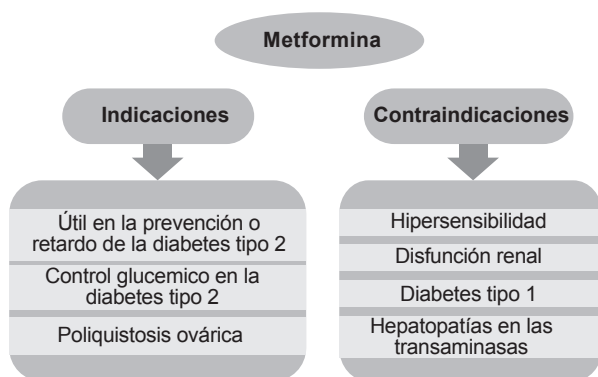


Figura 2. Indicaciones y contraindicaciones de la metformina.

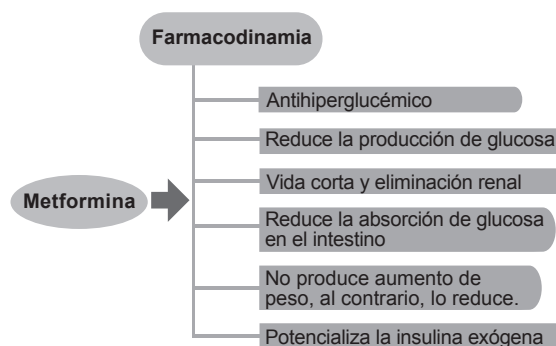


Figura 3. Farmacodinamia de la metformina.

por el hígado, tiene una vida media corta y se elimina por el riñón. Es diez veces menos inductora de acidosis láctica, por lo que se considera antihiper glucemiante de primera elección frente a otras biguanidas.⁵

Farmacodinamia

La metformina reduce la concentración de la glucosa en pacientes diabéticos, mientras que, a diferencia de las sulfonilureas, no causa una reducción de las concentraciones de la glucosa en sujetos normoglucémicos (Figura 3). La acción antihiper glucémica se debe principalmente a su mecanismo de acción en sitios extrapancreáticos. La principal acción de la metformina es resultado de la potenciación de los efectos metabólicos de la insulina en los tejidos periféricos. Esto resulta en un transporte incrementado de glucosa al interior de la célula, en un aumento de la oxidación de glucosa y en un incremento en la incorporación al glucógeno.⁶

Mecanismos para disminuir la glucemia⁵

- Disminuye la velocidad de producción de glucosa hepática.
- Disminuye la gluconeogénesis.
- Disminuye la glucogenólisis.
- Incrementa la ligadura de insulina a sus receptores.
- Potencializa su acción en las células.

La dosis de metformina es entre 500 y 1,000 mg diarios por vía oral, administrada con los alimentos para evitar efectos secundarios indeseables, como acidosis

láctica, sequedad de boca, náuseas, malestar general y sensación de debilidad⁷ (Figura 4).

Metformina y el síndrome de ovarios poliquísticos

Se ha demostrado que la metformina disminuye la resistencia a la insulina periférica y que en algunas pacientes causa pérdida de peso, lo que es un aspecto muy importante para las pacientes con SOP. El mecanismo de acción exacto de la metformina no se conoce por completo; no parece disminuir las concentraciones periféricas de insulina sino la producción hepática de glucosa.

Los primeros en demostrar el beneficio de la metformina en pacientes con SOP fueron Velásquez y col.

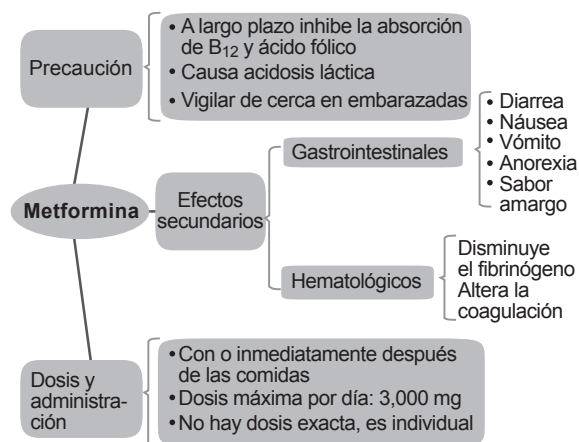


Figura 4. Efectos secundarios y dosificación de la metformina.

en 1994; ellos administraron metformina a 26 mujeres a dosis de 500 mg tres veces al día y observaron que mejoraban sus concentraciones de testosterona libre y SHBG pretratamiento; además, muchas de estas pacientes perdieron peso.⁸

Efectos de la metformina:⁵

- Disminuye la LH, andrógenos y la 17 α -hidroxiprogesterona.
- Disminuye la actividad del citocromo P450-c17 α ovárica.
- Aumenta la hormona foliculoestimulante (FSH) y la SHBG.
- Disminuye la insulina.
- Restablece ciclos menstruales regulares.
- Aumenta la fertilidad.

