



Administración de metformina en mujeres con síndrome de ovario poliquístico y su efecto en fertilización *in vitro*

Administration of metformin in women with polycystic ovary syndrome and its effect on fertilization *in vitro*.

Henry Aristóteles Mateo-Sáñez,¹ Griselda Aracely Rentería-Vega,² Jessica Astrid Frausto-Jaime,² Melissa Mateo-Madrigal,³ Victoria Mateo-Madrigal,⁴ Daniela Mateo-Madrigal⁵

Resumen

OBJETIVO: Mostrar el efecto benéfico de la administración de metformina en mujeres con síndrome de ovario poliquístico y su éxito en la fertilización *in vitro* en pacientes de la Clínica de Fertilidad de Baja California.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio clínico controlado, con distribución al azar, efectuado en mujeres con síndrome de ovario poliquístico que fueron sometidas a fertilización *in vitro*, de enero de 2015 a diciembre de 2015 en la Clínica de Fertilidad de Baja California, en el Hospital Santa Rosa de Lima. Se incluyeron pacientes entre 25 y 40 años de edad, divididas en dos grupos: en un grupo se administró Dabex (metformina) a dosis de 500 mg vía oral cada 24 horas, con aumento de la dosis semanalmente hasta alcanzar 1.5 g/día y Yasmin vía oral (drospirenona 3 mg y etinilestradiol 0.03 mg) cada 24 horas durante tres semanas. Las pacientes del otro grupo ingirieron Yasmin vía oral (drospirenona 3 mg y etinilestradiol 0.03 mg). Para el análisis estadístico se utilizó SPSS (paquete de programa de análisis estadístico) 21.

RESULTADOS: Se incluyeron 17 pacientes entre 25 y 40 años de edad. Las pacientes con síndrome de ovario poliquístico en las que se administró metformina (n = 8) tuvieron tasa de implantación de 18.7% y tasa de embarazo clínico de 37.5% y las pacientes con síndrome de ovario poliquístico que recibieron anticonceptivos (n = 9) tuvieron tasas de 3.4 y 22%, respectivamente.

CONCLUSIONES: La metformina mejoró el éxito de FIV en mujeres con síndrome de ovario poliquístico.

PALABRAS CLAVE: Fertilización *in vitro*; metformina; síndrome de ovario poliquístico; infertilidad.

Abstract

OBJECTIVE: To show the beneficial impact of metformin in women with polycystic ovary syndrome and success in IVF in the Fertility Clinic of Baja California.

MATERIAL AND METHOD: A randomized controlled clinical trial in women with polycystic ovary syndrome, which were subjected to treatment IVF, from January 2015 to December 2015, in the Fertility Clinic of Baja California, in the Santa Rosa de Lima Hospital. There were included female patients between 30 and 40 years old, who were divided into two groups: one group were administered with Dabex (metformin) 500 mg oral with dinner; increasing gradually the dose of 500 mg weekly to reach 1.5 g and Yasmin oral (3.0 mg drospirenone and 0.03 mg ethinylestradiol) every 24 hours for 3 weeks. The other group took oral Yasmin (drospirenone and 0.03 mg ethinylestradiol 3.00 mg). SPSS (Statistical Analysis Software Package) 21 program was used for statistical analysis.

RESULTS: There were included 17 patients; there were no statistically significant in terms of the characteristics of the patients studied differences. The patients with polycystic ovary syndrome who took metformin (n = 8) obtained an implantation rate of 18.7% and a clinical pregnancy rate of 37.5%. Patients with polycystic ovary taking contraceptive pills (n = 9) had 3.4% and 22%, respectively.

¹ Fundador y Director General, Ginecólogo y Obstetra, Biólogo de la Reproducción Humana.

² Médico.

³ Pediatra.

Hospital Santa Rosa de Lima, Ensenada, Baja California, México.

⁴ Residente de Pediatría, Hospital Infantil de Hermosillo, Hermosillo, Sonora.

⁵ Médico Interno, Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

Recibido: diciembre de 2017

Aceptado: marzo de 2018

Correspondencia

Henry Aristóteles Mateo Sáñez
hmfertil@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Mateo-Sáñez HA, Rentería-Vega GA, Frausto-Jaime JA, Mateo-Madrigal M y col. Administración de metformina en mujeres con síndrome de ovario poliquístico y su efecto en fertilización *in vitro*. Reproducción (Méjico). 2018 abril-junio;9(2):31-37.

CONCLUSION: The administration of metformin improved the success of IVF in women with polycystic ovary.

