

Trabajos Originales

METFORMINA EN EL TRATAMIENTO DE LA ANOVULACIÓN ASOCIADA A INSULINO-RESISTENCIA

Guillermo Rosa W.¹, Paulina Saens N.¹, Hernán Quinchavil A.¹

¹Instituto y Servicio de Obstetricia y Ginecología, Universidad Austral de Chile, Hospital Clínico Regional de Valdivia

RESUMEN

Se presentan 18 casos de pacientes infértiles anovulatorias en que se efectuó el diagnóstico de insulino resistencia y fueron tratadas con metformina. Once pacientes se embarazaron, 7 con metformina y 4 al asociar citrato de clomifeno. Seis pacientes tuvieron parto de término, 2 presentaron aborto de primer trimestre y 3 embarazos están en curso. De los 6 embarazos de término, 2 presentaron diabetes gestacional. Se revisa la literatura y se discute la conveniencia de mantener el tratamiento con metformina durante el embarazo para prevenir diabetes gestacional.

PALABRAS CLAVES: **Metformina, síndrome de ovario poliquístico, insulino resistencia, anovulación, embarazo**

SUMMARY

Eighteen insulin resistant anovulatory patients were treated with metformin. Eleven patients became pregnant, 7 with metformin alone and 4 with metformin and clomiphene. Two patients had a first trimester abortion and 2 had gestational diabetes. We discuss the convenience to continue metformin throughout pregnancy to reduce the development of gestational diabetes.

KEY WORDS: **Metformin, polycystic ovary syndrome, insulin resistance, anovulation, pregnancy**

INTRODUCCIÓN

La asociación de obesidad, insulino resistencia y signos clínicos de hiperandrogenismo es frecuente en mujeres infértiles anovulatorias (1-5), y si bien es cierto el citrato de clomifeno (CC) es una buena alternativa terapéutica, las dosis y la respuesta se correlacionan con el peso corporal (4). Pero en aquellas pacientes que no responden a la droga y tienen insulino resistencia (IR), la metformina asociada a CC mejora la respuesta ovulatoria (2-4,6-8). A metformina, en estas pacientes, se atribuye además una disminución en la

tasa de abortos (5, 8, 9) y de diabetes gestacional (DG) (5, 8, 10, 11).

En una comunicación previa respecto de la coagulación ovárica en mujeres anovulatorias resistentes al CC (12), llamaba la atención la presencia de obesidad en pacientes con infertilidad secundaria y sin antecedente de anovulación previa, y aquellas que persistieron resistentes al CC después de la cirugía corresponden a los primeros casos en que estudiamos IR.

La presente comunicación tiene por objeto dar a conocer nuestra experiencia en el tratamiento de la anovulación asociada a IR.

MATERIAL Y MÉTODO

Entre junio de 2002 y abril de 2004 se efectuó diagnóstico de IR en 18 pacientes infértiles de causa anovulatoria. Se consideró IR aquellas pacientes no diabéticas con insulinemia en ayunas mayor de 20 uU/ml o con relación glicemia / insulina menor de 4,5.

Nueve pacientes eran nulíparas y 9 tenían antecedente de aborto o parto. Seis pacientes tenían sobrepeso, 5 eran obesas y 7 obesas mórbidas (Tabla I). Tres pacientes tenían antecedente de coagulación ovárica laparoscópica por anovulación, sin lograr embarazo, y 9 eran resistentes a CC, una tenía el antecedente de DG y macrosomía en el embarazo previo y otra antecedente de preeclampsia (Tabla II).

Diagnosticada la IR se inició tratamiento con metformina 850 mg 2 veces al día y fueron derivadas a nutricionista. En 3 pacientes se asoció CC inmediatamente y en otras 3 después de 2 meses de iniciada la metformina.

RESULTADOS

Después de un seguimiento mínimo de 3 meses se embarzaron 11 pacientes, suspendiéndose metformina en 9 de ellas una vez diagnosticado el embarazo, en otra a las 17 semanas y en la restante a las 35 semanas de gestación. Todas las pacientes bajaron de peso entre 2 y 15 kilos (promedio 7 kilos) antes de embarazarse. Nueve pacientes se embarzaron antes de 5 meses de tratamiento y 2 a los 7 meses.

De los 11 embarazos, 2 terminaron en aborto de primer trimestre, 6 en parto de término y 3 están en curso.

Tres de las pacientes con antecedente de coagulación ovárica, 2 se embarzaron solo con metformina y de las 9 pacientes resistentes a CC se embarzaron siete, 4 con metformina y 3 al asociar CC.

Tabla I
ESTADO NUTRICIONAL DE LAS PACIENTES
EXPRESADO EN ÍNDICE DE MASA CORPORAL
(IMC)

IMC	n
> 25	6
> 30	5
> 35	7
Total	18

Tabla II
ANTECEDENTES GINECO-OBSTÉTRICOS DE LAS
PACIENTES EN ESTUDIO

Antecedentes	n
Resistentes a citrato de clomifeno	9
Coagulación ovárica	3
Diabetes gestacional	1
Macrosomía fetal	1
Preeclampsia	1

De los 6 embarazos de término, en 2 se hizo diagnóstico de DG siendo manejado uno con régimen y el otro con insulina, ambos recién nacidos fueron macrosómicos. En cambio la paciente con antecedente de DG en el embarazo previo y la única que continuó con metformina hasta la semana 35, no presentó DG ni macrosomía fetal. Una paciente con antecedente de preeclampsia presentó hipertensión arterial nuevamente (Tabla III).

Las 6 pacientes con sobrepeso se embarzaron, 2 de las obesas y 3 de las obesas mórbidas (Tabla IV).