Dada la disminución del SOP y la resistencia a la insulina lograda con la metformina, se llevaron a cabo estudios que investigaran el efecto combinado de la metformina con el citrato de clomifeno para tratar la infertilidad en pacientes con SOP.

Metformina, clomifeno y fertilidad

Las pacientes con SOP, tratadas por infertilidad y esterilidad, pueden ser resistentes a la inducción con citrato de clomifeno. Estudios realizados sugieren que la metformina puede aumentar aún más el número de ciclos ovulatorios cuando se asocia con clomifeno. Si se aplica individualmente la metformina a dosis de 500 mg cada ocho horas, muestra índices de ovulación de 34% contra 4% del grupo control.⁹

Si a partir del día 5 del ciclo se aplican juntos (durante cinco días) metformina y citrato de clomifeno (este último a dosis de 50 mg cada 24 horas, dosis que en cada ciclo menstrual se incrementará 50 mg hasta llegar a 150 mg), el índice de ovulación será de 90% contra 8% del grupo que recibió únicamente clomifeno. La aplicación debe ser al menos durante tres meses.⁵

En un estudio realizado en 209 pacientes se observó que la tasa de nacidos vivos por clomifeno sólo fue de 22.5%, en el grupo de metformina la tasa fue de 7.2% y en la combinación de ambos la tasa fue de 26.8%.¹⁰ Aunque el estudio no puede asegurar la efectividad de la metformina a largo plazo (seis meses), se observa una mejoría bioquímica al administrar ambos medicamentos.

Metformina y aborto en el primer trimestre

La pérdida gestacional temprana es una de las complicaciones relacionadas con el SOP. Algunos estudios han demostrado la efectividad de la metformina al disminuir las tasas de pérdida gestacional temprana comparada con la administración de clomifeno o tratamiento de fertilidad con perforación ovárica por laparoscopia.¹⁰

Como ya mencionamos, el SOP se relaciona frecuentemente con infertilidad; de las mujeres que logren un embarazo, 44% sufrirá un aborto en el primer trimestre. En un estudio piloto, realizado en 2001, se elucidaron las causas de los abortos en el primer trimestre. Se encontró de forma independiente una elevación importante del factor inhibidor tipo 1 del activador plasminógeno (PAI). En tres resultados de embarazos distintos se asoció la presencia del PAI con resultados catastróficos en cada uno. El PAI promueve los abortos mediante inducción trombótica e insuficiencia placentaria. Como la metformina promueve la regulación de los ciclos menstruales en 91% de las mujeres con SOP que anteriormente eran infértiles oligoamenorreicas (mismas que desean concebir), muchos embarazos están ocurriendo en mujeres tratadas con metformina. Se mostró que la metformina reduce la actividad del PAI al disminuir las concentraciones de insulina y su resistencia. La administración de metformina (1.5-2.5 g/día) redujo la tasa de aborto de 73 a 10% y la metformina se administró durante todo el embarazo sin producir teratogenicidad.¹¹

CONCLUSIÓN

El síndrome de ovario poliquístico, que es una enfermedad muy frecuente en adolescentes y mujeres adultas, se distingue por signos androgénicos y aumento de superficie corporal. Las mujeres en etapa fértil frecuentemente acuden al especialista por imposibilidad de embarazo. Tratar el síndrome no es imposible, aunque sí tiene sus complicaciones debido a los múltiples factores que lo producen. Los estudios demuestran que la hiperinsulinemia es la causante de la mayor parte de las alteraciones bioquímicas producidas, por lo que al tratarla se obtiene un resultado benéfico en cadena.

La metformina es el antihiper glucemiante más prescrito y estudiado en el mercado. Su efecto en la fisiopatología de la enfermedad es contundente, ya que

mejora la biosíntesis patológica de andrógenos y, por ende, mejora la función ovárica, lo que promueve la fertilidad.

