

ORIGINALES

Efecto del clorhidrato de metformina sobre el metabolismo en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos

F. González-González^a, O. Nicolau^a, J. Essien^b y J. Bardales^b

^aHospital Clínico-Quirúrgico Docente Manuel Ascunce Domenech.

^bHospital Ginecoobstétrico Docente Provincial Ana Betancourt de Mora. Camagüey. Cuba.

SUMMARY

The efficiency of the use of metformin chlorhydrate in patients with polycystic ovarian syndrome and history of infertility and menstrual disorders was evaluated in a double blinded, randomized, phase II clinical trial over a one year period at Camagüey Clinical-Surgical Teaching Hospital. The universe of study was constituted by 169 women who had previously received treatment with ovulation inductors for a period of one year or more. This universe was divided into a control group composed of 83 women treated with ovulation inductors (group I); and a group of 86 women (group II), to whom in addition to ovulation inductors, metformin chlorhydrate was administered. This last group of patients was randomly determined with the objective of avoiding associated risks. Data was processed using the SPSS statistical program for Windows. Results are expressed through frequency distribution and contingency tables. The predominant age group was 24-30 years in both groups I and II. At the onset of the study obese patients predominated in both groups. A significant progress was observed in the waist/hip index in patients that used metformin chlorhydrate, as well as a return to normalcy of the values of insulin in nearly all of these patients following the use of this product, in comparison to those of the control group. Considerable improvement was obtained in the values of the lipid profile in the control group; the state of insulin resistance improved to the point of total absence in patients treated with metformin chlorhydrate. At the end of the study none of the group II patients continued with altered fasting blood sugar, although with respect to the glucose tolerance test there was no notable difference between the two groups. The use of

metformin chlorhydrate in association with the classical therapy in patients with polycystic ovarian syndrome is recommended for better results in the achievement of adequate metabolic control.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP), también denominado hiperandrogenismo ovárico funcional¹ o anovulación hiperandrogénica crónica^{2,3}, es la endocrinopatía más común en las mujeres en edad reproductiva⁴. Ha sido reconocido desde la antigüedad en diversas formas, siendo Aristóteles uno de los primeros en relacionar algunas de sus características⁵, aunque no fue descrito como lo conocemos en la actualidad hasta 1935 por Stein y Leventhal⁶. Nuestros conocimientos sobre el SOP se han expandido en las pasadas décadas, sobre todo en lo referente a su relación con la insulinoresistencia.

Este síndrome afecta en la actualidad del 5 al 10% de las mujeres en edad reproductiva³. Si tenemos en cuenta que en Cuba existen aproximadamente 3.077.713 mujeres con esta edad⁷, existe la probabilidad de que presenten este síndrome 153.885-307.771 mujeres.

Como el SOP no constituye una entidad clínica bien definida, sino una variedad de alteraciones vinculadas con un aumento de la producción de estrógenos en los ovarios, las glándulas suprarrenales o ambos, se han señalado como criterios para su diagnóstico el hiperandrogenismo, la disfunción menstrual, los datos clínicos de hiperandrogenismo (hirsutismo, acné, alopecia y acantosis nigricans) y la exclusión de hipertrofia adrenal congénita. Los probables criterios incluyen resistencia a la insulina, inicio perimenárgico, aumento de la razón LH-FSH y la existencia de ovarios poliquísticos por ultrasono-

Aceptado para su publicación el 21 de enero de 2003.

graffia². Hay que destacar que sólo la presencia de ovarios poliquísticos en el examen ultrasonográfico, sin otra sintomatología, no implica un diagnóstico de este síndrome, ya que este hallazgo puede observarse en el 6 al 25% de la población en general⁸.

Si analizamos la fisiopatología de este síndrome encontramos la presencia de resistencia a la insulina y la subsiguiente alteración de la tolerancia a la glucosa, siendo la insulinoresistencia una alteración de la acción de la insulina en el metabolismo de la glucosa⁹. En mujeres androgénicas también parece existir una disminución de la acción insulínica^{11,12}. El mecanismo molecular preciso que produce la resistencia a la insulina aún no está claro; en estos momentos, no parece que la causa sea el número de receptores o uniones de la insulina, aunque la posibilidad de defectos en el receptor de la insulina no se ha eliminado por completo. Estudios actuales dirigen su enfoque a la cascada de acontecimientos que ocurren después de la unión del receptor con la insulina, y muchos de ellos se centran principalmente en los efectos de algunas moléculas sobre el metabolismo de la glucosa y la esteroidogénesis^{4,13}. Otro mecanismo también puede estar relacionado con la deficiente fosforilación del receptor de la insulina¹⁴. Al considerar la diversidad de manifestaciones en las pacientes portadoras de SOP, no nos puede sorprender la presencia de múltiples mecanismos.

