

Metformina en el síndrome de ovario poliquístico

Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and metaanalysis. *BMJ*, 25 de Octubre del 2003.

¿Por qué este estudio?

Desde 1980 se comenzó a estudiar la asociación entre la resistencia a la insulina y el síndrome de ovario poliquístico (SOP). El SOP afecta al 5-10 % de las mujeres en edad fértil y se caracteriza por infertilidad, hiperandrogenismo y anovulación. Clínicamente se manifiesta por irregularidades menstruales, infertilidad, hirsutismo y acné. Además, confiere un aumento del riesgo cardiovascular y de la incidencia de diabetes tipo 2.

Una revisión descriptiva acerca de la evidencia existente hasta el momento sobre metformina en el SOP mostró resultados favorables para su utilización en cuanto a mayor tasa de ovulación y aumento de la concentración del colesterol HDL. Sin embargo, los estudios analizados involucraron un escaso número de pacientes, tuvieron, en su mayoría, corta duración y no compararon esta droga contra placebo.

Este meta análisis tiene como objetivo demostrar la efectividad de la metformina en la mejoría de las características clínicas y bioquímicas del SOP.

El estudio

Se trata de un meta análisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados de metformina contra placebo o ausencia de tratamiento o inductores de la ovulación en pacientes con diagnóstico de SOP definido según criterios bioquímicos y ecográficos. La búsqueda de trabajos se realizó en a través de las bases de datos de la colaboración Cochrane, Medline y Embase, incluyéndose 13 ensayos que totalizaron 543 mujeres. El tiempo de seguimiento fue variable y, en general, menor a un año.

Los resultados primarios fueron la tasa de inducción de la ovulación y el embarazo. Los secundarios fueron la reducción de la concentración sérica de colesterol total, LDLc, HDLc y triglicéridos; así como la reducción de la tensión arterial (TA), de la concentración de insulina, y del índice de masa corporal (BMI).

Resultados

Comparada contra placebo, la metformina evidenció un efecto significativo para inducir la ovulación: OR 3,88 (2,25 a 6,69) $p < 0,0001$. No se detectó heterogeneidad entre los estudios. En términos absolutos, la ovulación ocurre en el 46% de las pacientes que usan metformina y en 24% de las asignadas a placebo.

Comparando el uso de clomifeno como única droga versus el de clomifeno más metformina, se analizaron tres estudios, detectándose heterogeneidad entre ellos. Dos de los ensayos clínicos incluyeron solamente mujeres resistentes al clomifeno. Analizándolos por separado no se observó heterogeneidad, resultando un OR de 9,34 (3,97 a 21,97) a favor del uso de metformina más clomifeno. El tercer ensayo, que no diferenciaba a las mujeres según su resistencia al clomifeno, no mostró diferencias significativas entre los grupos de tratamiento.

Efectos sobre otras variables biológicas

Tensión arterial (TA): se demostró una reducción estadísticamente significativa de 14,9mmHg de sistólica y 5,6mmHg de diastólica (47 pacientes).

Índice de masa corporal: no se observaron beneficios.

Insulinemia: la metformina redujo significativamente la insulinemia en ayunas. OR: -5,3 (-8,1 a 2,6) con heterogeneidad entre los estudios.

Lípidos: en los tres trabajos de investigación que evaluaron el perfil lipídico la metformina mostró reducción del colesterol LDL, sin modificaciones del colesterol total, HDLc y los triglicéridos.

Efectos adversos

El uso de metformina se asoció con un aumento de la incidencia de náuseas, vómitos y otros síntomas gastrointestinales.

En conclusión

La metformina es efectiva en la inducción de la ovulación, en mujeres con SOP (NNT*=4,4) y hoy puede considerársela un tratamiento de primera línea para tal fin.

Cuando se la utiliza junto con clomifeno, el estudio que hemos discutido concluye que juntos logran inducir la ovulación en un 76%, si se lo compara contra el 42% resultante en quienes utilizan clomifeno exclusivamente. Sin embargo, consideramos que no es válido hacer esta interpretación de los datos ya que existe heterogeneidad entre los distintos estudios analizados. En el mejor de los casos podríamos aceptar la conclusión de que la combinación de metformina con clomifeno resultaría efectiva en las mujeres que habían mostrado resistencia a este último cuando se lo utilizaba como monodroga.

No existe evidencia de que la metformina contribuya a la reducción del peso corporal en las pacientes con SOP.

La metformina tendría un pequeño pero significativo efecto sobre el síndrome metabólico.

Cabe preguntarse entonces: ¿Para qué queremos tratar el SOP? Hay dos posibles respuestas: 1) porque existe una demanda de la paciente; 2) porque a los médicos nos preocupa su relación con el síndrome metabólico y sus implicancias.

Si la demanda es de la paciente puede que esté preocupada por el hirsutismo, el acné o las dificultades para quedar embarazada. Si la demanda es cosmética, consideramos que el tratamiento también debería serlo. Si el problema es la anovulación y la búsqueda de embarazo, podemos recomendar el tratamiento con metformina, sin olvidar que el descenso de peso también mejora las probabilidades de ovulación.

En lo que respecta al síndrome metabólico, la principal respuesta es lograr un descenso de peso y un programa de actividad física regular. Sabemos que los cambios de hábitos son difíciles de lograr y mantener en el largo plazo, son los que más impactan en la prevención del síndrome metabólico y sus complicaciones.

Principal aporte de este estudio

- La metformina es efectiva para inducir la ovulación en aquellas pacientes con SOP que quieren lograr embarazo.

*Ver glosario.

Dra. Mariela Barani - Dra. Noelia Capellato [Unidad de Medicina Familiar y Preventiva del Hospital Italiano de Buenos Aires]

Referencias

1. Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. Lyndal Harborne, Richard Fleming, Helen Lyall, Jane Norman, Naveed Sattar. *Lancet* 2003;361:1894-901.

