



ARTICULOS ORIGINALES

ORIGINAL PAPERS

MEJORES TASAS DE ÉXITO DE FIV/ICSI CON EL USO DE METFORMINA EN MUJERES CON OVARIO POLIQUÍSTICO

Resumen

Objetivo: Determinar el efecto de metformina en las tasas de éxito de fertilización in vitro (FIV) e inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), en mujeres con ovario poliquístico.

Diseño: Estudio retrospectivo. **Institución:** Centro de Fertilidad y Ginecología del Sur, Cusco.

Participantes: Mujeres con infertilidad asociada a ovario poliquístico. **Métodos:** Se compara las tasas de éxito de FIV/ICSI de 7 mujeres con diagnóstico asociado de ovario poliquístico, usuarias de metformina, y de 9 mujeres con el mismo diagnóstico no usuarias del fármaco.

Principales medidas de resultados: Embarazo. **Resultados:** La tasa de implantación fue 35%, la de embarazo bioquímico, 71,4%, y la de embarazo clínico, 57,1%, en las mujeres con ovario poliquístico usuarias de metformina. Las mujeres con ovario poliquístico no usuarias del fármaco tuvieron tasas de 0%, 11,1% y 0,0%, respectivamente. **Conclusiones:** El uso de metformina mejoró las tasas de éxito de FIV/ICSI en mujeres con ovario poliquístico.

Palabras clave: Fertilización in vitro-FIV, inyección intracitoplasmática de espermatozoides-ICSI, ovario poliquístico, síndrome de ovario poliquístico, metformina.

Luis Vargas-Tominaga^{1,2},
Alberto Vargas-Lechuga^{1,2},
Ricardo Pella^{2,3},
José Sierra^{2,4},
Lizardo Núñez^{1,2},
Rina Cuadros^{1,2}

¹ Médico Ginecólogo Obstetra

² Centro de Fertilidad y Ginecología del Sur (CFGS), Cusco, Perú

³ Magíster en Biología Molecular

⁴ Biólogo

Better IVF/ICSI success rates with metformin use in women with polycystic ovary

ABSTRACT

Objectives: To determine metformin influence in in vitro fertilization (IVF) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI) success rates in women with polycystic ovaries (PCO). **Design:** Retrospective study. **Setting:** Fertility and Gynecology Southern Center, Cusco, Peru. **Participants:** Women with polycystic ovaries associated infertility. **Methods:** We compared IVF/ICSI success rates in 7 women with diagnosis of PCO who used metformin and 9 women with PCO who did not use metformin. **Main outcomes measures:** Pregnancy. **Results:** In PCO women using metformin implantation rate was 35%, biochemical pregnancy rate 71,4%, and clinical pregnancy rate 57,1%. In PCO women not using metformin, suc-

cess rates were respectively 0%, 11,1%, and 0%. **Conclusions:** Metformin use improved IVF/ICSI success rates in PCO women.

Keywords: In vitro fertilization-IVF, intracytoplasmic sperm injection-ICSI, polycystic ovary, polycystic ovary syndrome, metformin.

INTRODUCCIÓN

El término 'ovarío poliquístico' se refiere a aquel ovario que muestra en el examen de ultrasonido un número grande de folículos pequeños e inmaduros.

Correspondencia:

Dr. Luis Vargas Tominaga
Calle Lechugal 405 Oficina 213, Cusco, Perú
www.fertilidadcusco.com.pe
Correo-e: tominaga@fertilidadcusco.com.pe

Conflicto de intereses: Ninguno

Trabajo presentado como Tema Libre al XVIII Congreso Peruano de Obstetricia y Ginecología, octubre 2010

Rev Per Ginecol Obstet. 2010; 56: 289-293

Fue descrito por primera vez en 1935, por Irvine Stein y Michel Leventhal, que presentaron un reporte de siete pacientes. Cuatro de ellas eran obesas, con amenorrea y ovarios grandes, de aspecto poliquístico. Ellos realizaron



resección en cuña en las siete pacientes, logrando ovulación en todas y embarazo en dos de ellas ⁽¹⁾.

