

Metformina per al tractament de la infertilitat associada a l'ovari poliquístic?

Inka Miñambres

Resident de 3er any. Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Nota: Adaptació del treball presentat al curs de doctorat "Introducció a la Medicina Basada en l'Evidència". Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia, i Medicina Preventiva. Departament de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona.

Escenari clínic

La Carla és una noia de 30 anys que acut al seu endocrinòleg de referència per la impossibilitat de quedar-se embarassada a pesar de múltiples intents en l'últim any i mig. Com a únics antecedents de la nostra pacient destaca un ovari poliquístic diagnosticat fa 6 anys davant la troballa d'hirsutisme, irregularitat menstrual, dades analítiques d'hiperandrogenisme i confirmació ecogràfica d'ovaris poliquístics. Per aquest motiu, durant aquests anys la pacient ha rebut únicament tractament amb dieta i mesures físiques per millorar l'hirsutisme. D'altra banda, la pacient refereix diagnòstic de diabetis mellitus fa escassament un mes, motiu pel qual ha iniciat tractament amb metformina, seguint les recomanacions de la seva metgessa de capçalera.

La pacient és visitada pel resident de tercer any d'endocrinologia i nutrició, en Maties, qui, després de veure els exàmens complementaris que aporta la pacient i que confirmen l'ovari poliquístic alhora que descarten altres causes possibles d'infertilitat, explica a la pacient que els tractaments utilitzats pel seu problema són principalment dos: el citrat de clomifè i el tractament amb gonadotrofines i que per dur-los a terme l'haurà de derivar a la clínica de fertilitat. La Carla, que està habituada a utilitzar Internet, comenta a en Maties que no està d'acord amb prendre tanta medicació i que ha llegit casos en què la metformina ha ajudat alguna pacient a quedar-se embarassada. Arribat a aquest punt, en Maties no sap què contestar i decideix citar la pacient un altre dia per poder-li oferir una resposta contundent.

Les discrepàncies

L'ovari poliquístic es relaciona de forma molt estreta amb la presència de sobrepès, obesitat i diabetis mellitus i es postula que la presència d'insulinorresistència podria ser el principal factor patogènic. D'altra banda, el tractament amb metformina augmenta la sensibilitat a la insulina en pacients amb diabetis mellitus tipus 2. Així doncs, si aquest fàrmac millora un dels factors clau implicats en l'ovari poliquístic, podria millorar altres aspectes relacionats amb la malaltia, a més del control glucèmic. Amb aquest raonament, en Maties es planteja la següent pregunta d'investigació: *"En pacients amb ovari poliquístic, el tractament amb metformina resulta efectiu en termes de milloria dels problemes de fertilitat?"*

La cerca d'una resposta

L'endemà, en Maties es dirigeix a la biblioteca amb la intenció de realitzar una cerca de bibliografia per solucionar el seu dubte. Utilitza dues bases de dades, donat que són les que té a l'abast: *PubMed* i *The Cochrane Library*. Per tal de seleccionar de manera efectiva els articles rellevants, utilitza els següents paràmetres en forma de termes MeSH: *polycystic ovary syndrome, metformin, pregnancy, ovulation* i *fertility*.

A la cerca a *PubMed*, en Maties troba una gran quantitat d'articles que es veu incapaç de repassar tot sol (216 en total), de manera que limita els articles a aquells que siguin metanàlisis, estiguin publicats en els últims 10 anys i en llengua anglesa, francesa o espanyola; troba 8 treballs, dels quals pot descartar-ne tres només llegint el títol, donat que es basen en l'anàlisi de la combinació de metformina amb els tractaments per l'ovulació ja coneguts (clomifè o gonadotrofines) i en Maties vol trobar dades sobre l'ús aïllat de metformina.

A la cerca a *The Cochrane Library* troba 5 revisions sistemàtiques, però només una d'elles avalua el tractament amb metformina sola i és la mateixa que una de les trobades amb *PubMed*.