La defectuosa acción de la insulina y el subsiguiente aumento compensador de los valores de insulina resultan en la disminución de la síntesis, por el hígado, de dos importantes proteínas transportadoras, la proteína de unión del factor de crecimiento insulínico I (IGFBP-I) y la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG). Esto provoca el aumento de las concentraciones libres (forma biológicamente activa) del factor de crecimiento insulínico I y II (IGF I y IGF II) capaz de incrementar la estimulación de la hormona luteinizante (LH), lo que promueve la producción de andrógenos por estímulo del receptor del IGF I. Aunque se considera que en el ovario predominan los receptores para el IGF II, se debe tener en cuenta que las concentraciones elevadas de insulina también pueden activar los receptores para el IGF I. La obesidad presente en el 50-65% de las pacientes con SOP puede aumentar los valores de resistencia a la insulina y de insulinemia⁴. El ambiente hiperandrogénico y normoestrogénico resultante conlleva un estado anovulatorio, y no existe progesterona disponible para romper con la constante estimulación estrogénica sobre el endometrio.

La hiperinsulinemia, la resistencia a la insulina, el hiperandrogenismo y la anovulación crónica pueden constituir a largo plazo un riesgo para las pa-

cientes portadoras de SOP, ya que pueden desarrollar con mayor facilidad hipertensión arterial, alteraciones en los valores lipídicos, trastornos en la fibrinólisis y la vasodilatación, incremento de los factores de riesgo vascular, hirsutismo, infertilidad, infarto de miocardio, diabetes mellitus tipo 2 y cáncer endometrial, entre otros^{9,15}. En pacientes portadoras de este síndrome también existe un aumento del riesgo de presentar problemas durante el embarazo, si se lograra éste, como abortos, tolerancia anormal a la glucosa, diabetes gestacional, hipertensión inducida por la gestación y que el producto de la gestación sea de bajo peso¹⁶.

En la actualidad se han desarrollado diferentes estudios en los que se utilizan fármacos sensibilizadores de la insulina o que mejoran la acción de la insulina, con el objetivo de mejorar el estado de insulinoresistencia y el hiperinsulinismo resultante presente en estas pacientes, lo que conlleva una mejoría del cuadro metabólico e hiperandrogenismo, así como la fertilidad de la paciente afectada^{4,17-24}. Entre estos fármacos podemos mencionar, en primera instancia, las biguanidas, especialmente la metformina. Ésta actúa disminuyendo la producción hepática de glucosa y la absorción intestinal de glucosa, y beneficia la sensibilidad a la insulina por el aumento de la llegada y utilización de glucosa en los tejidos periféricos²⁵. En estudios recientes también se demuestra que la metformina favorece la reducción de la estimulación de la acción ovárica de la enzima citocromo P-450c17OH-alfa en las mujeres con SOP, pero no en las que no presentan esta entidad²⁵⁻²⁷.

Otro de los pilares del tratamiento actual de este síndrome es el uso de inductores de la ovulación, sobre todo en las pacientes en las que se desee un embarazo. En este sentido, el medicamento de elección es el citrato de clomifeno que, por su acción antiestrogénica central, actúa ocupando los receptores estrogénicos en el hipotálamo y la hipófisis, por lo que bloquea la retroalimentación negativa del estradiol. Debido a esto, se produce un aumento de las concentraciones séricas de FSH, lo que resulta en la estimulación del crecimiento folicular y de la producción folicular de estradiol, aunque no se pueden descartar otros mecanismos^{4,25,28,29}.