Es a partir de dicho reporte que se reconoce el ovario poliquístico y el síndrome de ovario poliquístico (SOP), y se observa que son características muy frecuentes en la población general, así como dentro del grupo de pacientes que acuden a consulta por infertilidad.

Mientras el término 'ovario poliquístico' se refiere al aspecto del ovario en el ultrasonido, el término 'síndrome de ovario poliquístico' es usado cuando dicho aspecto al ultrasonido se asocia a síntomas y signos de hiperandrogenismo y disfunción ovárica. El SOP es de diagnóstico sencillo; sin embargo, la diversidad de su expresión de síntomas y signos en un espectro amplio hace difícil determinar criterios absolutos de diagnóstico.

Es por ello que, el año 2003, se realizó el Panel de Consenso de Rotterdam, con el objetivo de llegar a acuerdos en los criterios de diagnóstico ^(2,3).

Se considera ovario poliquístico cuando el recuento folicular supera los 8 folículos en cada ovario. Para otros investigadores, el recuento debe superar los 10 folículos. La definición clásica señala un recuento mayor a 12 folículos de 2 a 9 mm. El SOP se presenta en 5 a 10% de mujeres en edad reproductiva. Es causa frecuente de infertilidad por anovulación ⁽⁴⁾ y de pérdida precoz del embarazo ⁽⁵⁾.

En el Perú, Noriega encontró ovarios poliquísticos en 28,8% de 104

mujeres voluntarias. Inclusive, señaló características del SOP en dicho grupo, tales como irregularidad menstrual en 50%, sobrepeso en 17% e hirsutismo en 76% de ellas ⁽⁶⁾.

Dentro del grupo de pacientes con infertilidad, en el Hospital Arzobispo Loayza de Lima, Gasco encuentra que 22,4% de las causas de infertilidad son por un factor ovárico endocrino y, dentro de ello, 31,9% presenta anovulación crónica y 18,8% tiene SOP ⁽⁷⁾. Pacheco y colaboradores, en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins, encuentran un factor ovárico asociado en 41,2% de parejas con infertilidad y, dentro de este grupo, solo 7% tuvo diagnóstico de ovario poliquístico ⁽⁸⁾.

Se ha observado la asociación del SOP con hiperinsulinismo e insulino-resistencia en 30 a 50% de las pacientes ^(4,5). La resistencia a la insulina es un defecto genético posreceptor. La traducción de la señal de insulina no es reconocida correctamente por los tejidos blancos, lo que lleva en forma compensatoria a una sobreproducción de insulina ⁽⁹⁾. El hiperinsulinismo provoca un aumento de la síntesis ovárica de andrógenos, al incrementar la actividad de la enzima P450 17 α . Lo mismo sucede en la glándula suprarrenal, aumentando la secreción de andrógenos. La síntesis hepática de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) es disminuida por la insulina, incrementando los andrógenos libres ⁽¹⁰⁾.

La metformina es una biguanida utilizada en el manejo de pacientes con diabetes mellitus no insulino

dependiente, capaz de aumentar la sensibilidad insulínica. Su mecanismo de acción es multifactorial; principalmente lo ejerce a nivel hepático, donde disminuye la gliconeogénesis. En la periferia estimula la captación de glucosa por parte del músculo y el tejido graso. No está claro si su efecto periférico deriva de mejorar directamente la actividad posreceptor o tras incrementar el metabolismo no oxidativo de la glucosa ^(10,11).

Conociendo la importancia de la insulinoresistencia en la fisiopatología del SOP, han surgido estudios que refieren que la biguanida metformina es capaz de disminuir el hiperandrogenismo ovárico, mejorando los parámetros metabólicos endocrinos y reproductivos de las pacientes ^(11,12). El presente estudio busca poner en evidencia los efectos de la metformina en las tasas de éxito de las técnicas de reproducción asistida de alta complejidad en mujeres con ovario poliquístico.