KEYWORDS: Fertilization *in vitro*; metformin; polycystic ovary syndrome; infertility.

ANTECEDENTES

La metformina es un fármaco hipoglucemiantre oral del grupo de las biguanidas y es el fármaco más comúnmente prescrito para tratar la diabetes tipo 2. Estudios epidemiológicos recientes han demostrado que la metformina no sólo tiene efectos terapéuticos hipoglucemiantes. En la última década, sus aplicaciones clínicas han aumentado, mostrando evidencia del papel de la metformina, principalmente en el síndrome metabólico, en pacientes con intolerancia a la glucosa y en mujeres que buscan embarazarse y padecen síndrome de ovario poliquístico;¹ así como en enfermedades cardiovasculares, cáncer y envejecimiento. Uno de los mecanismos de la metformina es reducir la hiperinsulinemia, aunque este mecanismo aún no es completamente entendido, se ha atribuido parcialmente al aumento de la sensibilidad hepática a la insulina,² al consumo elevado de glucosa en el tejido periférico y a suprimir la producción ovárica excesiva de andrógenos, por lo que se ha mencionado la importancia de la administración de metformina como coadyuvante en el tratamiento de inducción a la ovulación.³

Algunos estudios han evaluado la efectividad y seguridad de la metformina como parte del tratamiento de fertilización *in vitro* o inyección espermática intracitoplasmática, con el objetivo de alcanzar un embarazo saludable en mujeres que sufren síndrome de ovario poliquístico.⁴

Así, se han demostrado algunos beneficios de la administración de metformina en pacientes con síndrome de ovario poliquístico insulino-resistentes.⁵ Mejora la tolerancia a la glucosa, aumenta la sensibilidad a la insulina, normaliza la relación LH/FSH, disminuye PAI-1, restaura el ciclo menstrual y aumenta las tasas de embarazo.

Endometrio

Durante el embarazo 20% de la sangre materna pasa a través de la placenta, utilizando la invasión celular, llamada trofoblasto, que forma una línea celular dependiente del embrión. Estas células secretan ciertas sustancias y enzimas digestivas que inician el proceso de implantación,⁶ como la aparición de los pinópodos, el aumento de la glicodelina A, moléculas de adhesión, citocinas y factores de crecimiento (factor de crecimiento epidérmico, factor estimulante de colonias 1, factor inhibidor de leucemia, interleucina 1, IGFBP-1, factor de crecimiento transformante beta) y HOXA genes, asociados con receptividad endometrial adecuada y éxito de la implantación.^{7,8} Algunos de estos marcadores se han estudiado en mujeres con síndrome de ovario poliquístico.⁹

La aparición de la integrina $\alpha v\beta 3$ en el día 19 del ciclo menstrual corresponde con la implantación del blastocito. Se ha encontrado ausencia o aparición tardía de la integrina $\alpha v\beta 3$ en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.



Asimismo, la insulina actúa en el endometrio a través de sus propios receptores y en concentraciones elevadas, a través de los receptores del factor de crecimiento similar a la insulina.

En pacientes con síndrome de ovario poliquístico, la insulina y el receptor del factor de crecimiento similar a la insulina inhiben la deciduación endometrial. Estas pacientes tienen cambios endometriales que se reflejan en: alteraciones del patrón de apariencia y concentración de los receptores de hormonas esteroideas, anomalías en la aparición de los marcadores de receptividad endometrial y deciduación anómala como consecuencia de las concentraciones altas de insulina y receptor del factor de crecimiento similar a la insulina.¹⁰

La alteración de estos marcadores puede estar relacionada con tasa baja de implantación o incidencia alta de aborto.

Síndrome de ovario poliquístico

El síndrome de ovario poliquístico es un trastorno metabólico-endocrino, con manifestación clínica heterogénea, probablemente con origen genético, influenciada por factores ambientales, como nutrición y actividad física.¹¹ Las estadísticas mundiales muestran que el síndrome de ovario poliquístico afecta aproximadamente a 5-10% de las mujeres, mientras la prevalencia en México se reporta en 6%.¹² Es la endocrinopatía más común en mujeres de edad reproductiva y la causa más frecuente de infertilidad por anovulación y pérdida prematura del embarazo.