Partiendo de los datos anteriores, nos propusimos realizar este estudio con el fin de valorar, de forma general, el efecto del clorhidrato de metformina sobre el metabolismo de los lípidos y los hidratos de carbono en las pacientes afectadas por el SOP en nuestro medio y, específicamente, distribuir la muestra según grupos etáreos, analizar la evolución de los índices cintura/cadera y de masa corporal, así como de la insuli-

nemia durante el estudio. Además, hemos evaluado el comportamiento de los valores glucémicos en ayunas, así como de la prueba de tolerancia oral a la glucosa durante la investigación.

MATERIALES Y MÉTODO

Se realizó un ensayo clínico de fase II, controlado, aleatorizado, de dos grupos, con un seguimiento de un año, donde se evaluó la eficacia del uso del clorhidrato de metformina en el tratamiento de las pacientes portadoras de SOP con historia de infertilidad y trastornos menstruales, con predominio de oligomenorrea, en el período comprendido entre enero de 2001 y de 2002 en la consulta de infertilidad del Hospital Clínico Quirúrgico Docente Provincial Manuel Ascunce Domenech, de Camagüey. La población del estudio estuvo constituida por 169 mujeres que habían recibido previamente, durante un período de un año o más, tratamiento clásico con inductores de la ovulación (clomifeno y/o gonadotrofinas). La muestra de estudio se dividió en dos grupos: uno control, integrado por 83 mujeres, en las que se mantuvo el tratamiento clásico con inductores de la ovulación (grupo I), y otro, formado por 86 mujeres a las que, además, se administró tratamiento con clorhidrato de metformina hasta un año, a dosis de 500 mg dos veces al día (grupo II). El grupo de pacientes que recibió tratamiento con clorhidrato de metformina se determinó de forma aleatoria con el objetivo de evitar sesgos.

Cada paciente incluida en el estudio ofreció voluntariamente su consentimiento informado (anexo 1), previa explicación amplia y comprensible del fundamento de la investigación y de las posibles reacciones medicamentosas. Asimismo, se les ratificó la posibilidad de salir del estudio cuando lo desearan, sin implicación posterior para su adecuado seguimiento y tratamiento.

Se realizó un examen físico a todas las pacientes, en el que se determinaron el peso, la talla, el cálculo del índice de masa corporal y toma de la presión arterial. Además, se llevó a cabo una determinación de los valores séricos de colesterol, triglicéridos, colesterol unido a lipoproteínas de alta (cHDL) y baja (cLDL) densidad según la fórmula de Friedewald, glucemia en ayunas, ciclograma, ultrasonografía ginecológica, LH y FSH al inicio y de forma trimestral, así como insulínemia, prolactina y la prueba de tolerancia a la glucosa que, en caso de estar alterada, se repitió a los 6 meses. Se utilizaron los valores normales de las determinaciones hormonales, de bioquímica clínica y de los componentes del semen del Instituto Nacional de Endocrinología, Ciudad de La Habana, 1996.

TABLA I. Distribución de la muestra según grupos de edades y uso del clorhidrato de metformina

GRUPOS ETÁREOS (AÑOS)	USO DE METFORMINA	
	sí	NO
17-23	11	7
24-30	41	41
31-36	24	26
37-43	10	9
44 o más	—	—
Total	86	83

Fuente: Encuestas.

En cada visita se analizaron los siguientes aspectos:

1. Interrogatorio sobre el estado de salud.
2. Examen físico general y por aparatos.
3. Medidas antropométricas: índice de masa corporal (IMC) e índice cintura/cadera (IC/C).
4. Exámenes de laboratorio antes mencionados.

Criterios de inclusión

1. Estar de acuerdo en participar en la investigación, refrendado con la firma del acta de consentimiento informado.
2. Ser portadora del síndrome de ovarios poliquísticos.
3. No presentar enfermedades asociadas que afectasen el tratamiento adecuado de esta entidad.
4. Tener nivel cultural suficiente que garantizara el cumplimiento de los requisitos imprescindibles para la realización del tratamiento.

Criterios de exclusión

1. Todas las pacientes que no reunieran los criterios de inclusión.
2. Presencia de enfermedades o complicaciones consideradas como invalidantes para realizar el tratamiento con clorhidrato de metformina.