MÉTODOS

Se realiza un estudio retrospectivo, revisando los registros de procedimientos de FIV o ICSI efectuados desde el mes de mayo de 2005 hasta el mes de junio de 2010, en el Centro de Fertilidad y Ginecología del Sur, instalado en la ciudad de Cusco, a 3330 m.s.n.m.

Se consideró el diagnóstico asociado de ovario poliquístico en aquella paciente cuyo conteo de folículos antrales fue mayor a 18. Dicho conteo fue realizado en ambos ovarios, considerando aquellos folículos entre 2 y 9 mm.



El uso de clorhidrato de metformina fue por lo menos durante los dos meses previos al procedimiento de FIV/ICSI.

Se seleccionó 16 pacientes con diagnóstico asociado de ovario poliquístico. De ellas, 7 pacientes utilizaron metformina y 9 no usaron el fármaco.

Ambos grupos no mostraron diferencias estadísticamente significativas en edad, conteo de folículos antrales, número de ovocitos aspirados, número de ovocitos fecundados, grosor del endometrio, dosis total de gonadotropinas, horas de cultivo y número de embriones transferidos (tabla 1).

Los esquemas de estimulación ovárica, la realización de ICSI y la transferencia de embriones en estadio de blastocisto, en ambos grupos, no mostraron diferencias estadísticamente significativas (tabla 2).

Se dosó sub-unidad β -hCG a los 14 días de la aspiración folicular.

La tasa de implantación fue definida como el número de sacos gestacionales con embrión activo versus el número de embriones transferidos. La tasa de embarazo bioquímico se representó como el número de pacientes con β -hCG positivo versus el número de pacientes con transferencia embrionaria. La tasa de embarazo clínico fue el número de pacientes con gestación activa versus el número de pacientes con transferencia embrionaria.

El análisis estadístico se realizó con las pruebas t de student para las variables cuantitativas y chi cuadrado para las variables cualitativas.

Tabla 1. Características de las pacientes estudiadas.

	Usuaría de metformina	No usuaria de metformina	p
	Media	Media	
Edad (años)	34,4	31,9	0,167
Conteo de folículos antrales	20,3	20,3	0,924
Ovocitos aspirados (número)	13,4	10,9	0,469
Ovocitos fecundados (número)	6,9	6,0	0,523
Grosor del endometrio (mm)	10,4	8,7	0,052
Dosis total de gonadotropinas (UI)	2 100,0	1 791,7	0,332
Horas de cultivo	100,9	102,3	0,932
Embriones transferidos (número)	2,9	3,2	0,472

Tabla 2. Procedimientos realizados.

	Usuaría de metformina	No usuaria de metformina	p
Antagonistas + gonadotropinas	4/7(57,1%)	2/9(22,2%)	0,152
Agonistas + gonadotropinas	3/7(42,9%)	7/9(77,8%)	0,152
ICSI	4/7(57,1%)	3/9(33,3%)	0,341
Transferencia de blastocistos	5/7(71,4%)	4/9(44,4%)	0,280

Tabla 3. Tasas de implantación, embarazo bioquímico y embarazo clínico.

	Usuaría de metformina	No usuaria de metformina	p
Transferencias	7	9	
Embriones transferidos	20	29	
Mujeres con β -hCG positivo	5	1	
Mujeres con saco gestacional presente	4	1	
Mujeres con embrión activo	4	0	
Número de sacos gestacionales	8	1	
Número de sacos gestacionales con embrión activo	7	0	
Tasa de implantación	7/20 (35,0%)	0/29 (0,0%)	0,0006
Tasa de embarazo bioquímico	5/7 (71,4%)	1/9 (11,1%)	0,0134
Tasa de embarazo clínico	4/7 (57,1%)	0/9 (0,0%)	0,0088

RESULTADOS

Las tasas de éxito de FIV/ICSI fueron significativamente mejores en las pacientes con ovario poliquístico que utilizaron metformina (tabla 3). La tasa de implantación fue 35%, la

de embarazo bioquímico, 71,4%, y la de embarazo clínico, 57,1%. Las pacientes con ovario poliquístico que no utilizaron metformina tuvieron tasas de 0%, 11,1% y 0%, respectivamente.