Algunos estudios respaldan la administración de la metformina para tratar el síndrome de ovario poliquístico. Sin embargo, en el consenso de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM), que se llevó a cabo en Tesalónica, Grecia, en 2007, se determinó que no hay suficiente evidencia para la administración rutinaria de ésta y que su prescripción debe restringirse sólo para mujeres con intolerancia a la glucosa.¹²

En los casos de mujeres que desean la concepción, la ASRM estableció las acciones por seguir: citrato de clomifeno como agente de primera línea si la metformina falla, administración de gonadotropinas u operación laparoscópica ovárica como segunda opción. La tercera acción recomendada es la fertilización *in vitro*.

A pesar de lo recomendado por la ASRM, la experiencia en la consulta utilizando la combinación de metformina y clomifeno es de hasta 90% de efectividad en la ovulación.⁵ Aún persisten controversias en el ámbito de la investigación debido a la falta de desarrollo de ensayos clínicos doble ciego y con variables controlables.

En nuestra experiencia en la consulta, administramos metformina a dosis inicial de 500 mg por semana con incremento de 500 mg por semana hasta llegar a 1,500 mg por día, dependiendo de la dosis-respuesta y de la valoración previa de insulina sérica. A esto le añadimos combinaciones de citrato de clomifeno (100 mg del día 3 al día 7 del ciclo), folitropina alfa recombinante [Gonal®] (75 UI del día 8 al día 12, dependiendo de la dosis-respuesta) y gonadotropina coriónica humana (10,000 UI) o coriogonadotropina alfa (250 µg el día 13 del ciclo) en caso de que en la foliculografía seriada (los días 3, 8 y 13 del ciclo menstrual) el folículo o los folículos (por lo menos tres) midieran entre 16 y 20 mm, promedio de 18 mm. Además, progesterona (400 mg diarios) en perlas por vía oral durante dos semanas a partir del día 15 del ciclo. Actualmente, trabajamos para desarrollar el protocolo de investigación y para

mostrar los resultados finales, que hasta el momento son satisfactorios.

REFERENCIAS

1. Fábregues F. Epidemiología y conceptos generales. En: Checa MA, Espinós JJ, Matorras R, editores. Síndrome de ovario poliquístico. Madrid: Panamericana, 2006;13-23.
2. American Society for Reproductive Medicine, Patient's fact sheet. Polycystic ovary syndrome, 2005. Disponible en: http://www.asrm.org/uploadedFiles/ASRM_Content/Resources/Patient_Resources/Fact_Sheets_and_Info_Booklets/PCOS.pdf
3. Warren-Ulanch J, Arslanian S.A. Insulin action and secretion in polycystic ovary syndrome. In: Dunaif A, Chang RJ, Franks S, Legro RS, editors. Polycystic ovary syndrome: current controversies, from the ovary to the pancreas. Totowa NJ: Humana Press, 2008;159-183.
4. Archivo online de la American Society for Reproductive Medicine. Agentes sensibilizadores a la insulina y SOP. Disponible en: http://www.reproductivefacts.org/uploadedFiles/ASRM_Content/Resources/Patient_Resources/Fact_Sheets_and_Info_Booklets_en_Espanol/Agentes_sensibilizadores_a_la_insulina_y_SOP.pdf
5. Velásquez O, Lara A, Tapia R. Metformina y síndrome metabólico. Manual de uso. Estado de México: Secretaría de Salud, 2002;13-19.
6. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. Edición electrónica 55. Thompson, 2009.
7. Hernández-Valencia M, Hernández-Rosas M, Zárate A. Atención de la resistencia a la insulina en el síndrome de ovarios poliquísticos. Ginecol Obstet Mex 2010;78(11):612-616.
8. Spandorfer S, Davis OK, Rosenwaks Z. Síndrome del ovario poliquístico. La conexión metabólica con la resistencia a la insulina. En: Parrilla JJ, Delgado JL, Abad L, editores. Reproducción humana. 2ª ed. McGraw-Hill Interamericana, 2002;171-174.
9. Velázquez EM, Acosta A, Mendoza SG. Menstrual cyclicity after metformin therapy in polycystic ovary syndrome. Obstet Gynecol 1997;90:392-395.
10. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 2007;356(6):551-566.
11. 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(1):46-52.
12. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2008;89(3):505-522.