Los datos fueron procesados mediante la utilización del sistema estadístico SPSS para Windows, realizándose una distribución de frecuencia y tablas de contingencia.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Al distribuir la población de estudio entre los diferentes grupos de edades, como se observa en tabla I, encontramos que esta entidad se presentó con mayor

TABLA II. Evolución del índice de masa corporal (IMC) y el uso o no de clorhidrato de metformina

IMC	USO DE METFORMINA					
	SÍ			NO		
	NORMAL	SOBREPESO	OBESO	NORMAL	SOBREPESO	OBESO
Inicio	–	18,6% (n = 86)	81,4% (n = 86)	–	4,8% (n = 83)	95,2% (n = 83)
Final	10,0% (n = 50)	70,0% (n = 50)	20,0% (n = 50)	2,8% (n = 72)	51,4% (n = 72)	45,8% (n = 72)

frecuencia en el grupo compuesto por pacientes de 24-30 años, seguido del grupo constituido por pacientes de 31-36 años de edad, tanto en el grupo control como en el que recibió clorhidrato de metformina. En tercer y cuarto lugar, en cuanto a la frecuencia, se incluyó a las pacientes pertenecientes a los grupos de edades de 17-23 y de 31-43 años, indistintamente, en cada grupo. Esta distribución se debe, entre otros factores, a que las mujeres entre 24 y 36 años de edad son las que generalmente cuentan con las condiciones tanto biológicas como socioeconómicas adecuadas para la maternidad^{3,8,9,16,30}, causa por la que acuden a la consulta de infertilidad, coincidiendo con los hallazgos obtenidos por Koivune et al⁸.

En la tabla II observamos que en la evolución del índice de masa corporal en la población, al inicio del estudio predominó el número de paciente obesas, tanto en el grupo tratado con metformina como en el grupo control, siendo de un 81,4 y 95,2%, respectivamente, seguido del grupo de pacientes con sobrepeso, sin que existiera ninguna paciente en su peso normal. Al final de la investigación se pudo apreciar una variación significativa de estas cifras en ambos grupos, pero que fue mayor en el grupo tratado con metformina, donde el número de pacientes obesas disminuyó a sólo el 20%, cifra que contrasta, a su vez, con el 45,8% de pacientes obesas del grupo control en igual momento. También observamos que en ambos grupos aumentó el número de pacientes con sobrepeso, con un 70% en el grupo que recibió metformina y un 51,4% en el grupo control. En el grupo tratado con el medicamento se logró que el 10% de las pacientes alcanzaran el estado de normopeso, lo que contrasta con el grupo control, donde sólo el 2,8% de las mujeres lograron alcanzarlo. La marcada diferencia en el peso logrado por las pacientes tratadas con el clorhidrato de metformina respecto al grupo control se debe a la disminución de la resistencia a la insulina, proporcionada por este medicamento, y la consiguiente adecuación de la utilización de los glúcidos, mejorando así el metabolismo de éstos^{4,10,17,18,24,26}. En la tabla III observamos el progreso del índice cintura/ca-

TABLA III. Índice cintura/cadera al inicio y final del estudio y su relación con el uso de clorhidrato de metformina

ÍNDICE CINTURA/CADERA	USO DE METFORMINA			
	SÍ		NO	
	< 0,9	> 0,9	< 0,9	> 0,9
Inicio	8,1% (n = 86)	91,9% (n = 86)	–	100,0% (n = 82)
Final	46,0% (n = 50)	54,0% (n = 50)	16,4% (n = 73)	83,6% (n = 73)

Fuente: Encuestas.

TABLA IV. Evolución de la insulinemia durante el estudio y el uso de clorhidrato de metformina

INSULINEMIA	USO DE METFORMINA			
	SÍ		NO	
	NORMAL	ALTA	NORMAL	ALTA
Inicio	1,16% (n = 86)	98,84% (n = 86)	–	100,0% (n = 83)
Final	93,55% (n = 31)	6,45% (n = 31)	72,73% (n = 33)	27,27% (n = 33)

Fuente: Encuestas.

dera durante la investigación. Pudimos advertir que, al inicio de ésta, en el grupo tratado con el clorhidrato de metformina el 91,9% de las pacientes presentaban un índice mayor de 0,9, y sólo el 8,1% de ellas poseían un índice menor de esta cifra. En el grupo control, al inicio del estudio el 100% de las pacientes eran portadoras de un índice superior a 0,9. Al final del estudio encontramos que, en el grupo control, el índice sólo disminuyó en el 16,4% de las pacientes, no siendo así en el grupo tratado con clorhidrato de metformina, donde existió una significativa reducción del índice, alcanzándose una cifra de 46,0% de las pacientes con valores menores de 0,9. Se debe tener en cuenta que un factor común en las pacientes afectadas de SOP es la presencia de sobrepeso u obesidad, generalmente con predominio de la obesidad central^{2,10,18,19,26}, con la consiguiente agravante de la resis-