DISCUSIÓN

Es frecuente observar el diagnóstico asociado de ovario poliquístico durante la evaluación de las parejas con infertilidad. La visualización de una gran reserva ovárica, el observar numerosos folículos, nos lleva lógicamente a pensar en un pronóstico favorable para la pareja, al decidir por técnicas de reproducción asistida de alta complejidad, sea FIV o ICSI.

Sin embargo, las mujeres con ovario poliquístico constituyen un grupo de pacientes que requieren de una preparación especial para tener resultados óptimos, por diferentes razones.

Dor y colaboradores⁽¹³⁾ observan un mayor número de ovocitos por ciclo, pero menor tasa de fecundación, al comparar los resultados de FIV en mujeres con ovario poliquístico con mujeres sin este diagnóstico. Ambos grupos logran similar número de embriones por ciclo y similar tasa de embarazo. Heijnen y colaboradores⁽¹⁴⁾, dentro de un metaanálisis, confirman lo anterior.

Homburg y colaboradores⁽¹⁵⁾ plantean un efecto potencial de los niveles elevados de LH en el ovocito y/o en el endometrio, al observarse una menor tasa de aborto en mujeres con ovario poliquístico que recibieron tratamiento previo con agonistas de GnRH.

Es posible que los niveles elevados de LH o el hiperinsulinismo con la hiperandrogenemia secundaria tengan un efecto deletéreo sobre el ovocito o sobre el endometrio. Caro

y colaboradores⁽¹⁶⁾ observan que el uso de metformina en mujeres con ovario poliquístico mejora las condiciones reproductivas, al disminuir los niveles de insulina y andrógenos, sin alterar mayormente los niveles de LH.

Stadtmauer y colaboradores⁽¹⁷⁾ comunican el uso de metformina en la preparación de las pacientes con ovario poliquístico previo a FIV. Las pacientes que utilizaron el fármaco lograron un menor número de folículos, un menor nivel máximo de estradiol y un mayor número de ovocitos maduros. Este grupo de pacientes tuvo 70% de tasa de embarazo clínico, mientras esta fue 30% en el grupo que no utilizó metformina.

Tang y colaboradores⁽¹⁸⁾ encuentran una tendencia similar, encontrando 44,4% de tasa de embarazo en el grupo con metformina y 19,1% en el grupo con placebo.

El presente estudio encuentra diferencias significativas en las tasas de implantación de los procedimientos de FIV/ICSI, siendo 35% en las mujeres con ovario poliquístico usuarias de metformina y 0% en las no usuarias. Las tasas de embarazo clínico llegaron a 57,1% en las usuarias del fármaco, siendo nula en las no usuarias.

El uso de metformina en mujeres con ovario poliquístico mejora la resistencia a la insulina al disminuir la actividad de la enzima citocromo P450 17 α . Ello lleva a disminuir los niveles de andrógenos, permitiendo la mejoría del microambiente intrafolicular.

La disminución en los niveles de insulina permitiría mejorar la implantación del embrión, al incrementar los niveles de glicodelina y de IGF BP1 en las glándulas endometriales. El grosor y la vascularización del endometrio mejoran con el uso de metformina⁽¹⁹⁾. En el presente estudio se observó un mayor grosor endometrial en las mujeres que utilizaron metformina, sin llegar a ser estadísticamente significativo.