El tratamiento de primera línea para las pacientes con síndrome de ovario poliquístico que no desean embarazo es con anticonceptivos orales combinados, que pueden administrarse por períodos mayores de seis meses. Los más recomendados contienen dosis baja de etinilestradiol (20 µg).¹³

Debido a la relación entre la resistencia a la insulina y la fisiopatología del síndrome de ovario poliquístico, han surgido estudios que refieren que la metformina es capaz de disminuir el hiperandrogenismo ovárico, mejorando los parámetros metabólicos, endocrinos y reproductivos de los pacientes. En este estudio se verifican los principales hallazgos de los efectos de la metformina y el éxito en las técnicas de reproducción asistida de alta complejidad en mujeres con ovario poliquístico.

MATERIAL Y MÉTODO

Ensayo clínico aleatorizado y controlado, efectuado en mujeres con síndrome de ovario poliquístico que se sometieron a tratamiento de fertilización *in vitro*, en el periodo de enero a diciembre de 2015, en la Clínica de la Fertilidad del Hospital Santa Rosa de Lima, en Ensenada, Baja California, México. Se incluyeron pacientes del sexo femenino con edades entre 30 y 40 años, diagnosticadas a través de la historia clínica y la ecografía pélvica corroboró el síndrome de ovario poliquístico, de acuerdo con los criterios de Rotterdam. En todos los casos, los resultados de las pruebas de función tiroidea fueron normales. Tres pacientes tuvieron amenorrea y el resto oligomenorrea.

Una vez firmado el consentimiento informado de todas las pacientes, se dividieron en dos grupos; el grupo 1 inició tratamiento con Dabex 500 mg por vía oral (metformina) con la cena durante una semana y la dosis aumentó 500 mg cada semana hasta alcanzar 1.5 g al día y Yasmin (drospirenona 3 mg/etinilestradiol 0.03 mg), una tableta cada 24 horas durante tres semanas. El grupo 2 recibió anticonceptivos orales: Yasmin (drospirenona 3 mg/etinilestradiol 0.03 mg), una tableta cada 24 horas durante tres semanas; después de 10 días de estimulación con filotropina alfa 75 UI, cuando los folículos medidos alcanzaron un tamaño de 18 a 20 mm se realizó

captura ovular a través de la punción de los folículos guiada con transductor endovaginal de 5 MHz marca Aloka SSD-1400; posteriormente los ovocitos se aspiraron utilizando la bomba de aspiración marca folicular Gen X con Aguja Cook Medical calibre 17G, y se transfirieron al laboratorio, la maduración de los ovocitos se observó con microscopio óptico, localizando las células con cuerpo polar fuera del citoplasma del ovocito. Una vez identificados, se prepararon para la técnica de ICSI. Asimismo, para la técnica de fertilización *in vitro*, los ovocitos se lavaron junto con las células de la granulosa, subsecuentemente se desplazaron a un segundo contenedor donde el complejo ovocito-cúmulos se recortó, una vez limpios, se clasificaron morfológicamente y se depositaron en medio de cultivo, posteriormente se colocaron en la incubadora correspondiente a 37°C y dióxido de carbono a 6%. Al día siguiente, la confirmación de fertilización se realizó por la observación de dos núcleos procelulares y dos cuerpos polares, el cultivo celular se llevó hasta el día 3 del desarrollo *in vitro* y la transferencia embrionaria se realizó utilizando un transductor transabdominal de 3.5 Mhz, marca Aloka SSD-1400. La fase de desarrollo se observó con catéter Fryedman de 18 m en el día 2 con 2-4 células y en el tercer día con 6-8 células. Catorce días después de la transferencia, se realizó medición sanguínea de la fracción β de hCG. Las pacientes con β hCG positivo continuaron con la administración de metformina durante todo el embarazo.

La tasa de implantación se definió como la cantidad de sacos gestacionales con embriones activos entre el número de embriones transferidos y la tasa de embarazo clínico se estimó por el número de pacientes con embarazo activo entre el número de pacientes con transferencia embrionaria.

Los datos obtenidos se capturaron en una base de datos para un amplio estudio en el programa de

análisis estadístico SPSS21. Se utilizó estadística descriptiva para las variables, utilizando medidas de tendencia central y de dispersión en las variables cuantitativas y porcentajes y frecuencias en las variables cualitativas.

RESULTADOS

Se incluyeron 17 pacientes. De acuerdo con el análisis estadístico de ambos grupo se encontró que no hubo diferencia estadística en términos de las características de las pacientes estudiadas, como edad, conteo de folículos antrales, número de ovocitos aspirados, número de ovocitos fertilizados, grosor endometrial y dosis total de gonadotropinas, horas de cultivo y número de embriones transferidos (**Cuadro 1**).