TABLA V. Comportamiento lipídico durante el estudio y su relación con el uso de clorhidrato de metformina

		USO DE METFORMINA		
		SÍ	NO	
Colesterol	Inicio	Normal	11,6% (n = 86)	1,2% (n = 83)
		Patológico	88,4% (n = 86)	98,8% (n = 83)
	Final	Normal	96,0% (n = 50)	83,1% (n = 53)
		Patológico	4,0% (n = 50)	16,9% (n = 53)
Triglicéridos	Inicio	Normal	2,3% (n = 86)	8,4% (n = 83)
		Patológico	97,7% (n = 86)	91,6% (n = 83)
	Final	Normal	98,0% (n = 50)	90,4% (n = 52)
		Patológico	2,0% (n = 50)	9,6% (n = 52)
cLDL	Inicio	Normal	1,2% (n = 86)	-
		Patológico	98,8% (n = 86)	100,0% (n = 83)
	Final	Normal	100,0% (n = 50)	78,8% (n = 52)
		Patológico	- (n = 52)	21,2% (n = 52)
cHDL	Inicio	Normal	4,7% (n = 86)	4,8% (n = 83)
		Patológico	95,3% (n = 86)	95,2% (n = 83)
	Final	Normal	98,0% (n = 50)	92,3% (n = 52)
		Patológico	2,0% (n = 50)	7,7% (n = 52)

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. Fuente: Encuestas.

tencia a la insulina y de las complicaciones que ésta trae aparejada, incluyendo un aumento de las manifestaciones de esta enfermedad. De ahí deriva la importancia de la reducción de la obesidad central como factor predisponente al hiperinsulinismo presente en la génesis de dicho síndrome^{2,4,10-12,14,15,17,19}.

En la tabla IV se exponen los valores de insulínemia durante el período de estudio. Encontramos que, al inicio de éste, el 100% de las pacientes del grupo control presentaron valores elevados, frente al 98,84% en el grupo de estudio. Sólo un 1,16% de las pacientes presentaban valores adecuados, como es habitual en las portadoras de este síndrome^{2,4,10,11}. Al final de nuestra investigación observamos una diferencia significativa entre el grupo de estudio, tratado con clorhidrato de metformina, y el control, ya que en el

TABLA VI. Evolución de la glucemia al inicio y final del estudio relacionado con el uso o no de metformina

GLUCEMIA	USO DE METFORMINA					
	SÍ			NO		
	N	GAA	DM	N	GAA	DM
Inicio	68,6% (n = 86)	31,4% (n = 86)	-	72,3% (n = 83)	26,5% (n = 83)	1,2% (n = 83)
Final	100,0% (n = 51)	-	-	96,0% (n = 76)	4,0% (n = 76)	-

N: normal; GAA: glucemia de ayuno alterada; DM: diabetes mellitus.

Fuente: Encuestas.