Així doncs, en Maties es troba amb cinc articles, dels quals, després de llegir els resums, en descarta dos més

Correspondència: Dra. Inka Miñambres Donaïre
Resident de 3er any. Servei d'Endocrinologia i Nutrició
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
C/ Sant Antoni M. Claret, 167
08025 Barcelona
Adreça electrònica: iminambres@santpau.cat

perquè són anàlisis de combinacions de tractaments. A més, s'adona que un és una part d'un altre de més extensió que avalua altres aspectes de l'ovari poliquístic, a més a més de la fertilitat. Dels dos articles que resten, finalment, el nostre resident escull "*Use of metformin in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis*" publicat l'any 2008 a *Obstetrics and Gynecology*, ja que és l'article més recent i que conté un nombre més gran d'assaigs clínics.

En Maties observa que, per tal d'avaluar la qualitat dels assaigs clínics inclosos en la metanàlisi triada, no es va utilitzar cap escala en concret (com la de Jadad, per exemple) sinó que es basa en una opinió d'experts que analitzaren aspectes com l'aleatorització (només assaigs clínics aleatoritzats), l'emascament, el poder estadístic i les pèrdues en el seguiment. Observa que hi ha heterogeneïtat en les característiques dels assaigs, així com el fet que no se cita si l'anàlisi és per intenció de tractar. Els autors de la metanàlisi van fer una cerca bibliogràfica mitjançant les bases de dades *Medline*, *Embase*, *Scopus* i *PubMed Central* i es van assegurar que no existia un biaix de publicació mitjançant els tests d'Egger i Begg. Finalment, els autors citen que van realitzar una anàlisi de sensibilitat per determinar l'efecte individual de cada assaig en l'oportunitat relativa (*odds ratio*) total i es va trobar que cap dels estudis dominava el resultat global.

Així doncs, en Maties, prou satisfet amb la qualitat de la seva metanàlisi, es disposa a analitzar els resultats. Per tal d'avaluar els efectes de la metformina en la fertilitat van tenir en compte dos efectes finals: l'ovulació i l'embaràs; els resultats en forma d'oportunitat relativa van ser 2,94 (1,43-6,02) i 1,56 (0,74-3,33), respectivament. En conclusió, s'obtenien resultats positius i significatius quan s'avaluava l'ovulació però no significatius en termes d'assoliment d'embaràs. Respecte a això, en Maties pensa que possiblement caldrien estudis amb un nombre més elevat de pacients i amb més potència per aconseguir la significació estadística.

Finalment, en Maties vol saber si els pacients inclosos en la metanàlisi s'assemblen a la Carla i observa que, efectivament, es tracta de dones amb desig gestacional que compleixen els criteris de Rotterdam per l'ovari poliquístic com la Carla, amb l'únic problema que la majoria d'ells exclou a pacients amb diagnòstic previ de diabetis mellitus, la qual cosa podria afectar la generalització dels resultats i l'aplicabilitat al cas de la seva pacient.

La resolució del cas clínic

La Carla, després d'uns dies de reflexió i convençuda que no vol rebre cap tractament que no sigui estrictament necessari, escolta la informació que li dona en Maties a la següent visita (efectes positius de la metformina en termes de milloria en l'ovulació però dades no significatives quant a assoliment d'embaràs i problemes en la generalització a les pacients amb diabetis mellitus) i decideixen, de comú acord, que donat que la metformina ha estat recentment introduïda i que la milloria del control glicèmic podria tenir efectes beneficiosos afegits, esperaran uns mesos amb aquest únic tractament i, si no s'aconsegueix l'embaràs, es plantejaran les altres opcions farmacològiques disponibles.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Creanga AA, Bradley HM, McCormick C, Witkop CT. Use of metformin in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2008 Apr;111(4):959-68.
2. Moll E, van der Veen F, van Wely M. The role of metformin in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2007 Nov-Dec;13(6):527-37.
3. Kashyap S, Wells GA, Rosenwaks Z. Insulin-sensitizing agents as primary therapy for patients with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod.* 2004 Nov;19(11):2474-83.
4. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2003 Oct 25;327(7421):951-3.
5. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitizing drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD003053. DOI: 10.1002/14651858.CD003053.pub4.