El presente estudio, tiene un número reducido de casos y controles. Sin embargo, al tener criterios de inclusión estrictos en la selección de casos, permite poner en evidencia el beneficio del uso de metformina en mujeres con ovario poliquístico que requieren de procedimientos de FIV/ICSI.

En conclusión, el uso de metformina en mujeres con ovario poliquístico mejoró las tasas de éxito de FIV/ICSI.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Santos E, Laparte C, Salvador J. Síndrome del ovario poliquístico. *Toko-Gin Pract.* 2002;61(8):467-81.
2. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81(1):19-25.
3. Pacheco, J. Manejo del síndrome de ovario poliquístico en la mujer infértil. Notas recientes sobre el Consenso de Thessaloniki. *Rev Per Ginecol Obstet.* 2008;54:143-8.
4. Gordon JD, Speroff L. Handbook for Clinical Gynecologic Endocrinology and



- Infertility. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2002:240-53.
5. Watson H, Kiddy DS, Hilton-Fairley D, Scanlon MJ, Barnard C, Collins WP, Bonney RC, Franks S. Hypersecretion of luteinizing hormone and steroids in women with recurrent early miscarriage. *Human Reprod.* 1993;8:829-33.
 6. Noriega LO. Prevalencia del síndrome de ovarios poliquísticos en una población normal (Tesis de Bachiller). Lima-Perú: Universidad Peruana Cayetano Heredia. 1989: pp 59.
 7. Gasco LF. El factor ovárico endocrino en infertilidad matrimonial (Tesis de Bachiller). Lima-Perú. Universidad Peruana Cayetano Heredia. 1992: pp 52.
 8. Pacheco J, Ángeles, R, Ishihara J, Orihuela P, Zúñiga C. Gestación en parejas con infertilidad. Experiencia en el Hospital Nacional E. Rebagliati Martins, EsSalud. *Rev Per Ginecol Obstet.* 2005;51(2):69-79.
 9. Sozen I, Arici A. Hyperinsulinism and its interaction with hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Surv.* 2000;55(5): 321-8.
 10. Diamanti-Kandarakis E, Zapati E. Insulin sensitizers and antiandrogens in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Ann New York Acad Sci.* 2000;900:203-12.
 11. Diamanti-Kandarakis E, Kouli C, Tsianateli T, Bergiele A. Therapeutic effects of metformin on insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *Europ J Endocrinol.* 1998;138(3):269-74.
 12. Vandermolen DT, Ratts VS, Evans WS, Stovall DW, Kauma SW, Nestler JE. Metformin increase the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone. *Fertil Steril.* 2001;75(2):310-5.
 13. Dor J, Shulman A, Levran D, Ben-Rafael Z, Rudak E, Mashiac S. The treatment of patients with polycystic ovarian syndrome by in vitro fertilization and embryo transfer: a comparison of results with those of patients with tubal infertility. *Hum Reprod.* 1990;5:816-8.
 14. Heijnen EM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Laven JS, Macklon NS, Fauser BC. A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2006;12:13-21.
 15. Homburg R, Levy T, Berkovitz D, Farchi J, Feldberg D, Ashkenazi J, Ben-Rafael Z. Gonadotropin-releasing hormone agonist reduces the miscarriage rate for pregnancies achieved in women with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril.* 1993;59:527-31.
 16. 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).
 17. Stadtmauer LA, Toma SK, Riehl RM, Talbert LM. 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. Tang T, Glanville J, Orsi N, Barth JH, Balen AH. The use of metformin for women with PCOS undergoing IVF treatment. *Hum Reprod.* 2006;21:1416-25.
 19. Jakubowicz DJ, Seppala M, Jakubowicz S, Rodriguez-Armas O, Rivas-Santiago A, Koistinen H, Koistinen R, Nestler JE. Insulin reduction with metformin increases luteal phase serum glycodelin and insulin-like growth factor-binding protein 1 concentrations and enhances uterine vascularity and blood flow in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2001;86(3):1126-33.