primero los valores de insulínemia se normalizaron en el 93,55% de las pacientes y sólo se encontraron valores elevados en el 6,45% de ellas. Por el contrario, en el grupo control el 27,27% de las pacientes mantuvieron valores elevados de insulina en sangre y sólo el 72,73% de las mujeres lograron cifras adecuadas. La mayor disminución de los valores de insulínemia en el grupo de estudio se debe a la favorable influencia del clorhidrato de metformina sobre estas pacientes^{4,11,12,17-24}, disminuyendo la resistencia a la insulina, lo que desde el punto de vista fisiopatológico favorece la remisión del SOP. Estos datos coinciden con los de un grupo de estudios realizados en este sentido por La Marca²¹⁻²³ y Moghetti²⁴. En la tabla V se expone la elevación de los valores lipídicos al inicio del estudio en ambos grupos, en concreto con un predominio del aumento del colesterol en ambos grupos, con el 88,4 y 98,8% de las mujeres, respectivamente. Los triglicéridos presentaron un patrón semejante, con un 97,7% en el grupo de estudio y un 91,6% en el grupo control. En este período, el cLDL estaba elevado en el 98,8% de las pacientes del grupo de estudio y en el 100% de las pacientes del grupo control; igualmente, encontramos una disminución de los valores de cHDL en el 95,3% de las mujeres del grupo de estudio, así como en el 95,2% del grupo control. Al final del estudio se logró una mejoría considerable en los valores del perfil lipídico en ambos grupos, pero fue significativamente mayor en el grupo de estudio, que recibió tratamiento con el clorhidrato de metformina, encontrándose valores de colesterol normales en el 96,0% de las mujeres del grupo de estudio frente al 83,1% de normalidad alcanzado en el grupo control. Los triglicéridos fueron normales en el 98,0% de las pacientes del grupo de estudio y sólo el 90,4% de las pacientes del grupo control logró cifras adecuadas. El cLDL se normalizó en el 100% de las pacientes del grupo de estudio y sólo en el 78,8% del grupo

TABLA VII. Prueba de tolerancia a la glucosa al inicio y final del estudio y su relación con el uso o no de clorhidrato de metformina

PRUEBA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA	USO DE METFORMINA					
	SÍ			NO		
	N	TAG	DM	N	TAG	DM
Inicio	65,9% (n = 85)	32,9% (n = 85)	1,2% (n = 85)	72,3% (n = 83)	26,5% (n = 83)	1,2% (n = 83)
Final	100,0% (n = 20)	—	—	100,0% (n = 23)	—	—

N: normal; TAG: tolerancia alterada a la glucosa; DM: diabetes mellitus.
Fuente: Encuestas.

control, y el cHDL fue normal, en este período, en el 98,0% del grupo de estudio y sólo mejoró a un 92,3% en el grupo control. Se logró una significativa mejoría del perfil lipídico en el grupo tratado con metformina, que presentó al final del estudio mejores valores de lípidos en comparación con el grupo control, tratado tradicionalmente, lo que también concuerda con recientes estudios realizados por Moghetti et al²⁴. Cuando valoramos el progreso de los valores de glucemia durante el período de estudio, como se expone en la tabla VI, el grupo de estudio presentó una glucemia alterada en ayunas en el 31,4% de las mujeres, y normal en el 68,6%, sin que se observara ningún caso de diabetes; en el grupo control se encontró un 1,2% de mujeres diabéticas, con un 26,5% de mujeres con glucemia alterada en ayunas y un 72,3% con glucemias normales; al final de la investigación hallamos que en el grupo control no apareció ningún caso nuevo de diabetes y mantuvo un 4,0% de pacientes con glucemia alterada en ayunas y un 96,0% de ellas con glucemias normales, lo que contrasta con el 100% de pacientes con glucemias normales del grupo tratado con el clorhidrato de metformina. Teniendo en cuenta que la mejoría en el perfil glucémico de las pacientes tratadas con metformina fue mayor que en el grupo control, podemos confirmar la positividad de la influencia del tratamiento con este medicamento en las pacientes afectadas por SOP, lo que coincide con los estudios realizados por Moghetti et al²⁴, con la diferencia que dicho estudio se realizó durante 6 meses y el nuestro se extendió por período de un año.

Por último, en la tabla VII analizamos los valores resultantes de la prueba de tolerancia a la glucosa oral en ambos grupos de estudio al inicio y final de la investigación, encontrándose al inicio de ésta un 1,2% de pacientes diabéticas en cada grupo estudiado, con valores de tolerancia alterada a la glucosa en el 32,9% de las mujeres pertenecientes al grupo de estudio y en el 26,5% del grupo control. Los valores fueron nor-

males en el 65,9% del grupo de estudio y en el 72,3% del grupo control. Al final de la investigación se encontraron valores normales de la prueba de tolerancia a la glucosa en el 100% de las pacientes investigadas en cada grupo, teniendo en cuenta que, por razones materiales, no fue posible realizar esta prueba a todas las pacientes del estudio que no fueran portadoras de diabetes mellitus; no obstante, nuestros resultados coinciden con los obtenidos en la escasa bibliografía referente al tratamiento con el clorhidrato de metformina en pacientes portadoras de SOP²⁴.