Las pacientes con síndrome de ovario poliquístico en las que se administró metformina obtuvieron tasa de implantación de 18.7% y tasa de embarazo clínico de 37.5%; en cambio, las pacientes con síndrome de ovario poliquístico en las que se administraron anticonceptivos solamente tuvieron tasas de 3.4 y 22%, respectivamente (**Cuadro 2**).

En pacientes que recibieron anticonceptivos se observó media de 19.22 mm de grosor endometrial con respecto a la media de 11.89 en pacientes en las que se administró metformina; sin embargo, fue estadísticamente no significativo.

DISCUSIÓN

El síndrome de ovario poliquístico es una enfermedad frecuente en mujeres adolescentes y adultas manifestada por signos androgénicos y aumento de la superficie corporal. Los estudios muestran que la hiperinsulinemia es la causa de la mayor parte de las alteraciones bioquímicas producidas, por lo que si es tratada, habrá resultados benéficos en las pacientes.

**Cuadro 1.** Características de las pacientes estudiadas

	Pacientes con metformina y anticonceptivo, media	Pacientes con anticonceptivos, media	Valor p
Edad (años)	38.78	37.56	0.868
Conteo de folículos antrales	11.11	8.11	6.59
Ovocitos aspirados	7.00	7.22	9.74
Ovocitos fecundados	5.63	5.67	0.91
Grosor de endometrio	11.89	19.22	0.65
Total de GnRH	1138.89	1269.44	0.595
Horas de cultivo	67.00	61.67	0.414
Embriones transferidos	3.44	3.67	0.215

Cuadro 2. Tasa de implantación, embarazo bioquímico y embarazo clínico

	Pacientes con metformina	Pacientes con anticonceptivos
Transferencia	8	9
Embriones transferidos	32	58
BhCG positiva	5	2
Mujeres con saco gestacional presente	3	2
Embrión activo	6	2
Número de sacos gestacionales con embrión activo	6	2
Implantación	6/32 = 18.7%	2/58 = 3.4%
Embarazo clínico	3/8 = 37.5%	2/9 = 22%

A pesar de que algunos autores refieren que la administración de metformina en el embarazo y como terapia coadyuvante en técnicas de reproducción asistida no está completamente estandarizada, se ha probado que puede clasificarse en categoría B, que significa que se han realizado estudios en animales y su toxicidad o riesgo fetal en mujeres no se ha demostrado.¹⁴

Fedorcsa y su grupo¹⁵ encontraron que el tratamiento con metformina no modificó la cantidad de gonadotropinas administradas, pero aumentó el número promedio de ovocitos recolectados en los procedimientos de captura (8.6 contra 4.6). El mismo estudio reportó aumento en la tasa de embarazo a través de fertilización *in vitro* en las

pacientes con síndrome de ovario poliquístico y peso normal.¹⁶

Stadtmauer y colaboradores publicaron que la administración de metformina previa a la fertilización *in vitro* en pacientes con síndrome de ovario poliquístico alcanza menor número de folículos, menor nivel máximo de estradiol y mayor número de ovocitos maduros. Este grupo de pacientes tuvo tasa de embarazo clínico de 70%, mientras que en el grupo que no recibió metformina, esta tasa fue de 30%.¹⁷

Además, la pérdida prematura de embarazo es una de las complicaciones relacionadas con síndrome de ovario poliquístico. Algunos estudios

han evaluado la efectividad de la metformina al disminuir la tasa de pérdida prematura de embarazo comparada con la administración de clomifeno o tratamiento de fertilidad con perforación ovárica por laparoscopia.¹⁸

El síndrome de ovario poliquístico se relaciona frecuentemente con infertilidad; de las mujeres que logran el 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. Una importante elevación del PAI-1 se encontró independientemente. En tres resultados de diferentes embarazos la existencia de PAI-1 se asoció con un resultado catastrófico en cada uno. El PAI-1 fomenta los abortos a través de la inducción trombótica e insuficiencia placentaria. Como la metformina promueve la regulación del ciclo menstrual en 91% de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico que previamente eran infértils y con oligomenorrea (que desean concebir), numerosos embarazos están ocurriendo en mujeres tratadas con metformina. Se ha demostrado que la metformina reduce la actividad de PAI-1 al disminuir la concentración de insulina y su resistencia. La administración de metformina (1.5-2.5 g/día) reduce la tasa de aborto de 73 a 10% y la metformina se administró durante todo el embarazo sin producir teratogenicidad.¹⁹

En este estudio encontramos diferencias significativas en las tasas de implantación, que fue de 18.7% en mujeres con síndrome de ovario poliquístico que recibieron metformina y de 3.4% en quienes recibieron anticonceptivos. La tasa de embarazo clínico alcanzada fue de 37.5% en las pacientes tratadas con metformina y de 22% en las pacientes tratadas con anticonceptivos solamente.