DISCUSIÓN

En nuestro medio, dado el alto costo de la inducción de ovulación con gonadotrofinas, las mujeres infértiles anovulatorias resistentes al CC

Tabla III
HALLAZGOS EN EMBARAZO ACTUAL

	n
Diabetes gestacional	2*
Macrosomía fetal	3
Preeclampsia	1**

*Ambos macrosómicos

**Misma paciente con antecedentes de preeclampsia

Tabla IV
EMBARAZO SEGÚN ÍNDICE DE MASA CORPORAL
(IMC)

IMC	n
> 25	6/6
> 30	2/5
> 35	3/7
Total	11/18

eran sometidas a coagulación ovárica laparoscópica (12). Dado que 3 pacientes que tampoco respondieron a CC después de la cirugía resultaron ser IR, decidimos efectuar pesquiza de IR en toda paciente anovulatoria con sobrepeso y en aquellas resistentes a CC. En esta casuística todas las pacientes tienen índice de masa corporal (IMC) alterado y 7 son obesas mórbidas, de las cuales embarazaron 3, 2 con antecedente de coagulación ovárica y que eran además resistentes al CC.

Respecto del peso llama la atención que la mitad de las pacientes tenían embarazo previo y la única condición distinta que podría ser causante de la anovulación actual, es el alza de peso no recuperado post-parto. Este hecho ya lo habíamos mencionado respecto de aquellas pacientes sometidas a coagulación ovárica (12). Se estima que el 50% de las mujeres que no ovulan habitualmente son obesas, presentan hiperandrogenismo e IR y no responden al CC (2-5, 8, 13, 14). En estas pacientes se logra embarazo tratando la IR con metformina en dosis de 1700 a 2550 mg/día independiente de la baja de peso pero habitualmente no antes de 5 meses (2-8), y la respuesta ovulatoria mejora al asociar CC (1-5, 7, 8, 13-15). Esta respuesta sería menor en las obesas mórbidas (7, 8). De nuestras pacientes, 7 se embarazaron solo con metformina y 4 al asociar CC.

Gulick (3) postula que en aquellas pacientes que no responden al tratamiento con metformina asociado a CC, podría realizarse cirugía ovárica o estimulación con gonadotropinas, pero aún no hay experiencias al respecto. Nosotros pensamos efectuar coagulación ovárica laparoscópica en aquellas pacientes que no respondan al tratamiento con metformina asociado a CC después de 4 ciclos, independientemente de la baja de peso.

Respecto de la mayor incidencia de aborto en mujeres con ovario poliquístico e IR y que se corregiría al continuar el tratamiento con metformina durante el embarazo (8, 9, 15), no podemos sacar conclusiones dado el reducido número de casos; pero previamente también hacíamos mención a la mayor incidencia de aborto en mujeres anovulatorias resistentes al CC que se embarazaron después de electrocoagulación ovárica (12). Sin embargo, actualmente se duda que metformina disminuya la tasa de abortos en estas pacientes (11).

En lo que parece no existir duda es en la utilidad del tratamiento con metformina durante el embarazo para prevenir DG (8, 10, 11, 14). Y si bien es cierto tampoco podemos sacar conclusio-

nes al respecto, 2 pacientes que suspendieron metformina presentaron DG y macrosomía fetal, y la única paciente que continuó el tratamiento hasta la semana 35, no presentó DG ni macrosomía fetal a pesar que tenía el antecedente de esta patología en el embarazo previo. Glueck y cols (5) postulan además que uno de los mayores beneficios de continuar el tratamiento durante el embarazo es evitar el aumento de peso en pacientes que ya son obesas u obesas mórbidas. En nuestro caso, en las 3 pacientes obesas mórbidas que se embarazaron y se discontinuó metformina, tuvieron recién nacidos macrosómicos y 2 presentaron DG.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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: 101-06.
2. Barbieri RL. Metformin for the treatment of polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 2002; 101: 785-93.
3. Gulick DS. Polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 181-93.
4. Espinosa O, Glavic A. Hiperinsulinemia y anovulación. *REV CHIL OBSTET GINECOL* 2001; 66(3): 229-33.
5. Glueck CJ, Goldenberg N, Wang P. Metformin during pregnancy reduces insulin, insulin resistance, insulin secretion, weight, testosterone and development of gestational diabetes: prospective longitudinal assessment of women with polycystic ovary syndrome from preconception throughout pregnancy. *Hum Reprod.* 2004; 19(3): 510-21.
6. Prado J, Ortiz JA, López JL. Insulino resistencia en la mujer. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2001; 66(5): 454-458.
7. Caro C, Fuhrer J, Sáez R, Rubio V, Moreno L, Cumsille M. Efectos de la Metformina en el Síndrome de Ovario Poliquístico asociado a Insulino Resistencia. *REV CHIL OBSTET GINECOL* 2002; 67(1): 34-40.
8. Kosada TS. Making a case for metformin. *Contemporary Obstet Gynecol*, 2003: 69-80.
9. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D. 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.
10. Glueck CJ, Wang P, Kobayashi. Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002; 77: 520-25.
11. Norman RJ, Wang J, Hagne W. Should we continue

-
- or stop insulin sensitizing drugs during pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004; 16(3): 245-250.
12. Rosa G, Anwandter C, Caro J. Electrocoagulación ovárica en pacientes anovulatorias. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2002; 67(5): 360-63.
 13. Lord JM, Flight IH, Norman RJ: Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 237: 951-55.
 14. McCarthy EA, Walker SP, Mc Lachlan K. Metformin in obstetric and gynecologic practice: A review. *Contemporary Ob/Gyn* 2004; 59(2): 118-27.
 15. Heard M, Pierce A, Carson S, Buster J. Pregnancies following use of metformin for ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2002; 77: 669-73.
-