CONCLUSIONES

1. El uso de clorhidrato de metformina influye de forma positiva sobre los valores del índice de masa corporal e índice cintura/cadera en las pacientes con SOP.
2. El estado de insulinoresistencia mejoró en mayor medida en las pacientes tratadas con clorhidrato de metformina, hasta el punto de no existir, al final de la investigación, ninguna paciente de este grupo portadora de glucemia alterada en ayunas, aunque con respecto a la prueba de tolerancia a la glucosa no existieron diferencias significativas entre ambos grupos.
3. El uso del clorhidrato de metformina permitió una mejoría mayor del perfil lipídico en las pacientes con SOP.

RECOMENDACIONES

Recomendamos el uso clorhidrato de metformina en asociación con la terapia clásica en las pacientes con SOP, en aras de obtener mejores y más rápidos resultados en cuanto al logro de un adecuado control metabólico.

RESUMEN

Se realizó un ensayo clínico fase II, controlado, con asignación aleatoria, en dos ramas, donde se evaluó la eficacia del uso del clorhidrato de metformina en el tratamiento de las pacientes portadoras del síndrome de ovarios poliquísticos (SOP), con historia de infertilidad y trastornos menstruales en un período de un año en el Hospital Clínico-Quirúrgico de Camagüey. El estudio estuvo constituido por 169 mujeres que recibieron tratamiento con inductores de la ovulación (clomifeno y/o gonadotrofinas) por un período igual o mayor de un año. Las pacientes se dividieron en dos grupos, un grupo control integrado por 83 mujeres con tratamiento con inductores de la ovulación (grupo I), y otro, de 86 mujeres, al que, además, se administró clorhidrato de metformina (grupo II). Este último grupo se determinó de forma aleatoria con el objetivo de evitar riesgos. Los datos se procesaron mediante el sistema estadístico SPSS para Windows realizándose distribución de frecuencia y tablas de contingencia. El grupo de edad predominante fue el de entre 24 y 30 años en ambos grupos. En la evolución del índice de masa corporal de las pacientes, al inicio del estudio, observamos el predominio de las obesas en ambos grupos. También observamos un progreso significativo del índice cintura/cadera en las que usaron clorhidrato de metformina. Después de utilizar este producto los valores de insulina se nor-

malizaron en casi la totalidad de las pacientes a diferencia del grupo control. Se logró una mejoría considerable de los valores del perfil lipídico en el grupo control. El estado de insulinoresistencia mejoró en mayor medida en las pacientes tratadas con clorhidrato de metformina, hasta el punto de no existir. Al final de la investigación ninguna paciente de este grupo siguió presentando alteración de la glucemia en ayunas, aunque con respecto a la prueba de tolerancia a la glucosa no existieron diferencias significativas entre ambos grupos. Es recomendable el uso del clorhidrato de metformina en asociación con la terapia clásica en las pacientes con SOP, en aras de lograr un adecuado control metabólico.

ANEXO 1. Consentimiento informado

Nombre del paciente: _____

Por este medio expreso mi aceptación voluntaria a participar en una investigación en forma de ensayo clínico, donde se nos impondrá tratamiento para el síndrome de ovarios poliquísticos. He sido informada por parte del médico de asistencia de que:

- Se me ha explicado que soy portadora del síndrome de ovarios poliquísticos.
- Las pacientes que entremos dentro del grupo de estudio seremos divididas en dos subgrupos, y a uno de éstos se le administrará clorhidrato de metformina. Se me explica y se me muestra información documental internacional acerca de las características farmacológicas de este medicamento, efectos, mecanismos de acción, efectos esperados con el tratamiento y sus posibles efectos adversos.
- Se nos explica que la selección de las pacientes que tomarán este medicamento se realizará de forma aleatoria.
- Soy consciente de que puedo abandonar este estudio cuando lo desee sin que esto influya en el consiguiente seguimiento y tratamiento de mi enfermedad.

Para que así conste firmo la presente a los ____ días del mes de _____ del año _____.