La administración de metformina en mujeres con síndrome de ovario poliquístico mejoraron la resistencia a la insulina al disminuir la actividad

de la enzima citocromo P450 17a.²⁰ Esto llevó a concentraciones menores de andrógenos, lo que permite mejor microambiente intrafolicular.

Consecuentemente a la disminución de las concentraciones de insulina, mejorará la tasa de implantación del embrión, al disminuir las concentraciones de glicodelina e insulina como IGFBP-1 en las glándulas endometriales.

La metformina es el fármaco hipoglucemiante más prescrito y estudiado en el mercado, su efecto en la fisiopatología de la enfermedad es abrumador, con disminución de la biosíntesis patológica de los andrógenos y, por tanto, mejoría de la función ovárica (lo que favorece la fertilidad).²¹

CONCLUSIÓN

La administración de metformina mejora el éxito en la fertilización *in vitro* y disminuye los síntomas del síndrome de ovario poliquístico. Pese a que no existen suficientes estudios de la administración de metformina durante el embarazo, los datos recabados en diferentes estudios demuestran que no existen daños teratogénicos en los productos de la concepción.

El conocimiento de la administración de metformina en el campo de la medicina reproductiva todavía es incierto y se necesitan estudios mayores.

REFERENCIAS

1. Cicero AGF, et al. Metformin and its clinical use: new insights for an old drug in clinical practice. *Arch Med Sci* 2012 Nov 9;8(5):907-917.
2. Pryor R, et al. Repurposing metformin: an old drug with new tricks in its binding pockets. *Biochem J* 2015;471(3):307-322.
3. Palomba S, et al. Effects of metformin in women with polycystic ovary syndrome treated with gonadotropins for *in vitro* fertilisation and intracytoplasmic sperm injection cycles: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BJOG* 2013;120:267-276.



4. Tso LO, et al. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 11. Art. No.: CD006105. DOI: 10.1002/14651858.CD006105.pub3.
5. Nöting M, et al. Consenso sobre síndrome de ovario poliquístico, FASGO 2011 Dic;10(2):71-75.
6. Prince AL, et al. The microbiome and development a mother's perspective. *Semin Reprod Med* 2014;32:14-22.
7. Barbieri RL. Metformin for the treatment of polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 2003;101:785-93.
8. Lathi RB, et al. The endometrium in polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002;9:480-5.
9. Daftary GS, et al. Molecular markers of implantation: clinical implications. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001;13:269-74.
10. Coetze EJ, et al. Pregnancy in established non-insulin-dependent diabetics. A five-and-a-half year study at Groote Schuur Hospital. *S Afr Med J* 1980;58:795-802.
11. Goodarzi MO, et al. Diagnosis, epidemiology, and genetics of the polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006 Jun; 20(2):193-205.
12. Moran C, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome and related disorders in Mexican women. *Gynecol Obstet Invest* 2010;69:274-280. DOI:10.1159/000277640.
13. Androgen Excess and PCOS Society. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009;91(2):456-488.
14. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Polycystic ovary syndrome. Washington (DC): 2009 (ACOG practice bulletin; No. 108). <http://www.guidelines.gov>
15. Fedorcsák P, Dale PO, Storeng R, Abyholm T, Tambo T. The effect of metformin on ovarian stimulation and *in vitro* fertilization in insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome: an open-label randomized cross-over trial. *Gynecol Endocrinol* 2003;17:207-214.
16. Kjætrud SB, Du Ering V, Carlsen SM. Metformin treatment before IVF/ICSI in PCOS women. *Hum Rep* 2009;19(6):1315-1322.
17. Stadtmauer LA, et al. 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;75:505-9.
18. Legro RS, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007;356(6):551-566.
19. Glueck CJ, et al. 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
20. Paglia T, et al. Metformin treatment reduces ovarian cytochrome P-450 c17 alpha response to human chorionic gonadotrophin in women. With insulin resistance-related polycystic ovary syndrome. *Human Reprod* 2000;15(1):21-3.
21. Mateo-Sáñez HA, et al. La administración de metformina en el síndrome de ovario poliquístico. *Rev Mex Reprod* 2012;4(4):141-146.