Firma de la paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ehrmann DA, Rosenfield RL, Burnes RB, et al. Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. *N Engl J Med* 1992;327:157-62.
2. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, et al. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1992;41:1257-66.
3. Lobo RA. A disorder without identity: HCA, PCO, PCOD, PCOS, SLS. what are we to call it?! *Fertil Steril* 1995;63:1158-9.
4. Slowey MJ. Polycystic ovary syndrome: new perspective on an old problem. *South Med J* 2001;94:190-6.
5. Aristotle. *Aristotle's works*. Oxford: Clarendon Press, 1910.
6. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181-91.
7. Anuario Estadístico de Salud de Cuba. Cuba: MinSap, Edición 29; 2000.
8. Koivune R, Laatikainen T, Tomas C, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in healthy women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:137-41.
9. Speroff L, Kase RH, Glass NG. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 6th ed. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 1999; p. 487-22.
10. Reaven GM. Banting Lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
11. Portensky L. On the paradox of insulin-induced hyperandrogenism insulin resistant states. *Endocr Rev* 1991;12:3-13.
12. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;18:774-800.
13. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, et al. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1999;340:1314-20.
14. Dunaif A, Xia J, Book C-B, et al. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and skeletal muscle: a potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1995;96:801-10.
15. Azziz R, Dunaif A, Giudice LC, et al. Diagnosis and management of polycystic ovary syndrome. *Contemp Obstet Gynecol* 1998;43(Suppl):1-29.
16. Urman B, Sarac E, Dugan L, et al. Pregnancy in infertile PCOD patients: complications and outcome. *J Reprod Med* 1997;42:501-5.

- | | |
|---|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 17. Kolodziejczyk B, Duleba AJ, Spaczynski RZ, et al. Metformin therapy decreases hyperandrogenism and hyperinsulinemia in women with Polycystic Ovary Syndrome. <i>Fertil Steril</i> 2000;73:1149-54. 18. Unluhizarci K, Kelestimur F, Bayram F, et al. The effects of metformin on insulin resistance and Ovarian Steroidogenesis in women with Polycystic Ovary Syndrome. <i>Clin Endocrinol (Oxf)</i> 1999;51:231-6. 19. Pugeat M, Ducluzeau Ph. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome and metformin. <i>Drugs</i> 1999;58(Suppl 1):41-6. 20. Seale FG, Robinson RD, Neal GS. Association of metformin and pregnancy in the polycystic ovary syndrome: a report of three cases. <i>J Reprod Med</i> 2000;45:507-10. 21. La Marca A, Egbe TO, Morgante G, et al. Metformin treatment reduces ovarian cytochrome p-450c17alpha response to human chorionic gonadotrophin in women with insulin resistance-related polycystic ovary syndrome. <i>Hum Reprod</i> 2000;15:21-3. 22. De Leo V, La Marca A, Orvieto R, et al. Effect of metformin on Insulin-Like Growth Factor (IGF) I and IGF-binding protein I in polycystic ovary syndrome. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2000;85:1598-600. 23. La Marca A, Morgante G, Paglia T, et al. Effects of metformin on Adrenal Steroidogenesis in women with Polycystic Ovary Syndrome. <i>Fertil Steril</i> 1999;72:985-9. | <ol style="list-style-type: none"> 24. Moghetti P, Castello R, Negri C, et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open long-term clinical evaluation. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2000;85:139-46. 25. <i>Medicina Interna [texto CD-ROM] Farreras Rozman</i>. 14.^a ed. Madrid: Ediciones Harcourt S.A., 2000. 26. Vidal-Puig AJ, Considine RV, Jimenez-Linan M, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gene expression in human tissues. Effects of obesity, weight loss, and regulation by insulin and glucocorticoids. <i>J Clin Invest</i> 1997;99:2416-22. 27. Burant CF, Sreenan S, Hirano K, et al. Troglitazone action is independent of adipose tissue. <i>J Clin Invest</i> 1997;100:2900-8. 28. Butzow TL, Kettel LM, Yen SS. Clomiphene citrate reduces serum insulin-like growth factor I and increases sex hormone-binding globulin levels in women with polycystic ovary syndrome. <i>Fertil Steril</i> 1995;63:1200-3. 29. McDonough PG. The clomid twins: Waiting for a single isomer heaven [editorial]. <i>Fertil Steril</i> 1997;68:186. |
|---|---|

González-González F, et al. Efecto del clorhidrato de metformina sobre el metabolismo en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos

30. Kirchengast S, Huber J. Body composition characteristics and body fat distribution in lean women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2001;16:1255-60.